2.5 臨床に関する概括評価

目次

2.5.1 製品開発の根拠 7
2.5.1.1 病態，疫学 7
2.5.1.2 治療の現状 7
2.5.1.3 ウパダシチニブに関する背景情報 10
2.5.1.3.1 医薬品の名称 10
2.5.1.3.2 化学名及び構造 11
2.5.1.4 UC に対するウパダシチニブの開発計画 11
2.5.1.4.1 海外臨床開発計画 12
2.5.1.4.2 国内臨床開発計画 13
2.5.1.4.3 臨床試験の概要 13
2.5.1.4.4 国際共同試験の結果を国内申請に用いることの妥当性 20
2.5.1.5 国内開発への規制当局の助言 21
2.5.1.6 医薬品の臨床試験の実施の基準の遵守 23
2.5.1.7 承認申請に用いた臨床試験データパッケージ 23
2.5.1.8 参考文献 24
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 27
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 28
2.5.3.1 ウパダシチニブの薬物動態 28
2.5.3.2 薬物相互作用 29
2.5.3.3 第 IIb 及び III 相試験における曝露－反応解析 30
2.5.3.4 用法・用量の妥当性（曝露－反応解析，2.7.2.3.3.2.4 項） 30
2.5.4 有効性の概括評価 33
2.5.4.1 有効性の評価に用いた試験 33
2.5.4.2 第 III 相試験の有効性の結果 34
2.5.4.2.1 被験者の内訳，人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（導入療法プラセボ対照併合解析） 34
2.5.4.2.2 導入療法試験：M14-234 試験 Substudy 2 及び M14-675 試験 34
2.5.4.2.3 維持療法試験：M14-234 試験 Substudy 3 46
2.5.4.2.4 全体集団と日本人部分集団の比較 57
2.5.4.3 有効性のまとめ 58
2.5.4.4 参考文献 59

2.5.5 安全性の概括評価....61
2.5.5.1 曝露状況....62
2.5.5.2 有害事象....62
2.5.5.2.1 有害事象の概要....63
2.5.5.2.2 比較的よく見られる有害事象....79
2.5.5.2.3 重篤な有害事象....81
2.5.5.2.4 投与中止に至った有害事象....85
2.5.5.2.5 特に注目すべき有害事象....88
2.5.5.2.6 その他の注目すべき安全性評価項目....132
2.5.5.3 その他の臨床検査値....155
2.5.5.3.1 バイタルサイン....155
2.5.5.3.2 妊娠....155
2.5.5.4 安全性のまとめ....157
2.5.5.4.1 全体的なプロファイル....157
2.5.5.4.2 日本人被験者のプロファイル....161
2.5.5.5 参考文献....162
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論....163
2.5.6.1 治療の背景....163
2.5.6.1.1 疾患又は症状....163
2.5.6.1.2 現行の治療....163
2.5.6.1.3 治療状況に関する不確実性....165
2.5.6.2 プロダクト・プロファイル....165
2.5.6.2.1 ベネフィット....173
2.5.6.2.2 リスク....182
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....189
2.5.6.3 リスク管理のための方策....189
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価....190
2.5.6.5 補遺....192
2.5.6.6 参考文献....193
2.5.7 参考文献....197

表一覧

表 2.5.1-1. 承認申請に用いた臨床試験データパッケージ....23
表 2.5.4-1. 疾患活動性及び症状関連の結果（NRI-C，ITT1 集団）：
M14-234 試験 Substudy 2 及び M14-675 試験....36

表 2.5.4-2. 内視鏡的及び組織学的評価関連の結果（NRI-C，ITT1 集団）：M14-234 試験 Substudy 2 及び M14-675 試験 40
表 2.5.4-3. 炎症のバイオマーカー関連の結果（NRI-C 又は MMRM，ITT1 集団）：M14-234 試験 Substudy 2 及び M14-675 試験 43
表 2.5.4-4. QOL 関連の結果（MMRM，ITT1 集団）：M14-234 試験 Substudy 2 及び M14-675 試験 45
表 2.5.4-5. 疾患活動性及び症状関連の結果（NRI-C，ITTA 集団）：M14-234 試験 Substudy 3 48
表 2.5.4-6. 内視鏡的及び組織学的評価関連の結果（NRI-C，ITTA 集団）：M14-234 試験 Substudy 3 52
表 2.5.4-7. 炎症のバイオマーカー関連の結果（NRI-C 又は RTB-MI，ITTA 集団）：M14-234 試験 Substudy 3 54
表 2.5.4-8. QOL 関連の結果（RTB-MI，ITTA 集団）：M14-234 試験 Substudy 3 56
表 2.5.5-1. 有害事象の概要（発現割合，PC IND 集団） 64
表 2.5.5-2. 有害事象の概要（発現割合，PC IND 集団，日本人部分集団） 65
表 2.5.5-3. 有害事象の概要（100 人年あたりの発現件数，EXT IND 集団） 67
表 2.5.5-4. 有害事象の概要（100 人年あたりの発現件数，EXT IND 集団，日本人部分集団） 68
表 2.5.5-5. 有害事象の概要（100 人年あたりの発現件数，RESP MAIN 集団） 70
表 2.5.5-6. 有害事象の概要（100 人年あたりの発現件数，RESP MAIN 集団，日本人部分集団） 72
表 2.5.5-7. 有害事象の概要（100 人年あたりの発現件数，RESP MAIN 集団，更新） 75
表 2.5.5-8. 有害事象の概要（100 人年あたりの発現件数，RESP MAIN 集団，日本人部分集団，更新） 77
表 2.5.5-9. 主な有害事象 [a]（M14-234 試験 SS 1，SA1A 集団，全体集団及び日本人部分集団） 136
表 2.5.5-10. 主な有害事象 [a]（M14-234 試験 SS 2，SA1 及び SA2 集団，全体集団及び日本人部分集団） 139
表 2.5.5-11. 主な有害事象 [a]（M14-675 試験，SA1 及び SA2 集団，全体集団及び日本人部分集団） 141
表 2.5.5-12. 主な有害事象 [a]（M14-234 試験 SS 3，SAC 集団，全体集団及び日本人部分集団） 143
表 2.5.5-13. 主な有害事象 [a]（M14-234 試験 SS 3，SAC 集団，全体集団及び日本人部分集団，更新） 145

表 2.5.5-14. 主な有害事象[a]（M14-533 試験，SA1，SA2 及び SA UPA 集団，全体集団）.....148
表 2.5.5-15. 主な有害事象[a]（M14-533 試験，SA1，SA2 及び SA UPA 集団，日本人部分集団）.....149
表 2.5.5-16. 主な有害事象[a]（M14-533 試験，SA1，SA2 及び SA UPA 集団，全体集団，更新）.....153
表 2.5.5-17. 主な有害事象[a]（M14-533 試験，SA1，SA2 及び SA UPA 集団，日本人部分集団，更新）.....154
表 2.5.6-1. 中等症から重症の活動性 UC に対する導入療法及び維持療法におけるウパダシチニブのベネフィット.....174
表 2.5.6-2. 中等症から重症の活動性 UC 患者を対象としたウパダシチニブの導入療法及び維持療法における主要リスク.....183

図一覧

図 2.5.1-1. 潰瘍性大腸炎　難治例の治療.....9
図 2.5.1-2. ウパダシチニブの構造.....11
図 2.5.1-3. UC を対象としたウパダシチニブの第 III 相試験の概略.....12
図 2.5.1-4. 試験デザインの概略：M14-234 試験 SS 1.....14
図 2.5.1-5. 試験デザインの概略：M14-234 試験 SS 2.....15
図 2.5.1-6. 試験デザインの概略：M14-234 試験 SS 3.....18
図 2.5.1-7. 試験デザインの概略：M14-533 試験.....20
図 2.5.6-1. UC　難治例の治療.....164
図 2.5.6-2. UC でのウパダシチニブのベネフィット・リスク評価の分類.....166
図 2.5.6-3. ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回投与対プラセボの投与 8 週時までの導入療法におけるベネフィット・リスクのフォレストプロット.....167
図 2.5.6-4. Bio-IR の状態別（Bio-IR，Non-bio-IR）のウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回投与対プラセボの投与 8 週時までの導入療法におけるベネフィット・リスクのフォレストプロット.....169
図 2.5.6-5. ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg 1 日 1 回投与対プラセボの投与 52 週時までの維持療法におけるベネフィット・リスクのフォレストプロット.....171

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)
ALL UPA 集団	Long-Term All-UPA Analysis Set	長期全ウパダシチニブ併合解析集団
ALL TRT 集団	All Treated UC Analysis Set	全ウパダシチニブ併合解析集団
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}	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
Bio-IR	biologic inadequate responders	生物学的製剤に対して効果不十分，効果減弱又は不耐容であった被験者/患者
BMI	body mass index	体容量指数
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent total clearance	見かけのクリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
COA	Clinical Outcome Assessment	--
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過率
EXT IND 集団	Extended Induction Treatment Analysis Set	導入療法延長投与併合解析集団
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue	--
GCP	good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HDL-C	high-density lipoprotein cholesterol	高比重リポ蛋白コレステロール
hsCRP	high-sensitivity c-reactive protein	高感度 C 反応性タンパク
IBD	inflammatory bowel disease	炎症性腸疾患
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire	--
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IFN	Interferon	インターフェロン
IL (-x)	interleukin (-x)	インターロイキン (-x)
ISE	Integrated Summary of Efficacy	--
ISS	Integrated Summary of Safety	--
ITT	intent-to-treat	--

略語又は用語	省略していない表現又は説明 (英語)	省略していない表現又は説明 (日本語)
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
J-ISE	Japan Integrated Summary of Efficacy	--
J-ISS	Japan Integrated Summary of Safety	--
JSA	Japan population subgroup analysis	--
LDL-C	low-density lipoprotein-cholesterol	低比重リポ蛋白コレステロール
MACE	major adverse cardiovascular event	主要心血管事象
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MTX	methotrexate	メトトレキサート
NMSC	non-melanoma skin cancer	非黒色腫皮膚癌
Non-bio-IR	non-biologic-inadequate responders	従来の治療に対して効果不十分，効果減弱又は不耐容を示すものの生物学的製剤は無効ではない被験者/患者
PC IND 集団	Placebo-Controlled Induction Treatment Analysis Set	導入療法プラセボ対照併合解析集団
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	preferred term	基本語
QOL	quality of life	生活の質
RBS	rectal bleeding subscore	直腸出血サブスコア
RESP MAIN 集団	Responders Maintenance Analysis Set	改善例維持療法併合解析集団
SFS	stool frequency subscore	排便回数サブスコア
SIR	standard incidence ratio	標準化罹患比
SOC	system organ class	器官別大分類
SA 集団	safety population	安全性解析対象集団
SS	Substudy	--
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
UC	ulcerative colitis	潰瘍性大腸炎
ULN	upper limit of normal	基準値上限
6-MP	6-mercaptopurine	6-メルカプトプリン

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 病態，疫学

潰瘍性大腸炎（以下「UC」）は，クローン病と並んで特発性炎症性腸疾患の主要病態の 1 つである。UC の病因は完全には解明されていないが，遺伝的に疾患感受性の高い人で，環境因子に対する未制御かつ過剰な局所免疫反応により引き起こされると考えられている [1]。UC は，大腸に発生する慢性・再発性の炎症性疾患であり，腸粘膜及び粘膜下層の炎症・潰瘍を特徴とする。

臨床症状の特徴として，便意逼迫及びしぶりを伴う出血性下痢がある。臨床経過は，再燃と寛解を特徴とする。UC の診断では，臨床所見から UC を疑い，診断検査を実施して診断を裏付け，感染症を除外して診断される [2]。

UC でみられる腸管症状で最も重度なものは中毒性巨大結腸及び穿孔である。腸管外合併症には，関節炎，皮膚症状，ぶどう膜炎，及び原発性硬化性胆管炎がある。UC 患者は結腸癌のリスクが高く，そのリスクは罹病期間及び結腸の罹患範囲と共に上昇する [3]。

UC は，30 歳以下の成人に多く発症するものの，小児や 50 歳以上の年齢層にもみられる疾患である [4]。様々な地域で実施された研究の結果から，UC の有病率は，年代の経過に伴って増加する傾向が認められる [5–7]。地域別では，欧州で 10 万人あたり 505 人と最も高く，北米では 10 万人あたり 286.3 人，アジア及び中東では 10 万人あたり 106.2 人 [8]，本邦では 10 万人あたり 172.9 人である [9 10]。2017 年の報告では，UC の罹患率は，欧州で 10 万人年あたり 57.9 人と最も高く，北米では 10 万人年あたり 23.1 人，アジア及び中東では 10 万人年あたり 6.5 人であった [8]。

2.5.1.2 治療の現状

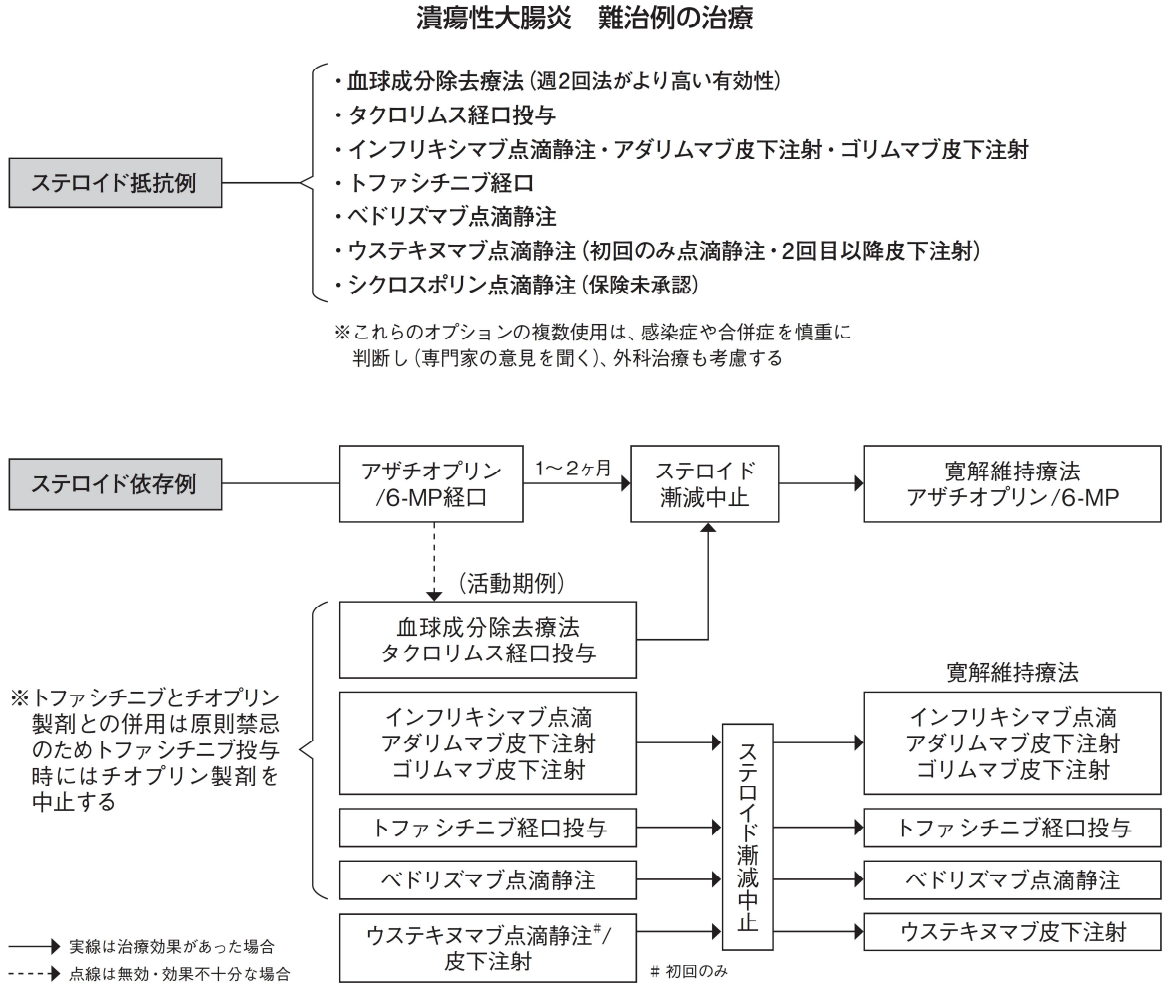
UC の治療では，炎症を抑制し症状を緩和することを目標とする。UC の治療薬は限られており，利用できる薬物治療であっても，炎症過程が必ずしも寛解するとは限らず，重大な有害事象の危険性を伴う。

軽症から中等症の活動性 UC に対する治療薬として，5-アミノサリチル酸（以下「5-ASA」）誘導体製剤や免疫調節薬などが投与される。より重症化した患者には，副腎皮質ステロイドが投与されるが，長期投与には不向きである [11]。副腎皮質ステロイドの投与で，感染症，情動障害，精神障害，皮膚損傷，代謝性骨疾患などの副作用の発現頻度や重症度が高まる。副腎皮質ステロイドは寛解の維持に有効ではなく，米国消化器病学会の UC 治療指針では，副腎皮質ステロイドの長期投与は推奨されていない [11]。中等症から重症の症状が認められる患者では，免疫調節薬（アザチオプリン，6-メルカプトプリン［以下「6-MP」］又はメトトレキサート［以下「MTX」］）での治療が有効なことがある（本邦において 6-MP 及び MTX は UC に対して保険適応外である）。しかし，免疫調節薬は，導入療法として使用するには効果の発現が遅く（3–6 ヵ月），維持療法として使用するには骨髄抑制，感染症，肝毒性，膵炎，悪性腫瘍などの有害事象が発現する危険性があることから，その投与は限定的である [11, 12]。これらの治療を実施した場合にも，10 年間で約 10%–15%の UC 患者は再発率の高い重度の臨床経過をたどり，約 10%–

15%の UC 患者は，炎症経過の原因部分を除去するために結腸 / 直腸の切除が必要となるが，重大な術後合併症を伴うことがある [12]。特定の免疫学的経路を標的とする生物学的製剤も，中等症から重症の UC 患者で治療効果が評価されてきた。抗腫瘍壊死因子（以下「TNF」）製剤は，初めて炎症性腸疾患に使用された生物学的製剤である。抗ヒト TNF-α 抗体製剤であるインフリキシマブ，アダリムマブ，及びゴリムマブは，UC に対する治療薬として使用されている。抗ヒト α4β7 インテグリン抗体製剤であるベドリズマブや，最近では，抗ヒトインターロイキン（以下「IL」）12 / 23 p40 抗体製剤であるウステキヌマブの炎症性腸疾患への適応が承認された [13]。その他，ヤヌスキナーゼ（以下「JAK」）阻害剤であるトファシチニブも UC の適応症を有している。

国内では，厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（久松班）潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針（2021 年 3 月改訂）[4] において，UC の難治例の治療として，血球成分除去療法，タクロリムス，インフリキシマブ，アダリムマブ，ゴリムマブ，トファシチニブ，ベドリズマブ，ウステキヌマブ，シクロスポリン，手術が挙げられている（図 2.5.1-1）。これらのうち，シクロスポリンは UC に対する適応を有していない。

図 2.5.1-1.　　潰瘍性大腸炎　難治例の治療



注：厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（久松班）
潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針（2021 年 3 月改訂）から引用

ウパダシチニブを開発する科学的背景・意義

UC の治療において，生物学的製剤は，非経口投与のため，注入又は注射部位反応を引き起こす可能性がある。その他の副作用は重篤な感染症であり，抗 TNF 製剤及びウステキヌマブでは，黒色腫及びリンパ腫などの稀な悪性腫瘍が発現する可能性がある[14, 15]。また，生物学的製剤を投与された患者の 17%-45%のみが臨床的寛解を達成するが，一部の生物学的製剤では，有効性の発現が遅く，最大の有効性が得られるまでに 3 ヵ月以上かかることがある。更に，抗薬物抗体は効果の減弱及び過敏症反応の増加につながる可能性がある[16-19]。これらの治療法が利用可能であっても，UC 患者の最大 25%は入院が必要となる可能性があり，約 15%の患者は生命を脅かす疾

患である急性重症潰瘍性大腸炎を発症する。本疾患には入院及び入院治療が推奨され，効果の早期発現が極めて重要である[20]。このため，生物学的製剤を含む既存の薬物治療に対して効果不十分又は不耐容の UC 患者では，メディカルニーズとして新たな治療の選択肢が求められている。

JAK は，多くのサイトカイン受容体のシグナル伝達プロセスにおいて二量体として機能する細胞内のチロシンキナーゼのファミリーである[21]。JAK は自然免疫及び適応免疫の双方において重要な役割を担い，炎症性疾患の治療法として魅力的な標的となっている[22–25]。JAK シグナル経路を自己免疫疾患の標的とすることは，JAK シグナル経路を介して情報伝達をする種々の炎症性サイトカインがそれら免疫系疾患の発症に関与していることから有効と考えられる。JAK シグナル経路が活性化すると，炎症性及び自己免疫障害の一因となる生存因子，サイトカイン，ケモカイン，並びに白血球遊走及び細胞増殖を促進させるその他の分子の発現が開始される。

トファシチニブは，JAK 阻害剤として最初に承認された薬剤であり，本邦，米国，欧州を含む世界各国で関節リウマチに対する治療薬として承認され，その後，関節症性乾癬（本邦では未承認）及び UC に対する治療薬として承認された。トファシチニブは JAK1，JAK2 及び JAK3 を阻害する経口の JAK 阻害剤であり，JAK1 及び JAK3 に対する *in vitro* での機能的特異性が高い。中等症から重症の活動性 UC 患者を対象とした第 III 相試験では，プラセボと比べてトファシチニブの導入療法及び維持療法における高い有効性が示された[26]。また，フィルゴチニブは，経口の JAK1 阻害剤であり，*in vitro* において JAK2 より JAK1 への機能的特異性が高く，第 III 相試験で UC の治療薬として有効性が示され[27–28]，本邦では UC に対する治療薬として 2021 年 4 月に承認申請された[29]。

ウパダシチニブは，選択的かつ可逆的な JAK 阻害剤である。ウパダシチニブは JAK2 及び JAK3 と比較して JAK1 をより強力に阻害する。JAK1 の阻害により，炎症性障害の一因となることが分かっている多くの重要な炎症性サイトカイン（IL-2，IL-6，IL-7，IL-15 及びインターフェロン［以下「IFN」］γ など）のシグナル伝達を阻害する。ウパダシチニブは，これらの炎症性サイトカイン経路の調整を通して，UC，並びにリウマチ，消化器及び皮膚分野のその他の免疫介在性炎症性疾患の有効な治療法となる可能性がある。JAK 阻害に対する選択性が異なることから，選択性の低い他の治療戦略と比べて，ウパダシチニブは，炎症性疾患患者に対するベネフィット/リスクプロファイルを改善することが期待される。ウパダシチニブは，関節リウマチに対する治療薬として本邦，米国，欧州を含む世界各国で承認されている。更に本邦では関節症性乾癬及びアトピー性皮膚炎に対する治療薬としても承認されている（2021 年 10 月現在）。

2.5.1.3 ウパダシチニブに関する背景情報

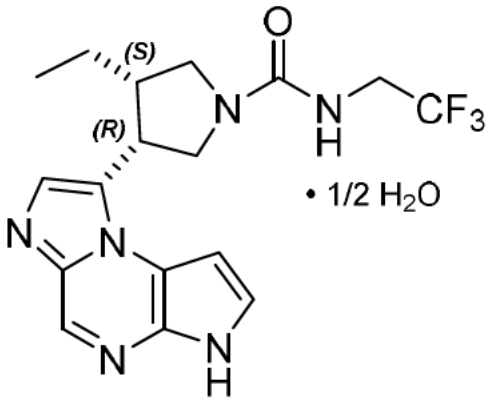
2.5.1.3.1 医薬品の名称

治験薬の名称	ABT-494；A-1293543.0 (遊離塩基)
一般名（JAN）	ウパダシチニブ水和物
一般名（INN）	Upadacitinib

2.5.1.3.2 化学名及び構造

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

図 2.5.1-2. ウパダシチニブの構造



分子式： $C_{17}H_{19}F_3N_6O•½H_2O$ (ヘミ水和物)
分子量： 389.38

ウパダシチニブは，経口の選択的かつ可逆的な JAK 阻害剤である。ウパダシチニブは JAK2 及び JAK3 と比較して JAK1 をより強力に阻害する。JAK1 を阻害すると，多くの炎症性サイトカインのシグナル伝達が阻害される [30]。増加しつつあるエビデンスから，JAK の阻害がヒトにおける複数の免疫介在性炎症性疾患の徴候及び症状に対する有効な治療法であることが示唆されている。

ウパダシチニブは，2021 年 10 月現在，既存治療で効果不十分な関節リウマチなどに対して欧米 40 ヵ国以上で承認されているが，UC の適応を承認している国はない。

2.5.1.4 UC に対するウパダシチニブの開発計画

UC に対するウパダシチニブの臨床開発は，中等症から重症の活動性 UC 患者を対象に，ウパダシチニブの有効性及び安全性を評価する目的で計画された。臨床開発計画には，国際共同試験である導入療法期（第 IIb 相試験 Substudy［以下「SS」］1 及び第 III 相試験 SS 2）及び維持療法期（第 III 相試験 SS 3，実施中）を含む第 IIb / III 相試験（M14-234 試験［5.3.5.1-1 項及び 5.3.5.1-3 項］），第 III 相導入療法試験（M14-675 試験［5.3.5.1-2 項］），並びに実施中の第 III 相長期継続投与試験（M14-533 試験［5.3.5.2-1 項］）が含まれた。これらの臨床試験はいずれも評価資料であり，日本人を含む国際共同試験である。なお健康成人を対象とした第 I 相試験（M19-376 試験［5.3.1.2-1 項］，M21-561 試験［5.3.1.2 2 項］，及び M19-139 試験［5.3.3.1-1 項］）も実施した。なお，本承認申請に用いた臨床試験データパッケージは表 2.5.1-1 に示す。

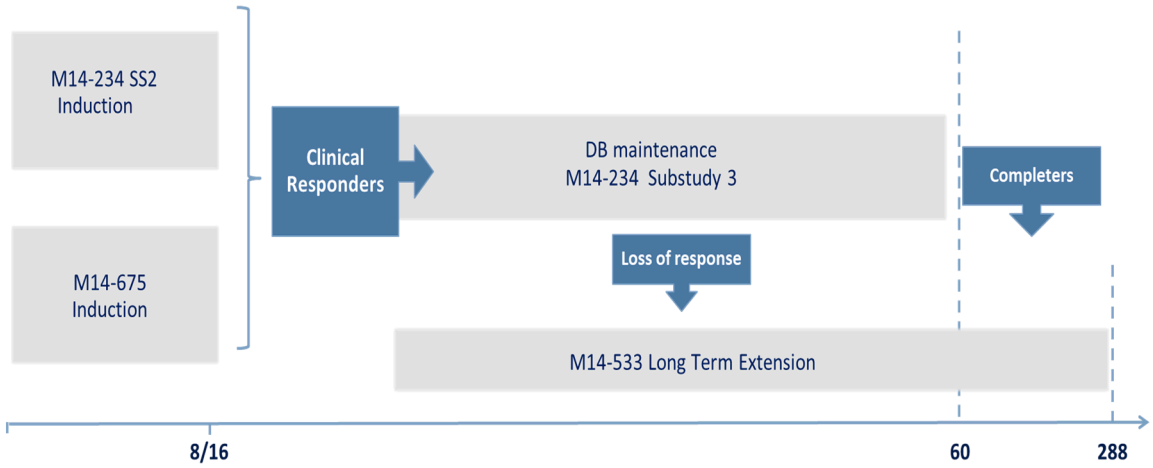
2.5.1.4.1 海外臨床開発計画

海外での臨床開発計画では，健康被験者を対象に第 I 相試験（M19-376 試験，M21-561 試験，及び M19-139 試験）を実施した。中等症から重症の活動性 UC 患者を対象に，第 IIb 相用量探索導入療法期（M14-234 試験 SS 1）を実施し，ウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg，30 mg 及び 45 mg（いずれも 1 日 1 回）の用法及び用量で検討した。本試験の有効性，安全性及び曝露–反応解析に基づき，第 III 相試験で評価する導入用量としてウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回を選択した。また，別の疾患を対象としたウパダシチニブの試験から得られている結果及び曝露–反応解析からも，これらの用量選択が支持された。

UC を対象としたウパダシチニブの第 III 相試験の概略を図 2.5.1-3 に示す。

第 III 相試験である M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験では，中等症から重症の活動性 UC 患者を対象として，導入療法におけるウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回の有効性及び安全性を評価した。M14-234 試験 SS 1 及び SS 2 並びに M14-675 試験は，生物学的製剤に対して効果不十分，効果減弱又は不耐容である患者（以下「Bio-IR」），及び従来の治療（経口アミノサリチル酸製剤，免疫調節薬又は副腎皮質ステロイド）に対して効果不十分，効果減弱又は不耐容を示すものの生物学的製剤は無効ではない患者（以下「Non-bio-IR」）を対象とした。M14-234 試験 SS 1，SS 2 又は M14-675 試験の導入療法で臨床的改善を達成した被験者を対象として M14-234 試験 SS 3 を実施し，維持療法におけるウパダシチニブの有効性及び安全性を評価した。更に，M14-234 試験 SS 1 の導入療法期終了時に効果不十分であった被験者，M14-234 試験 SS 3 の維持療法期間中に効果減弱した被験者又は M14-234 試験 SS 3 を完了した被験者を対象として，第 III 相長期継続投与試験である M14-533 試験を実施し，ウパダシチニブの長期安全性及び有効性を評価した。

図 2.5.1-3. UC を対象としたウパダシチニブの第 III 相試験の概略



DB = double-blind; SS2 = Substudy 2; UPA = upadacitinib

2.5.1.4.2 国内臨床開発計画

UC を対象としたウパダシチニブの臨床開発計画に含まれる第 I 相試験を除くすべての試験は，日本人を含む国際共同試験として実施した。

2.5.1.4.3 臨床試験の概要

2.5.1.4.3.1 第 I 相試験

M19-376 試験

健康被験者を対象とした第 I 相試験であり，市販予定製剤 45 mg と第 III 相試験で使用された製剤 45 mg のバイオアベイラビリティを，高脂肪/高カロリー食摂取後及び絶食時の両条件下で比較して評価した。

M21-561 試験

健康被験者を対象とした第 I 相試験であり，市販予定のウパダシチニブ 15 mg 製剤 3 錠と第 III 相試験で使用したウパダシチニブ 45 mg 製剤 1 錠とのバイオアベイラビリティを，高脂肪/高カロリー食摂取後及び絶食時の両条件下で比較して評価した。

M19-139 試験

健康被験者を対象とした第 I 相試験であり，ウパダシチニブ 45 mg の反復投与がチトクローム P 450 の基質の薬物動態に及ぼす影響を評価した。

2.5.1.4.3.2 第 IIb 相試験（導入療法）

M14-234 試験 SS 1

M14-234 試験 SS 1 は，中等症から重症の活動性 UC 患者を対象とした第 IIb 相導入療法用量探索試験であり，異なる用量のウパダシチニブを 8 週間投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較して評価した。本試験の主な目的は，寛解導入におけるウパダシチニブの用量反応，有効性及び安全性を検討し，M14-234 試験 SS 2 を含む第 III 相試験で更に評価するウパダシチニブの導入用量を決定することであった。

M14-234 試験 SS 1 の試験デザインの概略を図 2.5.1-4 に示す。

M14-234 試験 SS 1 では，250 例の被験者を 1：1：1：1：1 の比率で以下のウパダシチニブの 4 用量（7.5 mg，15 mg，30 mg 及び 45 mg，いずれも 1 日 1 回）又はプラセボのいずれかにランダム化することとした。ランダム化については，生物学的製剤の前治療歴（あり又はなし），ベースラインでの副腎皮質ステロイドの使用（あり又はなし）及びベースラインでの Adapted

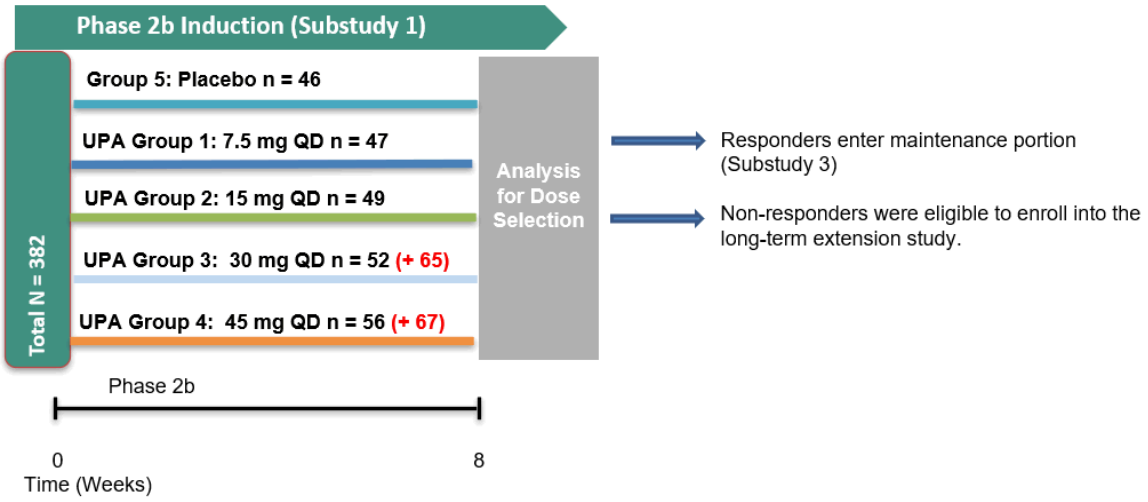
Mayo スコア（7 以下又は 7 超）を因子として層別化した。M14-234 試験 SS 1 では，組み入れた被験者の約 75%が Bio-IR であり，約 25%が Non-bio-IR であった。

M14-234 試験 SS 1 の試験期間は，スクリーニング期が最長 5 週間，二重盲検導入療法期が 8 週間であった。ウパダシチニブはいずれの用量も 1 日 1 回投与であり，これ以降については，用量のみの記載とした。

ランダム化した全被験者（主要被験者）が 8 週間の導入療法期を完了した後，プラセボに対するウパダシチニブの有効性及び安全性の用量設定解析を実施した。解析期間中，追加被験者 100 例を M14-234 試験 SS 1 のウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回群（以下「30 mg 群」；ウパダシチニブの他の用量群についても以下同様）及び 45 mg 群（各 50 例）にランダム化することとした。追加被験者を組み入れた目的は，解析期間中に試験が中断することを回避し，M14-234 試験 SS 3 で維持療法に再ランダム化される臨床的改善を達成した被験者を十分に確保することであった。

8 週間の導入療法期終了後に臨床的改善を達成しなかった M14-234 試験 SS 1 の被験者は，長期継続投与試験である M14-533 試験に参加できることとした。

図 2.5.1-4.　　試験デザインの概略：M14-234 試験 SS 1



QD = once daily; UPA = upadacitinib

Note: Planned numbers were 50 subjects each in Groups 1 – 5 (250 total) + 50 additional subjects in each of Groups 3 (upadacitinib 30 mg) and 4 (upadacitinib 45 mg) for the overall planned total of 350 subjects.

Cross reference：M14-234 試験 SS 1&2 CSR Figure 1

2.5.1.4.3.3 第 III 相試験（導入療法）

M14-234 試験 SS 2

M14-234 試験 SS 2 は，中等症から重症の活動性 UC 患者を対象とした第 III 相導入療法用量検証試験であり，ウパダシチニブ 45 mg を最長 16 週間投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較して評価した。

M14-234 試験 SS 2 の試験デザインの概略を図 2.5.1-5 に示す。

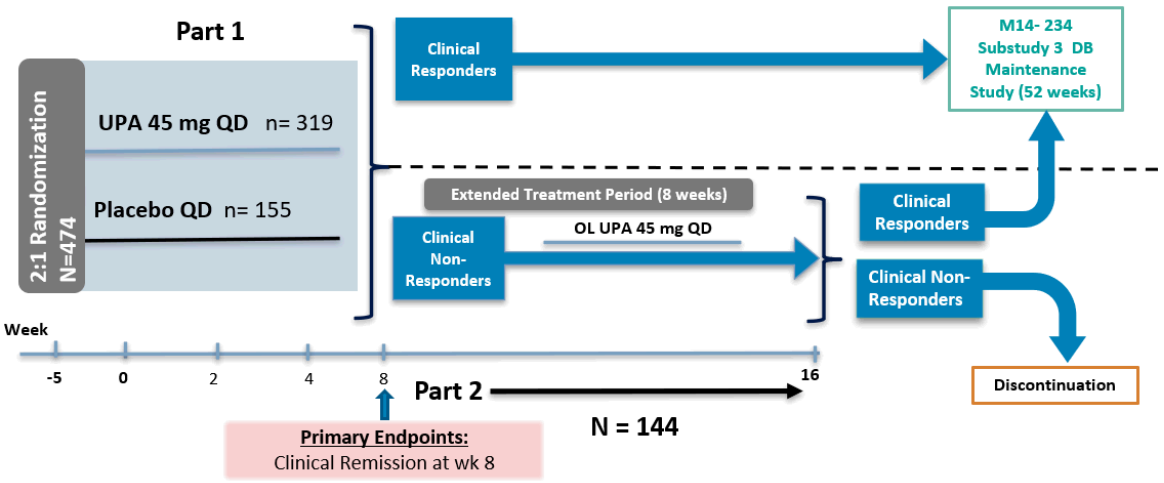
M14-234 試験 SS 2 は，最長 5 週間のスクリーニング期と，Part 1 及び Part 2 で構成された。Part 1 はランダム化二重盲検プラセボ対照の 8 週間の導入療法期であり，Part 2 は Part 1 で臨床的改善を達成しなかった被験者のための非盲検の 8 週間の延長治療期であった。M14-234 試験 SS 2 では，約 462 例の被験者を組み入れ，Non-bio-IR の被験者数は 25%–50%とする計画とした。

Part 1 では，462 例（計画時）の被験者を 2：1 の比率でウパダシチニブ 45 mg 又はプラセボ（二重盲検，8 週間投与）のいずれかにランダム化することとした。ランダム化については，Bio-IR の状態（Bio-IR 又は Non-bio-IR），副腎皮質ステロイドの使用（あり又はなし）及び Adapted Mayo スコア（7 以下又は 7 超）を因子として層別化した。更に，Bio-IR については生物学的製剤の前治療歴（1 回以下又は 2 回以上），Non-bio-IR については生物学的製剤の前治療歴（あり又はなし）により層別化した。

Part 2 は，Part 1 の投与 8 週時に Adapted Mayo スコアによる臨床的改善を達成しなかった被験者を対象とした 8 週間の延長治療期であり，Part 2 では，すべての被験者にウパダシチニブ 45 mg を非盲検下で 8 週間（投与 16 週時まで）投与した。

投与 8 週時又は投与 16 週時に Adapted Mayo スコアによる臨床的改善を達成した被験者は，M14-234 試験 SS 3 へ登録できることとした。投与 16 週時に臨床的改善を達成しなかった被験者は本試験を中止し，M14-533 試験への登録はできないこととした。

図 2.5.1-5. 試験デザインの概略：M14-234 試験 SS 2



DB = double-blind; OL = open label; UPA = upadacitinib; QD = once daily
Note: Planned numbers were 308 subjects in the upadacitinib 45 mg group and 154 subjects in the placebo group.
Cross reference：M14-234 試験 SS 1&2 CSR Figure 2

M14-675 試験

M14-675 試験は，中等症から重症の活動性 UC 患者を対象とした第 III 相導入療法用量検証試験であり，ウパダシチニブ 45 mg を最長 16 週間投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較して評価した。

M14-675 試験の試験デザインは，M14-234 試験 SS 2 と同様であった（2.5.1.4.3.3 参照）。

2.5.1.4.3.4 第 III 相試験（維持療法）

M14-234 試験 SS 3

M14-234 試験 SS 3 は，M14-234 試験 SS 1，M14-234 試験 SS 2 又は M14-675 試験での導入療法により臨床的改善（Adapted Mayo スコアによる）を達成した中等症から重症の活動性 UC 患者を対象とした第 III 相維持療法試験であり，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg を投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較して評価した。

M14-234 試験 SS 3 の試験デザインの概略を図 2.5.1-6 に示す。

M14-234 試験 SS 3 の投与群の割付けは，以下に記載したとおり，M14-234 試験 SS 1，M14-234 試験 SS 2 又は M14-675 試験で割り付けられた投与群に応じて決定した。M14-234 試験 SS 3 では，以下の 4 つの Cohort を設定し，盲検下での割付けに従い最長 52 週間投与した（いずれも 1 日 1 回投与）。

Cohort 1

M14-234 試験 SS 1，M14-234 試験 SS 2 又は M14-675 試験で以下のいずれかを投与し，臨床的改善を達成した被験者約 525 例を 1：1：1 の比率で Cohort 1 の投与群のいずれかに再ランダム化することとした。

- M14-234 試験 SS 1 でのウパダシチニブ 30 mg 又は 45 mg 投与
- M14-234 試験 SS 2 の Part 1 でのウパダシチニブ 45 mg 投与
- M14-675 試験 Part 1 でのウパダシチニブ 45 mg 投与
- M14-234 試験 SS 2 の Part 1 でプラセボを投与後，Part 2 でウパダシチニブ 45 mg を投与
- M14-675 試験 Part 1 でプラセボを投与後，Part 2 でウパダシチニブ 45 mg を投与

Cohort 1 の投与群

- Group 1：ウパダシチニブ 15 mg

- Group 2：ウパダシチニブ 30 mg
- Group 3：プラセボ

M14-234 試験 SS 1 でウパダシチニブ 15 mg を投与し，臨床的改善を達成した場合は，ウパダシチニブ 15 mg（Group 1）又はプラセボ（Group 3）のいずれかのみに 1：1 の比率で再ランダム化することとした。

Cohort 2

M14-234 試験 SS 1，M14-234 試験 SS 2 の Part 1 又は M14-675 試験の Part 1 で，二重盲検下でプラセボを 8 週間投与し，臨床的改善を達成した被験者約 60 例は，Cohort 2 でも引き続き盲検下でプラセボを投与することとした。

Cohort 3

導入療法期でウパダシチニブ 45 mg を投与し，臨床的改善を達成しなかった被験者のうち，M14-234 試験 SS 2（Part 2）又は M14-675 試験（Part 2）の延長治療期にウパダシチニブ 45 mg を投与し，投与 16 週時に臨床的改善を達成した被験者約 150 例を 1：1 の比率で再ランダム化し，Cohort 3 で盲検下にてウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg を投与することとした。

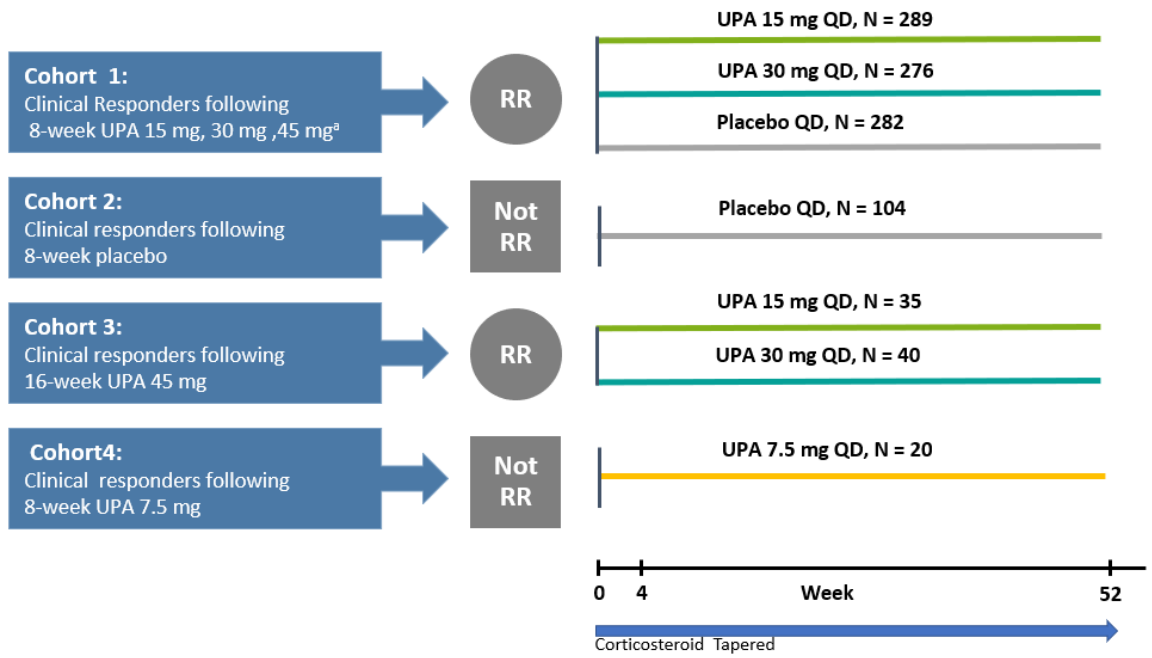
Cohort 4

M14-234 試験 SS 1 で，二重盲検下でウパダシチニブ 7.5 mg を 8 週間投与し，臨床的改善を達成した被験者約 15 例は，Cohort 4 でも引き続き盲検下でウパダシチニブ 7.5 mg を投与することとした。

M14-234 試験 SS 3 実施中に，2 週間以上の投与後に初回の効果減弱の基準を満たし，14 日後以降の連続した来院時に 2 回目の効果減弱が確認された被験者は，M14-533 試験に参加し，非盲検下でウパダシチニブを投与できることとした。

本承認申請において，M14-234 試験 SS 3 の有効性の主要解析の対象は，ウパダシチニブ 45 mg の 8 週間の導入療法により臨床的改善を達成し，維持療法期を 52 週間とした治験実施計画書に基づき Cohort 1 に組入れられた最初の 451 名の被験者であった。

図 2.5.1-6.　　試験デザインの概略：M14-234 試験 SS 3



DB = double-blind; QD = once daily; RR = re-randomization; UPA = upadacitinib

Notes:　Approximately 525 subjects were planned for Cohort 1 groups, N = 175/group.　Approximately 60 subjects were planned for Cohort 2; approximately 150 subjects, N = 75/group were planned for Cohort 3; and approximately 15 subjects were planned for Cohort 4.

Responders who received upadacitinib 15 mg in Study M14-234 Substudy 1 were randomized only to receive upadacitinib 15 mg or placebo.

A total of 1044 subjects were dosed.　Two subjects in Cohort 1 who were enrolled were not dosed:　1 subject in the upadacitinib 15 mg group and 1 subject in the placebo group.

Cross reference：M14-234 試験 SS 3 CSR Figure 1

2.5.1.4.3.5　　第 III 相試験（長期継続投与）

M14-533 試験は，M14-234 試験 SS 1 の導入療法期間終了時に効果不十分であった被験者，M14-234 試験 SS 3 の維持療法期間中に効果減弱した被験者，又は M14-234 試験 SS 3 を完了した被験者を対象とした第 III 相長期継続投与試験であり，ウパダシチニブの長期安全性及び有効性を評価した。

M14-533 試験の試験デザインの概略を図 2.5.1-7 に示す。

M14-533 試験では，約 950 例の被験者に以下の 2 つの Cohort のいずれかで最長 288 週間まで投与することとした（いずれも 1 日 1 回投与）。

Cohort 1

Cohort 1 では，M14-234 試験 SS 1 の導入療法期間終了時に効果不十分であった被験者，又は M14-234 試験 SS 3 の維持療法期間中に効果減弱した被験者を対象とした。被験者には，投与 0 週時からウパダシチニブ 15 mg を非盲検下で投与した。ウパダシチニブ 15 mg を投与していた被験者で，投与 2 週時又はそれ以降，治験責任医師により効果不十分と判断され，安全性の懸念がないことが確認された場合，ウパダシチニブ 30 mg に増量できることとした。

Cohort 1 には，M14-234 SS3 を 52 週間とする治験実施計画書の変更及び M14-533 試験に Cohort 1 と Cohort 2 を設定する治験実施計画書の変更が実施医療機関で承認される前に，旧版の治験実施計画書の組入れ要件に従い M14-234 試験 SS 3 の投与 44 週時に到達した被験者も含まれた。

Cohort 1 で，ウパダシチニブ 30 mg への増量を開始してから 6 週間以降も継続して効果不十分であった被験者又はウパダシチニブ 30 mg に対して不耐容を示した被験者は，治験責任医師の判断で治験薬の投与を中止することとした。

Cohort 2

Cohort 2 では，M14-234 試験 SS 3 を投与 52 週時まで完了した被験者を対象とした。COVID-19 感染拡大の間，M14-234 試験 SS 3 の投与 52 週時の内視鏡検査が欠測となった被験者は，Cohort 1 に組み入れることとした。

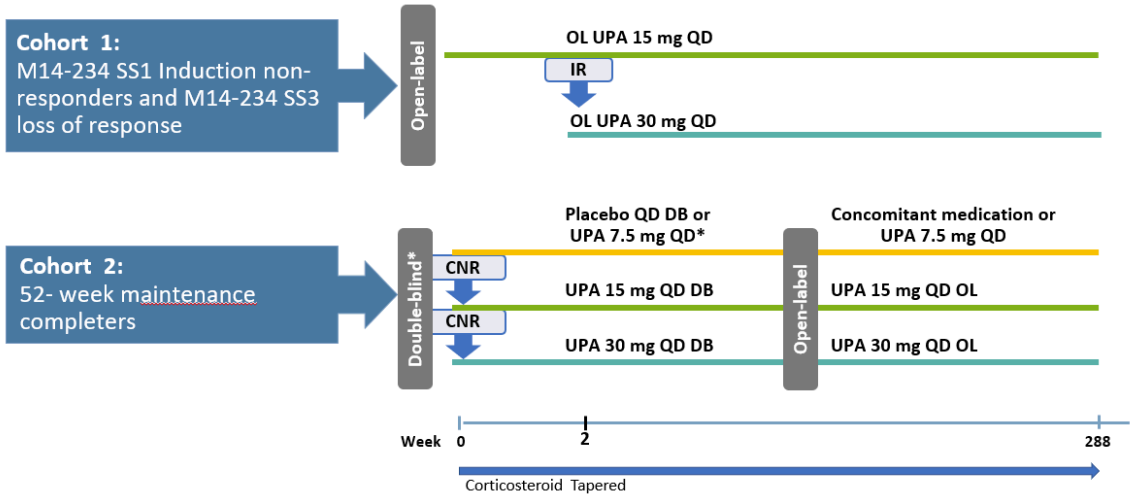
M14-234 試験 SS 3 の投与 52 週時で臨床的寛解を達成した被験者は，M14-234 試験 SS 3 時に割り付けられた元々の投与量（プラセボ，ウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 又は 30 mg）を M14-533 試験の投与 0 週時から継続することとした。M14-234 試験 SS 3 の投与 52 週時に臨床的寛解を達成しなかった被験者は，M14-533 試験の投与 0 週時に盲検下で以下のとおりに投与した。

- 元々プラセボ又はウパダシチニブ 7.5 mg に割り付けられた被験者は，ウパダシチニブ 15 mg を投与した。
- M14-234 試験 SS 3 でウパダシチニブ 15 mg に割り付けられた被験者は，ウパダシチニブ 30 mg を投与した。
- 元々ウパダシチニブ 30 mg に割り付けられた被験者は，同用量を継続した。

なお，Cohort 2 の被験者は，M14-234 試験 SS 3 の盲検解除まで盲検性を維持することとした。

本承認申請では，M14-234 試験 SS 3 のデータベース固定に合わせたデータカットオフ時の中間報告書を用いた。

図 2.5.1-7.　　試験デザインの概略：M14-533 試験



CNR = clinical non-remission at Week 0; DB = double-blind; IR = induction responder; OL = open-label; QD = once a day; SS3 = Substudy 3; UPA = upadacitinib

Subjects included in the "Other" group did not meet the definition of the ITT population as specified in the SAP.

Cross reference：M14-533 試験 CSR Figure 1

2.5.1.4.4　　国際共同試験の結果を国内申請に用いることの妥当性

本承認申請では，評価資料として第 IIb 相国際共同試験（M14-234 試験 SS 1），2 つの第 III 相国際共同導入療法試験（M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験），第 III 相国際共同維持療法試験（M14-234 試験 SS 3），及び第 III 相国際共同長期継続投与試験（M14-533 試験）の計 5 試験の結果を用いた。以下にその妥当性を示す。

内因的要因

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

外因的要因

UC 患者に対する治療法は国内外で同様であり，症状に応じて 5-ASA 製剤や副腎皮質ステロイドが投与され，コントロール不良の場合には，免疫調節薬，生物学的製剤や JAK 阻害剤などが使用される（2.5.1.2 項）。今回の臨床開発プログラムで使用している Mayo スコアを用いた有効性の評価手法は，多くの臨床試験で一般的に使用されているものである。これらより，外因的要因による影響は少ないと考えた。

日本人部分集団と全体集団の一貫性について

M14-234 試験 SS 1 では，主要評価項目の「投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率（Adapted Mayo スコアが 2 以下，排便回数サブスコア［以下「SFS」］が 1 以下，直腸出血サブスコア［以下「RBS」］が 0，かつ内視鏡サブスコアが 1 以下）」で，日本人部分集団と全体集団でのウパダシチニブの有効性は一貫しており，用量反応関係も日本人部分集団と全体集団で類似していた。M14-234 試験 SS 2，M14-675 試験及びその併合解析結果，並びに M14-234 試験 SS 3 Cohort 1 のいずれも，主要評価項目の「投与 8 週時又は投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率（Adapted Mayo スコアが 2 以下，SFS が 1 以下かつベースラインを超えない，RBS が 0，かつ内視鏡サブスコアが 1 以下）」で，日本人部分集団と全体集団でのウパダシチニブの有効性は一貫していた（2.7.3.3.3.1 項）。

以上から，本邦で「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」の適応を取得するため，ウパダシチニブの有効性，安全性及び忍容性を国際共同試験にて評価することは妥当であると申請者は考える。

2.5.1.5 国内開発への規制当局の助言

申請者は，UC を対象としたウパダシチニブの臨床開発計画について，医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」）と医薬品[redacted]相談（#[redacted]）及び医薬品[redacted]相談（#[redacted]）を行った。相談結果の概要は以下のとおりであった。

1. 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した医薬品[redacted]相談（#[redacted]）で，以下の PMDA の見解を得た。
   - [redacted]である[redacted]における[redacted]，[redacted]，[redacted]について特に異論はない。ただし，[redacted]における[redacted]，[redacted]及び[redacted]の[redacted]する必要があると考える。
   - [redacted]として[redacted]について特に異論はない。[redacted]及び[redacted]について特に異論はない。
   - [redacted]における[redacted]について特に異論はない。また，[redacted]から[redacted]についても特に異論はない。
   - [redacted]における[redacted]及び[redacted]について特に異論はない。
   - [redacted]について，[redacted]ことから，[redacted]

[redacted]と考える。

- [redacted]について，特に異論はない。
- [redacted]にあたっては，[redacted]以下の点に対応すること。
  - [redacted]について，[redacted]すること。
  - [redacted]について，[redacted]すること。また，[redacted]について[redacted]すること。

2. 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した医薬品[redacted]相談（#[redacted]）で，以下の PMDA の見解を得た。
   - ウパダシチニブの UC 患者を対象とした 3 つの国際共同試験（第 IIb / III 相試験［M14-234 試験］の第 III 相パート［導入療法期の SS 2 及び維持療法期の SS 3］，第 III 相導入療法試験［M14-675 試験］及び長期継続投与試験［M14-533 試験］）の計画について，医薬品[redacted]相談（#[redacted]）で提示した計画から変更し，日本人被験者を組み入れることについて，以下の a.及び b.に適切に対応するのであれば差し支えないと考える。

     a. [redacted]できるように，[redacted]する必要がある。[redacted]において，[redacted]には，[redacted]必要があることに留意すること。

     b. [redacted]について，[redacted]が必要である。

        i. [redacted]について

        ii. [redacted]について

        iii. [redacted]について

        iv. [redacted]について

        v. [redacted]について

- [redacted]において，[redacted]について，特に異論はない。
  - [redacted]
- [redacted]について，[redacted]するために，[redacted]に加え，[redacted]においても[redacted]が必要であることに留意すること。

2.5.1.6 医薬品の臨床試験の実施の基準の遵守

本承認申請に用いた国内外で行われたウパダシチニブの臨床試験（M14-234 試験，M14-675 試験，M14-533 試験，M19-376 試験，M21-561 試験及び M19-139 試験）は，いずれも医薬品規制調和国際会議（ICH）の医薬品の臨床試験の実施の基準（以下「GCP」）ガイドライン（ICH-GCP）を遵守して実施された。このうち，日本でも実施した国際共同試験である M14-234 試験，M14-675 試験及び M14-533 試験は，GCP のガイドラインも遵守して実施された。

2.5.1.7 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試験データパッケージは以下の表 2.5.1-1 のとおりである。

表 2.5.1-1. 承認申請に用いた臨床試験データパッケージ

相	国内試験	国際共同試験（日本人を含む）	海外試験
第 I 相 試験	---	---	M19-376（5.3.1.2-1 項） M21-561（5.3.1.2-2 項） M19-139（5.3.3.1-1 項）
第 IIb 相 試験	---	M14-234 Substudy 1（5.3.5.1-1 項） 潰瘍性大腸炎（比較試験）	---
第 III 相 試験	---	M14-234 Substudy 2（5.3.5.1-1 項） 潰瘍性大腸炎（比較試験） M14-234 Substudy 3（5.3.5.1-3 項） 潰瘍性大腸炎（比較試験） M14-675（5.3.5.1-2 項） 潰瘍性大腸炎（比較試験） M14-533（5.3.5.2-1 項） 潰瘍性大腸炎（長期継続投与試験）	---

注：下線は評価資料を示す。

2.5.1.8 参考文献

1. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, et al. Ulcerative colitis. Lancet. 2017;389(10080):1756-70.
2. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. J Crohns Colitis. 2017;11(6):649-70.
3. Beaugerie L, Itzkowitz SH. Cancers complicating inflammatory bowel disease. N Engl J Med. 2015;372(15):1441-52.
4. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（久松班）潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針（2021 年 3 月改訂）.
5. Benchimol EI, Manuel DG, Guttmann A, et al. Changing age demographics of inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: a population-based cohort study of epidemiology trends. Inflamm Bowel Dis. 2014;20(10):1761-9.
6. Ye Y, Manne S, Treem WR, et al. Prevalence of inflammatory bowel disease in pediatric and adult populations: recent estimates from large national databases in the United States, 2007-2016. Inflamm Bowel Dis. 2019 Aug 24 [epub ahead of print].
7. Yen HH, Weng MT, Tung CC, et al. Epidemiological trend in inflammatory bowel disease in Taiwan from 2001 to 2015: a nationwide population-based study. Intest Res. 2019;17(1):54-62.
8. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. Lancet. 2017;390(10114):2769-78.
9. Murakami Y, Nishiwaki Y, Oba MS, et al. Estimated prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Japan in 2014: an analysis of a nationwide survey. J Gastroenterol. 2019;54:1070–7.
10. Murakami Y, Nishiwaki Y, Oba MS, et al. Correction to: Estimated prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Japan in 2015: an analysis of a nationwide survey. J Gastroenterol. 2020;55:131.
11. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, et al. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. Am J Gastroenterol. 2019;114(3):384-413.
12. Fumery M, Singh S, Dulai PS, et al. Natural History of Adult Ulcerative Colitis in Population-based Cohorts: A Systematic Review. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018;16(3):343-56.e3.

13. Stelara (ustekimumab) Injection, for Subcutaneous or Intravenous Use - US Prescribing Information - Oct 2019.
14. Bonovas S, Fiorino G, Allocca M, et al. Biologic Therapies and Risk of Infection and Malignancy in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14(10):1385-97.e10.
15. Lemaitre M, Kirchgesner J, Rudnichi A, et al. Association between use of thiopurines or tumor necrosis factor antagonists alone or in combination and risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. JAMA. 2017;318(17):1679-86.
16. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med. 2005;353(23):2462-76.
17. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology. 2012;142(2):257-65.e1-3.
18. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, et al. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. N Engl J Med. 2005;352(24):2499-507.
19. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology. 2014;146(1):85-95; quiz e14-5.
20. Carvello M, Watfah J, Włodarczyk M, et al. The Management of the Hospitalized Ulcerative Colitis Patient: the Medical-Surgical Conundrum. Curr Gastroenterol Rep. 2020;22(3):11.
21. Murray PJ. The JAK-STAT signaling pathway: input and output integration. J Immunol. 2007;178(5):2623-9.
22. Vaddi K, Luchi M. JAK inhibition for the treatment of rheumatoid arthritis: a new era in oral DMARD therapy. Expert Opin Investig Drugs. 2012;21(7):961-73.
23. Cheung TT, McInnes IB. Future therapeutic targets in rheumatoid arthritis? Semin Immunopathol. 2017;39(4):487-500.
24. Iwata S, Tanaka Y. Progress in understanding the safety and efficacy of Janus kinase inhibitors for treatment of rheumatoid arthritis. Expert Rev Clin Immunol. 2016;12(10):1047-57.
25. Banerjee S, Biehl A, Gadina M, et al. JAK-STAT signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases: current and future prospects. Drugs. 2017;77(5):521-46.

26. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med. 2017;376(18):1723-36.

27. Feagan BG, Loftus EV, Danese S, et al. Efficacy and safety of filgotinib as induction therapy for patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Results from the Phase IIb/III SELECTION study (LB20). United European Gastroenterol J. 2020;8(10):1270.

28. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Jr., Danese S, et al. Efficacy and safety of filgotinib as maintenance therapy for patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Results from the Phase IIb/III SELECTION study (LB19). United European Gastroenterol J. 2020;8(10):1269-70.

29. Gilead Sciences, 既存治療で効果不十分な潰瘍性大腸炎に対するJAK阻害剤フィルゴチニブの適応追加承認を日本において申請, Press Release, Apr 23, 2021: [Cited 2021 Jul 08]. Available from: https://www.gilead.co.jp/-/media/japan/pdfs/press-releases/04-23-2021/20200423_fil_uc_nda.pdf?la=ja-jp&hash=5AD17F4232EBB42643D84A8C5DC4A2DB. Japan.

30. Schindler C, Levy DE, Decker T. JAK-STAT signaling: from interferons to cytokines. J Biol Chem. 2007;282(28):20059-63.

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本承認申請におけるウパダシチニブの用法・用量は，導入療法において 45 mg 1 日 1 回投与，維持療法において 15 mg 又は 30 mg 1 日 1 回投与である。市販用 15 mg，30 mg 及び 45 mg 製剤はそれぞれ商業用ロゴがある紫色，赤色及び黄色の錠剤であり，Sligo（アイルランド）のアッヴィ社の製造施設で製造される。

第 IIb 相試験（M14-234 試験 Substudy（以下「SS」）1 においては，7.5 mg 1 日 1 回，15 mg 1 日 1 回，30 mg 1 日 1 回及び 45 mg 1 日 1 回投与し，製剤は RA 患者を対象とした第 III 相臨床試験で用いた製剤と同じ製剤を用いた。45 mg 1 日 1 回投与に関しては，15 mg 製剤 1 錠と 30 mg 製剤 1 錠を用いた。第 III 相導入療法試験（M14-234 試験 SS2 及び M14-675 試験）の用法用量は，45 mg 1 日 1 回投与であり，製剤は 45 mg 製剤を用いた。第 III 相試験で用いた 45 mg，30 mg 及び 15 mg 製剤は，シカゴ（米国）のアッヴィ社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製剤であった。

第 III 相導入療法試験で用いた臨床試験用 45 mg 製剤と市販用 45 mg 製剤に関しては，溶出試験で同等性が示され，生物学的に同等な製剤であることが確認された。また，M19-376 試験において，絶食下及び高脂肪/高カロリー食摂取後の相対バイオアベイラビリティの 90%信頼区間は，生物学的同等性の基準である 0.8～1.25 の範囲内であった（外れ値を除く）。更に，臨床試験用と市販用の 45 mg 製剤の同等性は，確立したレベル A の *in vitro – in vivo* 相関より予測した血漿中濃度からも支持された。

第 III 相維持療法試験で用いた臨床試験用製剤（15 mg 及び 30 mg）と市販用製剤（15 mg 及び 30 mg）は，関節症性乾癬及びアトピー性皮膚炎の承認申請時に提出した溶出試験結果，並びに絶食下及び高脂肪/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。

M21-561 試験成績より，絶食及び高脂肪/高カロリー食後条件下のいずれにおいても，ウパダシチニブ 15 mg 製剤 3 錠とウパダシチニブ 45 mg 製剤 1 錠は生物学的に同等であることが示された。また，7.5 mg 製剤，15 mg 製剤及び 30 mg 製剤は，RA，PsA 及び AD の承認申請時に提出した溶出試験結果より，生物学的に同等な製剤であることが確認されている。

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に関しては，関節リウマチの承認申請時に提出している。潰瘍性大腸炎を対象とした本開発においては，ウパダシチニブ 45 mg を 1 日 1 回反復投与したとき，チトクロム P450 基質の薬物動態に及ぼす影響を評価した薬物相互作用試験（M19-139 試験）を実施した。 潰瘍性大腸炎患者におけるウパダシチニブの薬物動態及び曝露－反応関係に関しては，M14-234 試験及び M14-675 試験から得られたデータを用いて検討した。

2.5.3.1 ウパダシチニブの薬物動態

M14-234 試験及び M14-675 試験から得られたデータを用いて母集団薬物動態（以下「PPK」）解析を行い，潰瘍性大腸炎患者におけるウパダシチニブの薬物動態を評価した。潰瘍性大腸炎患者におけるウパダシチニブの薬物動態は他の患者集団（関節リウマチ，アトピー性皮膚炎及びクローン病）とおおむね類似していた。また，潰瘍性大腸炎患者における導入療法期と維持療法期においてもウパダシチニブの薬物動態は類似していた。

<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>

関節リウマチ申請時に提出した第 I 相試験成績及び今回実施した PPK 解析における共変量の検討（R&D/20/1628）より，ウパダシチニブの薬物動態に及ぼす内因性要因の影響を評価した。

肝機能障害の影響に関しては，関節リウマチ申請時に提出した M13-539 試験において，軽度（Child-Pugh A）及び中等度（Child-Pugh B）肝機能障害患者にウパダシチニブ 15 mg 単回投与したときのウパダシチニブの薬物動態を評価している。本試験成績より，軽度及び中等度肝機能障害患者におけるウパダシチニブの AUC は，肝機能が正常な被験者と比較して，それぞれ 28%及び 24%上昇することが示されており，C_{max} に関しては，肝機能が正常な被験者と比較して，軽度肝機能障害患者では同程度であり，中等度肝機能障害患者では 43%上昇することが示されている。また，潰瘍性大腸炎患者を含めた PPK 解析の結果より，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及び血清ビリルビン値は，ウパダシチニブ薬物動態に対して影響を与えないことが示された（2.7.2.3.2.4 項）。ベースラインにおけるアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）とウパダシチニブ CL/F との間には統計学的に有意な相関関係が認められたが，ウパダシチニブ曝露に与える影響は臨床上問題ないと考えられた。以上のことより，軽度及び中等度肝機能障害を有する潰瘍性大腸炎患者において用量調整は必要ないと考えられた。なお，重度肝機能障害患者を対象とした試験は実施していないことから，重度の肝機能障害を有する患者は禁忌としている。

腎機能障害がウパダシチニブの薬物動態に与える影響は M13-551 試験（関節リウマチ申請時に提出済み）と PPK 解析より評価した。M13-551 試験の結果より，ウパダシチニブの AUC_{inf} は腎機能正常被験者と比較して，軽度，中等度及び高度の腎機能障害被験者でそれぞれ 18%，33%

及び 44%高かった。ウパダシチニブの C_{max} は，腎機能正常被験者と腎機能障害被験者で同程度であった。また，PPK 解析においては，ウパダシチニブのクリアランスとベースラインにおけるクレアチニンクリアランスとの間に統計学的に有意な相関関係が認められた（2.7.2.3.2.5 項）。PPK 解析から予測された腎機能障害の程度によるウパダシチニブの AUC の変化は，M13-551 試験の成績と一貫性が認められた。高度腎機能障害患者に対するウパダシチニブ投与例は限定的であるが（推算糸球体濾過値 40 mL/min/1.73 m^2 未満は第 III 相試験から除外），M13-551 試験の成績より腎機能正常被験者と比較して高度腎機能障害被験者はウパダシチニブの AUC が 44%上昇することから，高度腎機能障害を有する潰瘍性大腸炎患者における用量は，導入療法期は 30 mg 1 日 1 回，維持療法期は 15 mg 1 日 1 回とすることが適切であると考えられた（2.7.2.3.4 項）。軽度及び中等度腎機能障害を有する潰瘍性大腸炎患者において用量調整は必要ないと考えられた。

年齢，人種，性別及び体重の影響に関しては，関節リウマチ申請時での評価に加えて，潰瘍性大腸炎患者を対象としても評価した（2.7.2.3.2 項）。いずれの内因性要因に関しても臨床的に意味のある影響は与えなかったことから，薬物動態の観点からは，年齢，人種，性別及び体重に基づく用量調整の必要はないと考えられた（2.7.2.3.4 項）。

2.5.3.2 薬物相互作用

併用薬の影響に関する主要な評価は関節リウマチ申請時に提出済みである。今回，ウパダシチニブ 45 mg を 1 日 1 回反復投与したとき，ウパダシチニブがチトクロム P450 基質の薬物動態に及ぼす影響を評価した薬物相互作用試験（M19-139 試験）を実施した。また，PPK 解析により，潰瘍性大腸炎患者において副腎皮質ホルモン及びアミノサリチル酸がウパダシチニブに与える影響も評価した。

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。この曝露の増加を考慮して，強い CYP3A 阻害剤と併用する際は，導入療法での用法・用量は 30 mg 1 日 1 回，維持療法での用法・用量は 15 mg 1 日 1 回とすることが適切であると考えられる。CYP3A を強く誘導する薬剤との併用の際には，ウパダシチニブの血中濃度が低下し，効果減弱のおそれがある。また，強い CYP2D6 阻害薬，OATP1B 阻害薬，メトトレキサート，pH 調整剤，副腎皮質ホルモン，アミノサリチル酸，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，エチニルエストラジオール，レボノルゲストレル，ロスバスタチン，アトルバスタチン並びに CYP1A2，CYP2B6，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，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（2.7.2.3.2.6 項）。

2.5.3.3 第 IIb 及び III 相試験における曝露－反応解析

本申請においては，以下の 3 つの曝露－反応解析を実施した。

- 第 III 相導入療法試験の用量選択を目的とした，第 IIb 相導入療法試験（M14-234 試験 SS1）から得られたデータを用いた曝露－反応解析（2.7.2.3.3.2.1 項）
- 導入療法における申請用量の妥当性を検討することを目的とした，第 IIb 及び III 相導入療法試験（M14-234 試験 SS1，M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験）から得られたデータを用いた曝露－反応解析（2.7.2.3.3.2.2 項）
- 維持療法における申請用量の妥当性を検討することを目的とした，第 III 相維持療法試験（M14-234 試験 SS 3）から得られたデータを用いた曝露－反応解析（2.7.2.3.3.2.3 項）

第 IIb 相導入療法試験から得られたデータを用いた曝露－反応解析と，第 IIb 及び III 相導入療法試験から得られたデータを用いた曝露－反応解析では，類似した結果が得られており，投与 8 週時における Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解，Adapted Mayo スコアによる臨床的改善，内視鏡的改善及び内視鏡的寛解を有効性に関する指標として曝露－反応解析を実施した結果，45 mg 1 日 1 回投与で導入療法期の有効性は最大となることが予測された。

第 III 相維持療法試験（M14-234 試験 SS3，45 mg 1 日 1 回投与の導入療法において，投与 8 週時に Adapted Mayo スコアによる臨床的改善に達した被験者）から得られたデータを用いて曝露－反応解析を実施した結果，投与 52 週時における Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解，内視鏡的改善，組織学的－内視鏡的粘膜改善及び副腎皮質ステロイドから離脱した状態での Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解を達成した被験者の割合はウパダシチニブ曝露の増加に伴って増加し，15 mg 1 日 1 回投与と比較して，30 mg 1 日 1 回投与における有効性評価項目は 8%から 10%高い値が得られると予測された。投与 52 週時における内視鏡的寛解に関しては，治療効果は認められたものの，明確な曝露－反応関係は認められなかった。

安全性に関しては，投与 8 週時（導入療法期）及び投与 52 週時（維持療法期）において，検討したいずれの安全性評価項目（帯状疱疹，重篤な感染症及び肺炎）及び臨床的に意義があると考えられる臨床検査値変動（ヘモグロビンのベースラインからの 2 g/dL 超の減少，ヘモグロビンのベースラインからの 2 g/dL 超の減少かつ正常値未満，ヘモグロビン 8 g/dL 未満，グレード 3 以上のリンパ球減少症及びグレード 3 以上の好中球減少症）においても，曝露の増加に伴って安全性イベントが増加するような曝露－反応関係は認められなかった。

2.5.3.4 用法・用量の妥当性（曝露－反応解析，2.7.2.3.3.2.4 項）

導入療法

第 IIb 相導入療法試験（M14-234 試験 SS1）から得られた結果より，第 III 相導入療法試験（M14-234 試験 SS2 及び M14-675 試験）における用量として 45 mg 1 日 1 回投与を選択した。第 IIb 相導入療法試験における曝露－反応解析より，投与 8 週時における Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解，Adapted Mayo スコアによる臨床的改善，内視鏡的改善及び内視鏡的寛解を達成した被験者の割合は，7.5 mg 1 日 1 回投与から 45 mg 1 日 1 回投与の範囲において，血漿中

曝露量増加に伴う増加が認められた。この解析結果より，臨床的及び内視鏡的評価項目を指標とした有効性が，導入療法期 45 mg 1 日 1 回投与で得られるウパダシチニブの血漿中曝露量において，より低い曝露と比較して最大化されると共に，安全性評価項目（帯状疱疹，重篤な感染症及び肺炎）及び臨床的に意義のある臨床検査値変動（ヘモグロビンのベースラインからの 2 g/dL 超の減少，ヘモグロビンのベースラインからの 2 g/dL 超の減少かつ正常値未満，グレード 3 以上のリンパ球減少症，ヘモグロビン 8 g/dL 未満，グレード 3 以上の好中球減少症）に関しては，曝露の増加に伴って特に増加する傾向はないと予測された。本解析結果は，潰瘍性大腸炎患者を対象とした第 III 相導入療法試験において 45 mg 1 日 1 回投与を選択したことを支持するものであった。

第 IIb 及び III 相導入療法試験（M14-234 試験 SS1，M14-234 試験 SS2 及び M14-675 試験）から得られたデータを用いて実施した曝露－反応解析より，30 mg 1 日 1 回投与と比較して，45 mg 1 日 1 回投与における有効性評価項目は 3%から 5%高い値が得られると予測され，45 mg 1 日 1 回投与で導入療法期の有効性は最大となることが示された。安全性に関しては，検討したいずれの安全性評価項目及び臨床的に意義があると考えられる臨床検査値変動においても，曝露の増加に伴って安全性イベントが増加するような曝露－反応関係は認められなかった。

以上のように，45 mg 1 日 1 回投与は，より低い用量・曝露と比較して，安全性イベント及び臨床的に意義のある臨床検査値変動が上昇する傾向は認められず，潰瘍性大腸炎患者における導入療法として至適なベネフィットーリスクプロファイルを示した。この結果から，45 mg 1 日 1 回投与を第 III 相試験における導入療法用量として選択した。第 III 相試験においても，導入療法としての 45 mg 1 日 1 回投与の有効性が確認され，また，より低い用量である他の適応症と比較しても，新たな安全性シグナルは認められなかった。

維持療法

M14-234 試験 SS3 においては，M14-234 試験開始時に得られていた関節リウマチ及びクローン病の第 II 相試験の成績より，有効で許容できる安全性プロファイルを有することが期待される維持用量として，15 mg 及び 30 mg 1 日 1 回投与を評価した。また，第 IIb 相導入療法試験（M14-234 試験 SS1）から得られた結果からも，45 mg 1 日 1 回導入療法後の長期投与において，15 mg 及び 30 mg 1 日 1 回投与が望ましいベネフィットーリスクプロファイルを有する可能性が支持された。

第 III 相維持療法試験（M14-234 試験 SS3）の曝露－反応解析結果は，いくつかの有効性評価項目で 30 mg 1 日 1 回投与が 15 mg 1 日 1 回を上回っているものの，15 mg 及び 30 mg 1 日 1 回投与のいずれも潰瘍性大腸炎患者の維持療法として有効であることを支持していた。維持療法においては，臨床的寛解を長期間維持することが重要であると考えられ，主要評価項目である Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解は，30 mg 1 日 1 回投与での曝露において 15 mg 1 日 1 回投与よりも高い達成率が得られた（モデル推定値で 8%の差）。また，内視鏡的改善，組織学的－内視鏡的粘膜改善及び副腎皮質ステロイドから離脱した状態での Adapted Mayo スコアによる

臨床的寛解においても，30 mg 1 日 1 回投与での曝露において 15 mg 1 日 1 回投与よりも高い達成率が得られた（モデル推定値で 8%から 10%の差）。

投与 52 週時までの安全性に関しては，検討したいずれの安全性評価項目（重篤な感染症を含む）及び臨床的に意義があると考えられる臨床検査値変動においても，15 mg 1 日 1 回及び 30 mg 1 日 1 回の用量で得られる曝露範囲において，曝露の増加に伴って安全性イベントが増加するような曝露－反応関係は認められなかった。

以上のように，曝露－反応解析より得られた結果は，潰瘍性大腸炎患者における維持療法として，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg 1 日 1 回投与を支持するものであると考えられた。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性の評価に用いた試験

ウパダシチニブの有効性は，臨床データパッケージ（2.5.1.7 項参照）のうち，潰瘍性大腸炎（以下「UC」）を対象とした第 IIb/III 相試験の 3 つの Substudy（以下「SS」）及び 2 つの第 III 相試験の結果から評価した。各試験デザインの概要は 2.5.1.4.3 項に示す。

有効性評価に用いた臨床試験はいずれも評価資料であり，日本人を含む国際共同試験であった。

第 IIb 相導入療法用量探索試験である M14-234 試験 SS 1（5.3.5.1-1 項）並びに第 III 相導入療法試験である M14-234 試験 SS 2（5.3.5.1-1 項）及び M14-675 試験（5.3.5.1-2 項）は，中等症から重症の活動性 UC 患者で，生物学的製剤に対して効果不十分，効果減弱又は不耐容であった患者（以下「Bio-IR」），及び従来の治療（経口アミノサリチル酸製剤，免疫調節薬又は副腎皮質ステロイド）に対して効果不十分，効果減弱又は不耐容を示すものの生物学的製剤は無効ではない患者（以下「Non-bio-IR」）を対象として実施した（診断及び選択基準の概要は表 2.7.3.6-1 参照）。いずれの試験も，本申請時点で終了している。

第 III 相維持療法試験である M14-234 試験 SS 3（5.3.5.1-3 項）は，M14-234 試験 SS 1，M14-234 試験 SS 2 又は M14-675 試験の導入療法で臨床的改善を達成した被験者を対象とした。また，第 III 相長期継続投与試験である M14-533 試験（5.3.5.2-1 項）は，M14-234 試験 SS 1 の導入療法期終了時に効果不十分であった被験者，M14-234 試験 SS 3 の維持療法期間中に効果減弱した被験者又は M14-234 試験 SS 3 を完了した被験者を対象とした。M14-234 試験 SS 3 及び M14-533 試験の 2 試験は本申請時点で実施中であり，データカットオフ（いずれも 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）までの結果に基づき評価した。

また，中等症から重症の活動性 UC 患者を対象とした導入療法及び維持療法としての長期投与におけるウパダシチニブの有効性を包括的に検討するため，有効性評価に用いたすべての臨床試験から得られた有効性データの併合解析を実施した（Integrated Summary of Efficacy［以下「ISE」］：5.3.5.3-1 項）。有効性併合解析には，M14-234 試験 SS 1，M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験については試験終了時までのデータ，M14-234 試験 SS 3 及び M14-533 試験についてはデータカットオフまでのデータを含めた。併合解析集団として，導入療法プラセボ対照併合解析集団（以下「PC IND 集団」），導入療法延長投与併合解析集団（以下「EXT IND 集団」）及び長期全ウパダシチニブ併合解析集団（以下「ALL UPA 集団」）を定義した（2.7.3.1.3.3 項参照）。

有効性の評価項目，解析対象集団及び統計解析の詳細は，2.7.3.1.2 項，2.7.3.1.3 項及び 2.7.3.1.4 項に示す。

2.5.4.2 第 III 相試験の有効性の結果

2.5.4.2.1 被験者の内訳，人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（導入療法プラセボ対照併合解析）

第 III 相導入療法試験の 2 試験（M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験）で，8 週間の二重盲検導入療法期（Part 1）の有効性の解析対象とした PC IND 集団に含まれた被験者は，合計 988 例であった。組み入れられた UC 患者集団の特徴として，被験者の多くは男性（62.3%），白人（67.2%）であった（表 2.7.3.6-17）。全体的に，ベースラインの人口統計学的特性は，M14-234 試験 SS 2 と M14-675 試験の 2 試験間で同様であった。PC IND 集団の平均年齢は 43.0 歳（プラセボ 1 日 1 回併合群［以下「プラセボ併合群」］：43.2 歳，ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回併合群［以下「45 mg 併合群」］：42.8 歳）であった。

PC IND 集団のベースラインの疾患特性は，投与群間でおおむね均衡していた（表 2.7.3.6-18）。被験者全体の約 50%は，Bio-IR であった。また，被験者全体の 50%超がベースライン時にアミノサリチル酸製剤を使用しており，38.2%がベースライン時に副腎皮質ステロイドを使用していた。治験実施計画書で併用可能とした免疫調節薬がメトトレキサートのみであったことから，ベースライン時に免疫調節薬を使用していた被験者は，プラセボ併合群及び 45 mg 併合群で 2%未満であった。

M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験の 8 週間の二重盲検導入療法期に治験薬の投与を中止した被験者の割合は低く，各試験のウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回群（以下「45 mg 群」）で 3.8%及び 3.2%，プラセボ 1 日 1 回群（以下「プラセボ群」）で 12.3%及び 7.5%であった（M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験の順で記載，以下同様）。各試験で，有効性の欠如により治験薬の投与を中止した被験者の割合は，45 mg 群（0.6%及び 0%）と比較してプラセボ群（5.8%及び 2.3%）の方が高く，また，有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の割合は，45 mg 群（2.2%及び 1.5%）と比較してプラセボ群（4.5%及び 2.9%）の方が高かった（M14-234 試験 SS 1&2 CSR Table 14.1　2.1_B，M14-675 試験 CSR Table 14.1　2.1）。

2.5.4.2.2 導入療法試験：M14-234 試験 Substudy 2 及び M14-675 試験

第 III 相導入療法試験である M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験の主要な有効性解析は，8 週間の二重盲検導入療法期である Part 1 でランダム化し，二重盲検下で治験薬を 1 回以上投与した被験者である intent-to-treat（以下「ITT」）1 集団を対象として実施した。本項には，主に各試験の ITT1 集団の結果を示し，必要に応じて ISE の結果も示した。なお，M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験のいずれでも，順位付き副次評価項目の第 I 種の過誤率は厳密に制御した。

M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験では，主要評価項目及びすべての順位付き副次評価項目で，プラセボ群と比較して 45 mg 群で統計学的に有意（すべて $P < 0.001$）かつ臨床的に意味のある改善が認められ，疾患活動性及び症状，内視鏡的及び組織学的評価，並びに生活の質（以下「QOL」）について，ウパダシチニブ 45 mg の導入療法としての有効性が示された（M14-234 試験 SS 2：表 2.7.3-7 及び表 2.7.3-8，M14-675 試験：表 2.7.3-10 及び表 2.7.3-11）。

2.5.4.2.2.1 疾患活動性及び症状

M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験の疾患活動性及び症状関連の結果を表 2.5.4-1 に示す。

M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験では，ウパダシチニブ 45 mg の投与は，投与 8 週時の臨床的寛解に対して高い有効性を示した。いずれの試験でも有効性主要評価項目を達成し，M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験における投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率は，プラセボ群（4.8%及び 4.1%）と比較して 45 mg 群（26.1%及び 33.5%）で統計学的に有意に高かった。

また，感度分析の結果でも，プラセボ群と比較して 45 mg 群で統計学的に有意に高く（すべて $P < 0.001$），主要解析の結果と一致した。

更に，疾患活動性及び症状関連のすべての順位付き副次評価項目で，プラセボ群と比較して 45 mg 群で統計学的に有意な改善が認められた。この結果は，疾患活動性及び症状関連の追加評価項目でプラセボ群と比較した結果により裏付けられた。

表 2.5.4-1. 疾患活動性及び症状関連の結果（NRI-C，ITT1 集団）：M14-234 試験 Substudy 2 及び M14-675 試験

	M14-234 SS 2			M14-675		
Endpoint	Placebo N = 154	Upadacitinib 45 mg QD N = 319	*P*-value	Placebo N = 174	Upadacitinib 45 mg QD N = 341	*P*-value
Subjects (%) with:						
Primary Endpoint						
Clinical Remission[a] per Adapted Mayo score at Week 8[e]	4.8%	26.1%	< 0.001[s]	4.1%	33.5%	< 0.001[s]
Ranked Secondary Endpoints						
Clinical Response[b] per Adapted Mayo score at Week 8[e]	27.3%	72.6%	< 0.001[s]	25.4%	74.5%	< 0.001[s]
Clinical Response[c] per Partial Adapted Mayo score at Week 2[e]	27.3%	60.1%	< 0.001[s]	25.9%	63.3%	< 0.001[s]
No bowel urgency at Week 8[e]	21.4%	48.4%	< 0.001[s]	25.9%	53.7%	< 0.001[s]
No abdominal pain at Week 8[e]	23.4%	46.6%	< 0.001[s]	24.1%	53.7%	< 0.001[s]
Selected Additional Endpoints						
Clinical Remission[d] per Full Mayo score at Week 8[e]	2.8%	23.0%	< 0.001	2.4%	27.3%	< 0.001
Subjects with SFS ≤ 1 at Week 8[e]	26.0%	59.9%	< 0.001	19.5%	61.9%	< 0.001
Subjects with RBS 0 at Week 8[e]	27.9%	73.4%	< 0.001	32.8%	68.9%	< 0.001

COVID-19 = coronavirus disease 2019; NRI-C = non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19; QD = once daily; RBS = rectal bleeding subscore; SFS = stool frequency subscore; SS 2 = Substudy 2

S The endpoint achieved statistical significance based on pre-specified multiple testing procedure controlling the overall type 1 error rate at the 0.05 level.

a. Clinical remission per Adapted Mayo score is defined as an Adapted Mayo score ≤ 2, with SFS ≤ 1 and not greater than Baseline, RBS = 0, and endoscopic subscore of ≤ 1.

b. Clinical response per Adapted Mayo score is defined as ≥ 2 points decrease and ≥ 30% decrease from baseline in Adapted Mayo score, plus a decrease in RBS ≥ 1 or an absolute RBS ≤ 1.

c. Clinical response per Partial Adapted Mayo score is defined as decrease in Partial Adapted Mayo score ≥ 1 and ≥ 30% from baseline, plus a decrease in RBS ≥ 1 or an absolute RBS ≤ 1.

d. Clinical remission per Full Mayo score is defined as Full Mayo score ≤ 2 with no subscore > 1.

e. *P*-value was calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted for baseline stratification factors. Point estimates of response rate are the synthetic results based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure.

Cross reference：M14-234 試験 SS 1&2 CSR Table 14.2 1.1 B, Table 14.2 2.3.1 B, Table 14.2 2.4.1 B, Table 14.2 2.6.1 B, Table 14.2 2.7.1 B, Table 14.2 3.1.1 B, Table 14.2 3.9.1 B, Table 14.2 3.10.1 B, M14-675 試験 CSR Table 14.2 1.1, Table 14.2 2.3.1, Table 14.2 2.4.1, Table 14.2 2.6.1, Table 14.2 2.7.1, Table 14.2 3.1.1, Table 14.2 3.9.1, Table 14.2 3.10.1

ウパダシチニブ 45 mg を投与した被験者の 73.6%が投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的改善を達成し，29.9%が臨床的寛解を達成した（ISE Table 1.2　1.4.1，Table 1.2　1.1.1）。また，投与 8 週時の部分的 Adapted Mayo スコア（排便回数サブスコア［以下「SFS」］及び直腸出血サブスコア［以下「RBS」］のみからなるスコア）による臨床的改善率は 78.0%であった（ISE Table 1.2　1.17.1）。投与 8 週時に便意切迫感を報告しなかった被験者の割合は 51.2%，腹痛を報告しなかった被験者の割合は 50.2%であった（ISE Table 1.2　1.7.1，Table 1.2　1.8.1）。

国際的なガイドラインでは，医薬品開発に患者の観点を含めることを重視している [1, 2]。申請者は，UC 患者自身が最も重要と位置付け，緩和させたいと思う症状について調査を実施した。その結果，便意切迫感及び腹痛が患者の観点から最も重要な症状に位置付けられ，日常診療において臨床医が患者の疾患活動性及び症状をモニタリングするのに役立つと考えられた。申請者は，これらの症状を評価するために 2 つの指標を開発し，妥当性を検証した。Clinical Outcome Assessment（以下「COA」）dossier に示された内容的妥当性，他の精神測定学的特性に関する根拠と，患者レベルで意味のある変化を解釈することに対する根拠より，中等症から重症の活動性 UC 患者における腹痛の頻度及び便意切迫感の改善について，治療効果の主張を裏付けるものとして被験者日誌の項目である腹痛及び便意切迫感が適切であることが示された（COA dossier for abdominal pain［5.3.5.4-5 項］及び COA dossier for bowel urgency［5.3.5.4-6 項］参照）。
ウパダシチニブの UC の臨床試験では，Mayo スコアシステムにより，患者報告による臨床症状と内視鏡所見を組み合わせて疾患活動性を評価した。また，臨床プログラムでは，改善率のばらつきの原因となりうる評価者間の差を低減するため，内視鏡的及び組織学的評価に対して中央画像判定を採用した。ウパダシチニブの第 III 相導入療法試験では，脆弱性の所見がある場合には，Mayo スコアの内視鏡サブスコアを 1 以下と判定してはならないこととした。このような評価に基づき，ウパダシチニブ 45 mg の統計学的に有意かつ臨床的に意味のある有効性を示すことができた。

ウパダシチニブの有効性を，UC に対する他の新しい生物学的製剤及び低分子治療薬と臨床的に関連付けると，間接的な比較ではあるが，プラセボとの臨床的寛解率の差，並びに被験者集団及び評価時期の差異を考慮したとしても，ウパダシチニブ 45 mg の導入療法としての有効性は相対的に高いことが示された。ウパダシチニブの第 III 相導入療法試験の被験者は，Bio-IR 及び Non-bio-IR が混在した集団であったが，プラセボで調整した臨床的寛解率（プラセボ群とウパダシチニブ群の群間差）は，M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験のウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回投与では 21.6%（M14-234 試験 SS 1&2 CSR Table 14.2　1.1 B）及び 29.0%（M14-675 試験 CSR Table 14.2　1.1）であり，この次に高い値はトファシチニブ 10 mg 1 日 2 回投与 [3] の 13%であった。その他の治験薬及び既承認薬ではより低い値であり，ベドリズマブ [4]，ウステキヌマブ [5] 及び ozanimod[6] では約 12%，アダリムマブ [7] では約 7%であった。

ウパダシチニブ 45 mg の導入療法としての有効性は，事前に規定したすべての部分集団（Bio-IR の状態［Bio-IR 又は Non-bio-IR］，ベースラインでの副腎皮質ステロイドの使用の有無，ベースラインの疾患の重症度［中等症又は重症］など）で一貫して認められた。UC を対象としたウパダシチニブの第 III 相導入療法試験の併合解析（PC IND 集団）では，投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率及び臨床的改善率は，プラセボを投与した Bio-IR では 1.5%及び 16.2%，Non-bio-IR では 7.5%及び 36.6%であったのに対し，ウパダシチニブ 45 mg を投与した Bio-IR では 23.9%及び 66.9%，Non-bio-IR では 36.4%及び 80.7%であった（ISE Table 1.2　4.4, Table 1.2　4.19）。

また，第 III 相導入療法試験の併合解析（PC IND 集団）での投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率は，ベースラインで副腎皮質ステロイドを使用していた被験者ではプラセボ併合群で 4.0%，45 mg 併合群で 26.5%であり，ベースラインで副腎皮質ステロイドを使用していなかった被験者ではプラセボ併合群で 4.7%，45 mg 併合群で 31.9%であった（ISE Table 1.2　4.5）。

PC IND 集団を対象とした部分的 Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率の推移を図 2.7.3-9 に示す。UC は入院及び手術のリスクが高いため，UC の徴候及び症状を速やかに管理することが重要である。ウパダシチニブ 45 mg の導入療法により，部分的 Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率は，投与 2 週時と早期からプラセボと比較して高い値を示した（45 mg 併合群とプラセボ併合群の比較：$P < 0.001$，ISE Table 1.2　1.17.1）。

ウパダシチニブ 45 mg の導入療法により，プラセボと比較して，疾患活動性及び症状関連の様々な評価項目で一貫して有効性が示された。また，ウパダシチニブ 45 mg の導入療法により速やかな疾患管理が可能となり，その効果は大きく，臨床的に意味があるものであった。

2.5.4.2.2.2　内視鏡的及び組織学的評価

M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験の内視鏡的及び組織学的評価関連の結果を表 2.5.4-2 に示す。

投与 8 週時の内視鏡的及び組織学的改善に関する複数の評価項目より，ウパダシチニブ 45 mg の導入療法は腸粘膜の炎症管理に有効であることが示された。導入療法試験である M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験の 2 試験のいずれでも，内視鏡的及び組織学的評価関連のすべての順位付き副次評価項目で，プラセボ群と比較して 45 mg 群で統計学的に有意な改善が認められた。

表 2.5.4-2. 内視鏡的及び組織学的評価関連の結果（NRI-C，ITT1 集団）：M14-234 試験 Substudy 2 及び M14-675 試験

	M14-234 SS 2			M14-675		
Ranked Secondary Endpoints	Placebo N = 154	Upadacitinib 45 mg QD N = 319	*P*-value	Placebo N = 174	Upadacitinib 45 mg QD N = 341	*P*-value
Subjects (%) with:						
Endoscopic Improvement[a] at Week 8[f]	7.4%	36.3%	< 0.001[s]	8.3%	44.0%	< 0.001[s]
Endoscopic Remission[b] at Week 8[f]	1.3%	13.7%	< 0.001[s]	1.7%	18.2%	< 0.001[s]
Histologic-Endoscopic Mucosal Improvement[c] at Week 8[f]	6.6%	30.1%	< 0.001[s]	5.9%	36.7%	< 0.001[s]
Histologic Improvement[d] at Week 8[f]	22.5%	55.0%	< 0.001[s]	24.5%	62.2%	< 0.001[s]
Mucosal Healing[e] at Week 8[f]	1.3%	10.7%	< 0.001[s]	1.7%	13.5%	< 0.001[s]

COVID-19 = coronavirus disease 2019; NRI-C = non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19; QD = once daily; SS 2 = Substudy 2

S The endpoint achieved statistical significance based on pre-specified multiple testing procedure controlling the overall type 1 error rate at the 0.05 level.

a. Endoscopic improvement defined as endoscopic subscore of 0 or 1.

b. Endoscopic remission defined as endoscopic subscore of 0.

c. Histologic-endoscopic mucosal improvement defined as endoscopic subscore of 0 or 1 and Geboes score ≤ 3.1 indicating neutrophil infiltration in < 5% of crypts, no crypt destruction, and no erosions, ulcerations, or granulation tissue.

d. Histologic improvement defined as a decrease from baseline in Geboes score.

e. Mucosal healing defined as endoscopic score = 0 and Geboes score < 2 indicating no neutrophil or eosinophil infiltration in crypts, no crypt destruction, and no erosions, ulcerations, or granulation tissue.

f. *P*-value was calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted for the baseline stratification factors. Point estimates of response rate are the synthetic results based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure.

Cross reference：M14-234 試験 SS 1&2 CSR Table 14.2 2.1.1 B, Table 14.2 2.2.1 B, Table 14.2 2.5.1 B, Table 14.2 2.8.1 B, Table 14.2 2.10.1 B, M14-675 試験 CSR Table 14.2 2.1.1, Table 14.2 2.2.1, Table 14.2 2.5.1, Table 14.2 2.8.1, Table 14.2 2.10.1

UC を対象とした第 III 相導入療法試験の併合解析（PC IND 集団）では，投与 8 週時の内視鏡的寛解率及び内視鏡的改善率は，プラセボを投与した Bio-IR では 0.7%及び 3.3%，Non-bio-IR では 2.5%及び 12.5%であったのに対し，ウパダシチニブ 45 mg を投与した Bio-IR では 10.9%及び 32.1%，Non-bio-IR では 21.6%及び 49.1%であった（ISE Table 1.2　4.17，Table 1.2　4.18）。

UC の治療目標は，より有効な新規薬剤が開発されるにつれて進展してきた。徴候及び症状の改善は重要であるが，治療により粘膜治癒を達成できることを示すことが，治療を行う臨床医の新たな注目分野となっている。UC でみられる腸粘膜炎症の管理におけるウパダシチニブの効果を検討するために，組織学的－内視鏡的粘膜改善及び粘膜治癒などの腸粘膜炎症を評価する内視鏡的評価及び組織学的評価の両方を含めた。

粘膜治癒の概念は，入院及び手術，更には結腸腺癌のリスク低減などの長期的な転帰の改善に関する代替指標となるため重要である。しかし，この概念の評価は，主に，新たな治療法により疾患管理が改善することによって急速に発達してきた。この概念を包括的に評価するため，申請者は，複数の内視鏡的及び組織学的評価関連の評価項目について，評価項目ごと及び異なる境界値を組み合わせて評価した。

ウパダシチニブの UC の臨床試験では，内視鏡的改善，内視鏡的寛解，組織学的－内視鏡的粘膜改善及び組織学的改善といった確立された評価項目に加えて，粘膜治癒（内視鏡サブスコアが 0 かつ Geboes スコアが 2 未満と定義）を評価した。この評価方法の妥当性を検証するため，3 つの組織学的スコア（Geboes スコア，Robarts Histology Index 及び Nancy Index）について検討し，Geboes スコアが，疾患活動性を評価するための他の組織学的尺度と比較して適切な測定特性を有することを確認した。Geboes スコアの性能は，その他の一般的に使用される組織学的評価尺度である Robarts Histology Index 及び Nancy Index と比較して十分であった。また，アダリムマブの第 III 相試験である M14-033 試験，リサンキズマブの第 IIb 相試験である M16-067 試験 SS 1，及びウパダシチニブの第 III 相試験である M14-234 試験 SS 3 で得られた UC のデータを活用して検討した結果，Geboes スコアの変化が長期的な転帰（臨床的寛解，内視鏡的寛解，内視鏡的改善，並びに排便回数及び直腸出血の症状改善など）と相関していることが示された。この検討には，粘膜治癒を評価するための Geboes スコアが 2 未満を達成することの臨床的重要性を確立する目的もあった（Psychometric Evaluation Report of Histologic Indices in UC［5.3.5.4-8 項］参照）。これらの結果から，Geboes スコアが粘膜治癒の組織学的評価方法としての目的にかなう十分な測定特性を有していることが示された。

境界値分析の結果から，「内視鏡サブスコアが 0」と組み合わせて粘膜治癒の概念を裏付ける境界値として，「Geboes スコアが 2 未満」が妥当であることが示された。

投与 8 週時の内視鏡的及び組織学的改善に関する複数の評価項目の達成が認められたことから（表 2.5.4-2），ウパダシチニブ 45 mg の導入療法は，腸粘膜の炎症管理に有効であることが示された。

2.5.4.2.2.3 炎症のバイオマーカー

M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験の炎症のバイオマーカー関連の結果を表 2.5.4-3 に示す。

ウパダシチニブ 45 mg の導入療法により，プラセボと比較して，炎症のバイオマーカーである便中カルプロテクチン及び高感度 C 反応性タンパク（以下「hsCRP」）の値は低下した。

これらの炎症のバイオマーカーの低下は，投与 2 週時と早期から認められた（ISE Table 1.2　1.22，Table 1.2　1.23）。

表 2.5.4-3. 炎症のバイオマーカー関連の結果（NRI-C 又は MMRM，ITT1 集団）：M14-234 試験 Substudy 2 及び M14-675 試験

	M14-234 SS 2			M14-675		
Additional Endpoints	Placebo N = 154	Upadacitinib 45 mg QD N = 319	*P*-value	Placebo N = 174	Upadacitinib 45 mg QD N = 341	*P*-value
Subjects with Fecal Calprotectin below 150 mg/kg at Week 8[a] (%)	7.9%	44.4%	< 0.001	7.7%	47.9%	< 0.001
Change from Baseline in Fecal Calprotectin (mg/kg) at Week 8[b] (LS Mean)	N = 104 –120.0	N = 234 –2708.9	< 0.001	N = 121 –534.4	N = 255 –2412.9	< 0.001
Change from Baseline in hsCRP (mg/L) at Week 8[b] (LS Mean)	N = 126 –0.720	N = 297 –6.472	< 0.001	N = 160 –2.015	N = 322 –6.235	< 0.001

COVID-19 = coronavirus disease 2019; hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein; LS = least square; MMRM = Mixed-Effect Model Repeat Measurement; NRI-C = non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19; QD = once daily; SS 2 = Substudy 2

a. *P*-value were calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted for baseline stratification factors. Point estimates of response rate are the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure.

b. Based on MMRM with Baseline, treatment, visit, treatment by visit interaction, and baseline stratification factors in the model.

Cross reference：M14-234 試験 SS 1&2 CSR Table 14.2 3.11.1 B, Table 14.2 3.12 B, Table 14.2 3.13 B, M14-675 試験 CSR Table 14.2 3.11.1, Table 14.2 3.12, Table 14.2 3.13

炎症のバイオマーカーは，腸粘膜炎症の客観的な評価指標であり，疾患進行をモニタリングし，治療法の決定について情報を得るために使用されることが増えている。日常診療では，患者が導入療法の終了時に内視鏡検査を受けることは必ずしも標準的ではない。炎症のバイオマーカーは，治療に対する反応を評価する目的で，臨床徴候及び症状と合わせて使用されている。推奨され，一般的に使用されているバイオマーカーには，hsCRP 及び便中カルプロテクチンがある。

便中カルプロテクチンが 150 mg/kg 未満とは，臨床的寛解の状態にあることを示し，その値がより高値の場合と比較して長期的な転帰の見通しがより良いことを示す [8]。また，hsCRP は全身性炎症を測定し，炎症性疾患の進行をモニタリングするために使用される。ウパダシチニブ 45 mg を投与した被験者では，hsCRP 及び便中カルプロテクチンの両方でプラセボと比較してより大きな低下が認められた。

2.5.4.2.2.4 生活の質（QOL）

M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験の QOL 関連の結果を表 2.5.4-4 に示す。

ウパダシチニブ 45 mg の導入療法により，Inflammatory Bowel Disease Questionnaire（以下「IBDQ」）による QOL の評価及び Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue（以下「FACIT-F」）による疲労の評価において，投与 8 週時にプラセボと比較して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。

表 2.5.4-4. QOL 関連の結果（MMRM，ITT1 集団）：M14-234 試験 Substudy 2 及び M14-675 試験

	M14-234 SS 2			M14-675		
Ranked Secondary Endpoints	Placebo N = 154	Upadacitinib 45 mg QD N = 319	*P*-value	Placebo N = 174	Upadacitinib 45 mg QD N = 341	*P*-value
Change from Baseline in IBDQ total score at Week 8[a] (LS Mean)	N = 125 21.7	N = 292 55.3	< 0.001[s]	N = 156 21.1	N = 315 52.2	< 0.001[s]
Change from Baseline in FACIT-F score at Week 8[a] (LS Mean)	N = 125 2.8	N = 291 9.5	< 0.001[s]	N = 155 3.5	N = 312 9.4	< 0.001[s]

FACIT-F = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; IBDQ = Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; LS = least square; MMRM = Mixed-Effect Model Repeat Measurement; QD = once daily; SS 2 = Substudy 2

S The endpoint achieved statistical significance based on pre-specified multiple testing procedure controlling the overall type 1 error rate at the 0.05 level.

a. Based on MMRM with Baseline, treatment, visit, treatment by visit interaction, and baseline stratification factors in the model.

Cross reference：M14-234 試験 SS 1&2 CSR Table 14.2　3.18_B, Table 14.2　3.27_B, M14-675 試験 CSR Table 14.2　3.18, Table 14.2　3.27

IBDQ の多面的な質問票により，患者の観点から疾患の負荷を総合的に評価することができる。IBDQ は，UC に関する最も重要な症状の評価において，一般的に使用される疾患特異的な評価尺度であり，IBDQ 合計スコアが 170 以上は IBDQ の寛解，ベースラインと比較して IBDQ 合計スコアの 16 以上の増加は IBDQ の改善を示し，臨床的に意味のある QOL の改善を意味する。導入療法試験である M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験の併合解析では，投与 8 週時の IBDQ の寛解率及び IBDQ の改善率は，プラセボ併合群では 25.9%及び 43.9%であったのに対し，45 mg 併合群では 61.6%及び 80.1%であった（ISE Table 1.2　1.26.1 及び Table 1.2　1.25.1）。

患者の疲労は，患者の QOL に対して重大な悪影響を及ぼす。FACIT-F は，患者の疲労を多面的に評価する方法であり，UC に対する使用の妥当性が検証されている（COA dossier for FACIT-F［5.3.5.4-7 項］参照）。導入療法試験である M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験では，ウパダシチニブ 45 mg の投与により FACIT-F スコアの改善が認められ，各試験の 45 mg 群の投与 8 週時のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均）は 9.5 及び 9.4，ベースラインからの平均変化量のプラセボ群との差（最小二乗平均）は 6.7 及び 6.0 であった（表 2.5.4-4，M14-234 試験 SS 1&2 CSR Table 14.2　3.27 B，M14-675 試験 CSR Table 14.2　3.27）。

ウパダシチニブ 45 mg の導入療法により，QOL は速やかかつ大幅に改善し，その改善は持続的であることが示された。このような QOL の重要な評価での改善は，2.5.4.2.2.1 項に示したように，患者報告による症状である腹痛及び便意切迫感が改善したことによっても裏付けられ，一貫性のある結果であった。

2.5.4.2.2.5　導入療法期間延長の結果

EXT IND 集団を対象とした疾患活動性及び症状/内視鏡的及び組織学的評価関連の結果を表 2.7.3-24 に示す。

導入療法試験である M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験の併合解析では，ウパダシチニブ 45 mg の 8 週間の導入療法で臨床的改善を達成しなかった被験者（EXT IND 集団）での投与 16 週時（延長治療期でウパダシチニブ 45 mg を更に 8 週間投与後）の Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率は 48.3%であった。他の疾患及び治療法と同様に，十分な治療効果を得るために，より長い治療期間を必要とする UC 患者も認められる。ウパダシチニブ 45 mg の UC に対する導入療法では，投与 8 週時に臨床的改善を達成しなかった被験者でも，ウパダシチニブ 45 mg を投与 16 週時まで延長投与することにより，そのうちの約半数の被験者でウパダシチニブ投与によるベネフィットが得られる可能性が示された。

2.5.4.2.3　維持療法試験：M14-234 試験 Substudy 3

第 III 相維持療法試験である M14-234 試験 SS 3 の主要な有効性解析は，ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回 8 週間投与の導入療法で臨床的改善を達成し，維持療法期を 52 週間とした治験実施計画書に基づき Cohort 1 に組み入れられた最初の 451 例の被験者である ITTA 集団を対象として実施した。本項には，主に ITTA 集団の結果を示す。

導入療法試験と同様に，プラセボと比較して，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg の維持療法としての有効性が示された。ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg の両方の用量で，M14-234 試験 SS 3 の主要評価項目及び全体の第 I 種の過誤率を制御して評価したすべての副次評価項目を達成した（$P < 0.001$）。疾患活動性及び症状，内視鏡的及び組織学的評価，炎症のバイオマーカー並びに QOL の評価で，ウパダシチニブの有効性が示された。

2.5.4.2.3.1 疾患活動性及び症状

M14-234 試験 SS 3 の ITTA 集団の疾患活動性及び症状関連の結果を表 2.5.4-5 に示す。

M14-234 試験 SS 3 の ITTA 集団では，主要評価項目である投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回群（以下「15 mg 群」）及びウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回群（以下「30 mg 群」）で統計学的に有意に高く，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg の維持療法としての有効性が示された（表 2.7.3-13）。また，ウパダシチニブ 45 mg での 8 週間の導入療法終了時に Adapted Mayo スコアによる臨床的改善又は臨床的寛解を達成した被験者では，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg での維持療法により，各評価項目の達成が投与 52 週時にも維持されていた（表 2.7.3-14）。

更に，長期継続投与試験（M14-533 試験）へ移行した被験者では，疾患活動性及び症状に対するウパダシチニブのベネフィットは，M14-533 試験の投与 48 週時にも維持されていた（M14-533 試験 CSR Section 11.0）。

表 2.5.4-5. 疾患活動性及び症状関連の結果（NRI-C，ITTA 集団）：M14-234 試験 Substudy 3

Endpoint (all measured at Week 52)	Placebo N = 149	Upadacitinib 15 mg QD N = 148	*P*-value	Upadacitinib 30 mg QD N = 154	*P*-value
Primary Endpoint					
Clinical Remission[a,f]	12.1%	42.3%	< 0.001[s]	51.7%	< 0.001[s]
Secondary Endpoints					
Maintenance of corticosteroid free clinical remission[b,f]	N = 54 22.2%	N = 47 57.1%	< 0.001[s]	N = 58 68.0%	< 0.001[s]
Maintenance of clinical response[c,f]	N = 134 18.8%	N = 135 63.0%	< 0.001[s]	N = 144 76.6%	< 0.001[s]
Maintenance of clinical remission[d,f]	N = 54 22.2%	N = 47 59.2%	< 0.001[s]	N = 58 69.7%	< 0.001[s]
No bowel urgency[f]	17.4%	56.1%	< 0.001[s]	63.6%	< 0.001[s]
No abdominal pain[f]	20.8%	45.9%	< 0.001[s]	55.3%	< 0.001[s]
Selected Additional Endpoints					
SFS ≤ 1[f]	19.6%	60.1%	< 0.001	66.5%	< 0.001
RBS = 0[f]	21.7%	64.2%	< 0.001	73.2%	< 0.001
Corticosteroid free clinical remission[e,f]	N = 60 8.3%	N = 55 38.7%	< 0.001	N = 57 51.2%	< 0.001

COVID-19 = coronavirus disease 2019; NRI-C = non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19; QD = once daily; RBS = rectal bleeding score; SFS = stool frequency score

S The endpoint achieved statistical significance based on pre-specified multiple testing procedure controlling the overall type 1 error rate at the 0.05 level.

a. Clinical remission per Adapted Mayo score defined as an Adapted Mayo score ≤ 2, with SFS ≤ 1 and not greater than Baseline, RBS = 0, and endoscopic subscore of ≤ 1.

b. Clinical remission per Adapted Mayo score and corticosteroid free for ≥ 90 days immediately preceding Week 52 among induction remitters.

c. Clinical response per Adapted Mayo score among induction responders.

d. Clinical remission per Adapted Mayo score among induction remitters.

e. Proportion of subjects achieving clinical remission per Adapted Mayo score and corticosteroid free at Week 52 among subjects taking corticosteroid at Baseline in the induction study.

f. *P*-value was calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted for the baseline stratification factors. Point estimates of response rate are the synthetic results based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure.

Cross reference：M14-234 試験 SS 3 CSR Table 14.2 1.1, Table 14.2 3.2.1, Table 14.2 3.13.1, Table 14.2 3.14.1

M14-234 試験 SS 3 の ITTA 集団では，SFS 及び RBS のみから算出される部分的 Adapted Mayo スコアによる投与 52 週時の臨床的改善率は，プラセボ群では 21.5%であったのに対し，15 mg 群及び 30 mg 群では 64.2%及び 74.7%であった（M14-234 試験 SS 3 CSR Figure 14.2　6.1）。また，15 mg 群及び 30 mg 群では，投与 52 週時の直腸出血なし（RBS = 0）の被験者の割合は 64.2%及び 73.2%，便意切迫感を報告しなかった被験者の割合は 56.1%及び 63.6%，腹痛を報告しなかった被験者の割合は 45.9%及び 55.3%であった（表 2.5.4-5）。これらの臨床徴候及び症状は，臨床診療における重要な測定項目であり，疾患の重症度を反映している。

疾患活動性及び症状関連の評価項目では，ウパダシチニブ 30 mg で 15 mg を数値的に上回る改善が一貫して認められた。UC は入院及び手術に至る可能性のある重篤な疾患であり，有効性の 10%を超える差は臨床的に重要と考えられている。

主要評価項目である臨床的寛解率について，ベースラインの疾患特性に基づき部分集団解析を実施した結果，ウパダシチニブ 30 mg の 15 mg に対するベネフィット増分は，UC の重症度が重症の被験者（Adapted Mayo スコアが 7 超又は Full Mayo スコアが 9 超）ではより大きく，中等症の被験者ではより小さかった（M14-234 試験 SS 3 CSR Table 14.2　5.6，Table 14.2　5.7）。この結果から，疾患の負荷が低い患者など，一部の患者にはウパダシチニブ 15 mg の 1 日 1 回投与が適切である可能性が示唆された。

ウパダシチニブの有効性を，他の新しい生物学的製剤及び低分子治療薬と臨床的に関連付けると，間接的な比較ではあるが，プラセボとの臨床的寛解率の差，並びに被験者集団及び評価時期の差異を考慮したとしても，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg の維持療法としての有効性は相対的に高いことが示された。ウパダシチニブの維持療法試験の被験者は，Bio-IR 及び Non-bio-IR が混在した集団であるが，プラセボで調整した臨床的寛解率（プラセボ群とウパダシチニブ群の群間差）は，ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回投与では 39.0%であり（M14-234 試験 SS 3 CSR Table 14.2　1.2），他の治験薬及び既承認薬と比較して最も高かった。ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与では 30.7%であり（M14-234 試験 SS 3 CSR Table 14.2　1.2），トファシチニブ 10 mg 1 日 2 回投与[3]はこれと同様の値であった。その他の治験薬及び既承認薬ではより低い値であり，ベドリズマブ[4]及びフィルゴチニブ[9]では約 26%，トファシチニブ 5 mg 1 日 2 回投与[3]では約 23%，ウステキヌマブ[5]及び ozanimod[10]では約 19%であった。

M14-234 試験 SS 3 の ITTA 集団の 15 mg 群及び 30 mg 群では，部分的 Mayo スコアによる臨床的寛解率がおおむね一定に維持されたのに対し，プラセボ群では経時的に有効性の消失が認められた（図 2.7.3-7）。

臨床診療では，副腎皮質ステロイドの長期使用は，副作用のため推奨されておらず，副腎皮質ステロイドから離脱した状態で臨床的寛解を達成することが長期的な治療目標である。維持療法試験である M14-234 試験 SS 3 では，投与 0 週時から副腎皮質ステロイドを漸減することと

した。M14-234 試験 SS 3 の ITTA 集団では，導入療法の終了時に臨床的寛解を達成した被験者のうち，投与 52 週時までに 90 日間以上副腎皮質ステロイドを離脱し，かつ投与 52 週時に Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解を達成した被験者の割合は，プラセボ群（22.2%）と比較してウパダシチニブの各用量群（15 mg 群：57.1%，30 mg 群：68.0%）の方が高かった（表 2.5.4-5）。また，追加評価項目である導入療法のベースラインで副腎皮質ステロイドを投与していた被験者のうち，投与 52 週時に Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解を達成した被験者の割合（表 2.5.4-5）からも，ウパダシチニブ投与のベネフィットが裏付けられた。

主な副次評価項目について部分集団解析を実施した結果，Bio-IR 及び Non-bio-IR のいずれの集団でも，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg の有効性が認められた。M14-234 試験 SS 3 の ITTA 集団のうち，Bio-IR の投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率は，プラセボ群では 7.5%であったのに対し，15 mg 群及び 30 mg 群では 40.5%及び 49.1%であった。また，Non-bio-IR の投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率は，プラセボ群では 17.6%であったのに対し，15 mg 群及び 30 mg 群では 43.9%及び 54.0%であった（M14-234 試験 SS 3 CSR Table 14.2　5.4）。

延長した導入療法で臨床的改善を達成した被験者集団に対する維持療法

ウパダシチニブ 45 mg での 16 週間の導入療法（M14-234 試験 SS 2 又は M14-675 試験）で臨床的改善を達成した被験者は，その後，維持療法試験（M14-234 試験 SS 3）へ移行し，ウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg に再ランダム化された。導入療法の延長治療期は非盲検下で実施したが，投与 16 週時の内視鏡検査の評価は，盲検下で中央画像判定により実施した。維持療法試験へ移行後，維持療法試験の Cohort（Cohort 1，Cohort 2 又は Cohort 3）及び投与群（ウパダシチニブ 15 mg，30 mg 又はプラセボ）は盲検化した。これらの手法により，非盲検での導入療法の期間延長に伴うバイアスの可能性は最小限に抑えられた。

ウパダシチニブ 45 mg での 16 週間の導入療法で臨床的改善を達成し，維持療法試験で解析対象となった被験者（ITTB 集団）における投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率及び内視鏡的改善率は，30 mg 群では 33.3%及び 37.5%であり，15 mg 群では 19.0%及び 23.8%であった（M14-234 試験 SS 3 CSR Table 14.2　4.1.1，Table 14.2　4.2.1）。

2.5.4.2.3.2　内視鏡的及び組織学的評価

M14-234 試験 SS 3 の ITTA 集団の内視鏡的及び組織学的評価関連の結果を表 2.5.4-6 に示す。

ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg は，52 週間の維持療法で内視鏡的改善，内視鏡的寛解，組織学的－内視鏡的粘膜改善及び粘膜治癒の達成に有効であった。

また，長期継続投与試験（M14-533 試験）へ移行した被験者では，内視鏡的改善及び内視鏡的寛解に対するウパダシチニブのベネフィットは，M14-533 試験の投与 48 週時にも維持されていた（M14-533 試験 CSR Section 11.0）。

表 2.5.4-6. 内視鏡的及び組織学的評価関連の結果（NRI-C，ITTA 集団）：M14-234 試験 Substudy 3

	Placebo N = 149	Upadacitinib 15 mg QD N = 148	*P*-value	Upadacitinib 30 mg QD N = 154	*P*-value
Secondary Endpoints					
Endoscopic Improvement[a] at Week 52[f]	14.5%	48.7%	< 0.001[s]	61.6%	< 0.001[s]
Endoscopic Remission[b] at Week 52[f]	5.6%	24.2%	< 0.001[s]	25.9%	< 0.001[s]
Histologic-Endoscopic Mucosal Improvement[c] at Week 52[f]	11.9%	35.0%	< 0.001[s]	49.8%	< 0.001[s]
Mucosal Healing[d] at Week 52[f]	4.7%	17.6%	< 0.001[s]	19.0%	< 0.001[s]
Additional Endpoint					
Histologic Improvement[e] at Week 52[f]	20.6%	42.8%	< 0.001[s]	56.9%	< 0.001

COVID-19 = coronavirus disease 2019; NRI-C = non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19; QD = once daily

S The endpoint achieved statistical significance based on pre-specified multiple testing procedure controlling the overall type 1 error rate at the 0.05 level.

a. Endoscopic improvement defined as endoscopic subscore of 0 or 1.

b. Endoscopic remission defined as endoscopic subscore of 0.

c. Histologic-endoscopic mucosal improvement defined as endoscopic subscore of 0 or 1 and Geboes score ≤ 3.1 indicating neutrophil infiltration in < 5% of crypts, no crypt destruction, and no erosions, ulcerations, or granulation tissue.

d. Mucosal healing defined as endoscopic score = 0 and Geboes score < 2 indicating no neutrophil or eosinophil infiltration in crypts, no crypt destruction, and no erosions, ulcerations, or granulation tissue.

e. Histologic improvement defined as a decrease from baseline in Geboes score.

f. *P*-value was calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted for the baseline stratification factors. Point estimates of response rate are the synthetic results based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure.

Cross reference：M14-234 試験 SS 3 CSR Table 14.2 1.1, Table 14.2 3.17.1

内視鏡的及び組織学的評価関連の評価項目では，ウパダシチニブ 30 mg で 15 mg を数値的に上回るベネフィットが一貫して認められた。

M14-234 試験 SS 3 の ITTA 集団のうち，Bio-IR の投与 52 週時の内視鏡的改善率は，プラセボ群では 7.8%であったのに対し，15 mg 群及び 30 mg 群では 43.3%及び 56.1%であった。また，Non-bio-IR の投与 52 週時の内視鏡的改善率は，プラセボ群では 22.5%であったのに対し，15 mg 群及び 30 mg 群では 53.6%及び 66.6%であった（M14-234 試験 SS 3 CSR Table 14.2　5.16）。

2.5.4.2.3.3　炎症のバイオマーカー

M14-234 試験 SS 3 の ITTA 集団の炎症のバイオマーカー関連の結果を表 2.5.4-7 に示す。

投与 52 週時の hsCRP 及び便中カルプロテクチンの結果から，これらの炎症の評価項目に対するウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg の有効性が示された（M14-234 試験 SS 3 CSR 11.1.1.3 項及び表 2.5.4-7）。

また，長期継続投与試験（M14-533 試験）へ移行した被験者では，便中カルプロテクチン及び hsCRP の改善は，ウパダシチニブの各用量群で M14-533 試験の投与 48 週時にも維持されていた（M14-533 試験 CSR Section 11.0）。

表 2.5.4-7. 炎症のバイオマーカー関連の結果（NRI-C 又は RTB-MI，ITTA 集団）：M14-234 試験 Substudy 3

Additional Endpoints	Placebo N = 149	Upadacitinib 15 mg QD N = 148	*P*-value	Upadacitinib 30 mg QD N = 154	*P*-value
Subjects with Fecal Calprotectin below 150 mg/kg at Week 52[a] (n [%])	18 (12.1)	64 (43.3)	< 0.001	72 (46.8)	< 0.001
Change from Baseline in Fecal Calprotectin (mg/kg) at Week 52[b] (LS Mean)	–402.6	–1657.5	0.011	–2461.6	< 0.001
Change from Baseline in hsCRP (mg/L) at Week 52[b] (LS Mean)	–0.074	–3.891	0.007	–5.565	< 0.001

COVID-19 = coronavirus disease 2019; hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein; LS = least square; MMRM = Mixed-Effect Model Repeat Measurement; NRI-C = non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19; QD = once daily; RTB-MI = multiple imputation incorporating return-to-baseline

a. Analysis was based on the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted for stratification factors. Point estimates are the synthetic results based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure.

b. Based on MMRM with Baseline, treatment, visit, treatment-by-visit interaction, and stratification factors in the model. The LS means are the synthetic results based on PROC MIANALYZE procedure.

Cross reference：M14-234 試験 SS 3 CSR Table 14.2　3.23.1, Table 14.2　3.24.1, Table 14.2　3.25.1

ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg を投与した被験者では，便中カルプロテクチンで臨床的に意味のある減少が認められた（$P < 0.001$）。便中カルプロテクチンが 150 mg/kg 未満とは，臨床的寛解の状態にあることを示し，より高値の場合と比較して長期的な転帰の見通しがより良いことを示す。M14-234 試験 SS 3 の投与 52 週時に便中カルプロテクチンが 150 mg/kg 未満であった被験者の割合は，15 mg 群及び 30 mg 群で 43.3%及び 46.8%であった（表 2.5.4-7）。

2.5.4.2.3.4 生活の質（QOL）

M14-234 試験 SS 3 の ITTA 集団の QOL 関連の結果を表 2.5.4-8 に示す。

ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg の投与により，炎症性腸疾患症状（IBDQ）及び疲労（FACIT-F）などの QOL 評価項目で改善の維持が認められた。

また，長期継続投与試験（M14-533 試験）へ移行した被験者では，QOL 評価項目の改善は，ウパダシチニブの各用量群で M14-533 試験の投与 48 週時にも維持されていた（M14-533 試験 CSR Section 11.0）。

表 2.5.4-8. QOL 関連の結果（RTB-MI，ITTA 集団）：M14-234 試験 Substudy 3

Secondary Endpoints	Placebo N = 149	Upadacitinib 15 mg QD N = 148	*P*-value	Upadacitinib 30 mg QD N = 154	*P*-value
Change from Baseline in IBDQ total score at Week 52[a] (LS Mean)	17.9	49.2	< 0.001[s]	58.9	< 0.001[s]
Change from Baseline in FACIT-F score at Week 52[a] (LS Mean)	3.7	8.7	< 0.001[s]	9.5	< 0.001[s]

ANCOVA = analysis of covariance; FACIT-F = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; IBDQ = Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; LS = least square; QD = once daily; RTB-MI = multiple imputation incorporating return-to-baseline

S The endpoint achieved statistical significance based on pre-specified multiple testing procedure controlling the overall type 1 error rate at the 0.05 level.

a. Based on ANCOVA with Baseline, treatment, and stratification factors in the model. The LS means are the synthetic results based on PROC MIANALYZE procedure.

Cross reference：M14-234 試験 SS 3 CSR Table 14.2 1.1

QOL 関連の評価項目では，ウパダシチニブ 30 mg で 15 mg を数値的に上回るベネフィットが一貫して認められた。

2.5.4.2.4 全体集団と日本人部分集団の比較

有効性評価に用いた臨床試験は，いずれも日本人を含む国際共同試験であり，個々の臨床試験及び有効性併合解析について，日本人部分集団を対象とした部分集団解析を実施した（M14-234 試験 SS 1&2 Japan population subgroup analysis［以下「JSA」］：5.3.5.4-1 項，M14-675 試験 JSA：5.3.5.4-2 項，M14-234 試験 SS 3 JSA：5.3.5.4-3 項，M14-533 試験 JSA：5.3.5.4-4 項，Japan Integrated Summary of Efficacy［以下「J-ISE」］：5.3.5.3-3 項）。

個々の臨床試験及び有効性併合解析の日本人部分集団の内訳は 2.7.3.3.3.1 項に示す。

有効性評価に用いたすべての臨床試験及び有効性併合解析について，日本人部分集団及び全体集団でのウパダシチニブの有効性を比較した（詳細は 2.7.3.3.3.1 項参照）。

M14-234 試験 SS 1 の主要被験者の日本人部分集団では，投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率は，プラセボ群と比較して 7.5 mg 群，15 mg 群及び 45 mg 群の方が数値的に高かった。各群に組み入れられた日本人被験者数は少なかったことから，投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率にばらつきがあり，45 mg 群で最大ではなかったが，日本人部分集団と全体集団の主要評価項目の結果はおおむね同様であると考えられた。また，副次評価項目でも，プラセボ群と比較して多くのウパダシチニブ用量群で改善が認められ，全体集団の結果とおおむね同様であると考えられた。

M14-234 試験 SS 2，M14-675 試験及び PC IND 集団の日本人部分集団では，投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率は，プラセボ群と比較して 45 mg 群の方が数値的に高く，全体集団との一貫性が示された。また，順位付き副次評価項目においても，全項目でプラセボ群と比較して 45 mg 群で改善が認められ，全体集団との一貫性が示された。

M14-234 試験 SS 3 の ITTA 集団の日本人部分集団では，投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率は，プラセボ群と比較して 15 mg 群及び 30 mg 群の方が数値的に高く，全体集団との一貫性が示された。全体集団で多重性を調整した副次評価項目では，プラセボ群と比較して 15 mg 群及び 30 mg 群で改善が認められた。日本人部分集団においても，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg による治療にベネフィットがあり，全体集団との一貫性が示された。日本人部分集団の主要評価項目及び順位付き副次評価項目では，30 mg 群と比較して 15 mg 群で同程度又は 15 mg 群でより改善が認められた。これは，M14-234 試験 SS 3 の ITTA 集団に含まれた日本人被験者数は各群約 25 例であり，日本人部分集団での結果は，被験者数が限られていたことによる可能性が考えられた。

M14-533 試験の日本人部分集団における有効性の結果は全体集団とおおむね同様であり，一貫性が示された。

これより，日本人部分集団での有効性は，全体集団と同様で一貫性が示されたと考えられた。

2.5.4.3 有効性のまとめ

導入療法試験では，ウパダシチニブ 45 mg は，主要評価項目及び順位付き副次評価項目の全評価項目を達成し，更に，疾患活動性及び症状，内視鏡的及び組織学的評価，炎症のバイオマーカー並びに QOL のすべての領域で臨床的に意味のある改善が認められた。また，ウパダシチニブ 45 mg のプラセボに対する効果の大きさは，間接比較であるものの，UC を対象としたこれまでの臨床試験 [3–7] で最も大きかった。ウパダシチニブによる改善は，投与 2 週時と早期から認められた。また，ウパダシチニブの有効性は，ベースラインで副腎皮質ステロイドを投与していた被験者と投与していなかった被験者で同様であった。ウパダシチニブ 45 mg での 8 週間の導入療法で臨床的改善を達成しなかった被験者の 48.3%が，ウパダシチニブ 45 mg を 16 週間まで延長投与することにより臨床的改善を達成した。その後，維持療法試験へ移行した被験者では，維持療法の投与 52 週時でも長期的な有効性が認められた。

維持療法試験では，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg のいずれの用量でも，主要評価項目及び多重性を調整した副次評価項目の全評価項目を達成し，更に，疾患活動性及び症状，内視鏡的及び組織学的評価，炎症のバイオマーカー並びに QOL のすべての領域で臨床的に意味のある改善が認められた。ウパダシチニブの投与により，被験者は副腎皮質ステロイドを漸減し，副腎皮質ステロイドの長期投与による副作用を避けることが可能となった。主要評価項目及びすべての多重性を調整した副次評価項目において，15 mg 群と比較して 30 mg 群で改善率が数値的に高く，多くの評価項目で，改善率（絶対値）は 15 mg 群と比較して 30 mg 群の方が約 10%高かった。ただし，65 歳以上の被験者集団では，限られたデータに基づくが，15 mg 群と 30 mg 群の有効性は同様であった（UC labeling support tables［5.3.5.3-8 項］Table 6　1–Table 6　13）。全体的に，ウパダシチニブの投与で認められた有効性は，間接比較であるものの，UC を対象としたこれまでの維持療法試験 [3–5, 9, 10] の中で最も高く，評価項目には，臨床的寛解率，副腎皮質ステロイドから離脱し，かつ臨床的寛解を達成した被験者の割合，内視鏡的改善率など最も重要なものが含まれた。これらの評価項目は，再発並びに入院及び手術の必要性の予後予測に関して重要であり，長期的な治療目標として確立されている [8, 11]。

また，導入療法試験及び維持療法試験では，UC 患者にとって最も重要かつ苦痛を伴う症状と考えられる腹痛及び便意切迫感を報告しなかった被験者の割合は，プラセボと比較してウパダシチニブを投与した被験者の方が高かった。

重要な点として，内視鏡的及び組織学的評価の両方で腸粘膜の改善が認められたことにより，ウパダシチニブによる疾患の改善が示された。UC 患者の粘膜の改善は，腸損傷の長期的影響の軽減を確実にするために極めて重要である。申請者は，内視鏡的及び組織学的評価を組み合わせた粘膜治癒の評価方法を開発した。本申請に使用した粘膜治癒の評価項目の妥当性を検証した結果，Geboes スコアが，その他の一般的に使用される組織学的尺度である Robarts Histology Index 及び Nancy Index と比較して，十分な測定特性を有しており，粘膜治癒を組織学的に評価するために適切であることが示された。UC を対象としたウパダシチニブ及びアダリムマブの臨床試験で得られたデータを更に解析した結果，Geboes スコアの改善は長期的な臨床的及び内視鏡的転帰の改善と相関することが示された。

以上より，疾患活動性及び症状，内視鏡的及び組織学的評価，炎症のバイオマーカー並びにQOLの評価項目において，中等症から重症の活動性UCに対するウパダシチニブの有効性の頑健なエビデンスが示された。ウパダシチニブは，Bio-IRとNon-bio-IRの集団で一貫して有効であることが示された。日本人部分集団での有効性は，全体集団とおおむね同様であり一貫性が示されたと考えられた。

2.5.4.4 参考文献

1. Food and Drug Administration. Patient-Focused Drug Development: Collecting Comprehensive and Representative Input, Guidance for Industry, Food and Drug Administration Staff, and Other Stakeholders Silver Spring, MD: FDA; 2020.
2. European Medicines Agency. ICH reflection paper on proposed ICH guideline work to advance patient focused drug development Amsterdam, The Netherlands2020.
3. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med. 2017;376(18):1723-36.
4. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med. 2013;369(8):699-710.
5. Stelara (ustekinumab) injection, solution [prescribing information]. Horsham, PA; Janssen Biotech, Inc, 2020.
6. Sandborn W, D'Haens GR, Wolf DC, et al. Ozanimod as induction therapy in moderate-to-severe ulcerative colitis: results from the phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled True North study (LB02). United European Gastroenterol J. 2020;8(10):1259-60.
7. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology. 2012;142(2):257-65.e1-3.
8. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, et al. ACG clinical guideline: ulcerative colitis in adults. Am J Gastroenterol. 2019;114(3):384-413.
9. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Danese S, et al. Efficacy and safety of filgotinib as maintenance therapy for patients with moderately to severely active ulcerative colitis: results from the phase IIb/III selection study (LB19). United European Gastroenterol J. 2020;8(10):1269-70.
10. Danese S, Brian F, Stephen H, et al. Ozanimod efficacy, safety, and histology in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis during maintenance in the Phase 3 True North study (P030). Am J Gastroenterol. 2020;115(Suppl 1):S8.

11. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD. Gastroenterology. 2021;160(5):1570-83.

2.5.5 安全性の概括評価

本申請資料に示したデータから，中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎（以下「UC」）の成人患者に対するウパダシチニブの推奨用法・用量（導入療法：45 mg 1 日 1 回，維持療法：30 mg 1 日 1 回及び 15 mg 1 日 1 回投与）の安全性プロファイルは許容可能であり，リスクは管理可能であることが示された。

ウパダシチニブの安全性は，臨床データパッケージ（2.5.1.7 項）のうち，UC を対象とした第 IIb/III 相試験の 3 つの Substudy（以下「SS」）及び 2 つの第 III 相試験から評価した。試験デザインの概要は 2.5.1.4.3 項に示す。

安全性評価に用いた臨床試験はいずれも評価資料で，日本人を含む国際共同試験であり，導入療法期（第 IIb 相試験 SS 1 及び第 III 相試験 SS 2［5.3.5.1-1 項］）及び維持療法期（第 III 相試験 SS 3［5.3.5.1-3 項及び 5.3.5.1-3-2 項］）を含む第 IIb/III 相試験（M14-234 試験），第 III 相導入療法試験（M14-675 試験［5.3.5.1-2 項］），並びに第 III 相長期継続投与試験（M14-533 試験［5.3.5.2-1 項及び 5.3.5.2-1-2 項］）であった。M14-234 試験 SS 1，M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験では，中等症から重症の活動性 UC 患者で，生物学的製剤に対して効果不十分，効果減弱又は不耐容である患者（以下「Bio-IR」），及び従来の治療（経口アミノサリチル酸製剤，免疫調節薬，副腎皮質ステロイド）に対して効果不十分，効果減弱又は不耐容を示すものの生物学的製剤は無効ではない患者（以下「Non-bio-IR」）を対象として，導入療法におけるウパダシチニブの安全性を評価した。M14-234 試験 SS 3 では，M14-234 試験 SS 1，M14-234 試験 SS 2 又は M14-675 試験の導入療法で臨床的改善を達成した被験者を対象として，維持療法におけるウパダシチニブの安全性を評価した。M14-533 試験では，M14-234 試験 SS 1 の導入療法期終了時に効果不十分であった被験者，M14-234 試験 SS 3 の維持療法期間中に効果減弱した被験者又は M14-234 試験 SS 3 を完了した被験者を対象として，ウパダシチニブの長期安全性を評価した。本申請時点で，M14-234 試験 SS 1，M14-234 試験 SS 2 及び M14-675 試験は終了しており，M14-234 試験 SS 3 及び M14-533 試験は実施中である。実施中の 2 試験については，データカットオフまでの結果に基づき評価した。M14-234 試験 SS 3 の治験総括報告書（以下「CSR」）（中間報告書）及び M14-533 試験の CSR（中間報告書）のデータカットオフ日は，いずれも 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。申請後に，終了した M14-234 試験 SS 3 の結果［5.3.5.1-3-2 項］及び継続中の M14-533 試験の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にデータカットオフした結果［5.3.5.2-1-2 項］を更新した。

第 IIb/III 相試験の 3 つの SS（M14-234 試験 SS 1，M14-234 試験 SS 2 及び M14-234 試験 SS 3）及び 2 つの第 III 相試験（M14-675 試験及び M14-533 試験）を用いて，安全性データの併合解析（integrated summary of safety［以下「ISS」］：5.3.5.3-2 項［申請時］，5.3.5.3-2-2 項［更新時］）を実施した。ISS でのデータカットオフ日は，申請時では継続中の M14-234 試験 SS 3 及び M14-533 試験の CSR のデータカットオフ日と同日とし，更新時では継続中の M14-533 試験の CSR のデータカットオフ日と同日とした。安全性併合解析対象集団として 4 つの集団を設定した。短期安全性の解析には，導入療法プラセボ対照併合解析集団（以下「PC IND 集団」）及び導入療法延長投与併合解析集団（以下「EXT IND 集団」）を用いた。長期安全性の解析には，

改善例維持療法併合解析集団（以下「RESP MAIN 集団」）及び全ウパダシチニブ併合解析集団（以下「ALL TRT 集団」）を用いた。ISS の安全性併合解析対象集団の構成及び定義を表 2.7.4-2 に示す。本項においては，主に PC IND 集団，EXT IND 集団及び RESP MAIN 集団の安全性データを記載した。ALL TRT 集団の安全性データは，各併合群で曝露分布が著しく異なる又は様々な用量が混在しており，併合群間の直接比較に適さないことから，発現がまれである事象の評価に用いた。また，各安全性併合解析対象集団で，日本人部分集団を解析対象とした部分集団解析も実施した（Japan integrated summary of safety［以下「J-ISS」］：5.3.5.3-4 項［申請時］，5.3.5.3-4-2 項［更新時］）。本項では，安全性併合解析の結果を主に評価した。また，全体集団と日本人部分集団の安全性の比較を行うため，個別試験の結果を 2.5.5.2.6.3 項に示した。

2.5.5.1 曝露状況

中等症から重症の活動性 UC 患者を対象としたウパダシチニブの短期及び長期安全性プロファイルは，UC を対象とした第 IIb 相及び第 III 相試験の被験者 1304 例（ウパダシチニブの総曝露期間は 1821.1 人年）から得られたデータによって裏付けられている。

日本人部分集団では，UC を対象とした第 IIb 相及び第 III 相試験でウパダシチニブを 1 回以上投与された被験者は 192 例であり，総曝露期間は 271.7 人年であった（2.7.4.1.2.4 項）。

申請後の M14-234 試験 SS 3 及び M14-533 試験のデータ更新により，UC を対象とした第 IIb 相及び第 III 相試験でウパダシチニブを 1 回以上投与された被験者及び総曝露期間は，全体集団では 1308 例及び 2350.2 人年，日本人部分集団では 193 例及び 355.3 人年であった（2.7.4.1.2.6 項）。

2.5.5.2 有害事象

有害事象は，実際に投与された治験薬に基づいて要約した。治験薬投与後に発現した有害事象の定義は，表 2.7.4-5（安全性併合解析）及び表 2.7.4-6（個別試験）に示す。安全性併合解析では，有害事象コーディング辞書として ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」，有害事象和訳辞書は MedDRA/J）version 23.0 を用い，器官別大分類（以下「SOC」）別及び基本語（以下「PT」）別の有害事象を併合群別に集計した。有害事象の集計では，主に発現割合，100 人年あたりの発現件数（件/100 人年）及び 100 人年あたりの発現被験者数（例/100 人年）を算出した。

また，有害事象の集計に加え，治験薬と関連ありの有害事象，高度（重症度不明を含む）の有害事象，死亡に至った有害事象，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象及び特に注目すべき有害事象も集計した。

有害事象の評価方法の詳細は 2.7.4.1.1.2.2 項に示した。

2.5.5.2.1 有害事象の概要

導入療法プラセボ対照併合解析

PC IND 集団の有害事象の概要を表 2.5.5-1（発現割合）に示す。

PC IND 集団のすべての有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回併合群（以下「45 mg 併合群」）で 55.4%（398/719 例），プラセボ 1 日 1 回併合群（以下「プラセボ併合群」）で 52.6%（199/378 例）であり，両群で同様であった。重篤な有害事象，高度の有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合（以下，同順で記載）は，45 mg 併合群で 3.1%（22 例），3.1%（22 例）及び 2.4%（17 例），プラセボ併合群で 5.8%（22 例），7.4%（28 例）及び 7.1%（27 例）であり，プラセボ併合群と比較して 45 mg 併合群の方が低かった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，45 mg 併合群で 26.3%（189 例），プラセボ併合群で 17.2%（65 例）であり，プラセボ併合群と比較して 45 mg 併合群の方が高かった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

PC IND 集団の日本人部分集団の有害事象の概要を表 2.5.5-2（発現割合）に示す。

PC IND 集団の日本人部分集団の有害事象の発現割合（45 mg 併合群及びプラセボ併合群の順で記載）は，すべての有害事象が 59.8%（70/117 例）及び 42.9%（24/56 例），重篤な有害事象が 5.1%（6 例）及び 7.1%（4 例），投与中止に至った有害事象が 5.1%（6 例）及び 7.1%（4 例），高度の有害事象が 3.4%（4 例）及び 8.9%（5 例），治験薬と関連ありの有害事象が 32.5%（38 例）及び 10.7%（6 例）であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 2.5.5-1. 有害事象の概要（発現割合，PC IND 集団）

	Placebo (N=378) n (%)	UPA 45 mg QD (N=719) n (%)	- Treatment Comparison (95% CI) [A] - UPA 45 mg QD - PBO
Subjects with:			
Any adverse event (AE)	199 (52.6)	398 (55.4)	
COVID-19 infection related AE	0	1 (0.1)	0.1 (-0.5, 0.8)
Any serious AE	22 (5.8)	22 (3.1)	-2.6 (-5.3, 0.1)
Any AE leading to discontinuation of study drug	27 (7.1)	17 (2.4)	-4.7 (-7.5, -1.8)
Any severe AE	28 (7.4)	22 (3.1)	-4.1 (-7.0, -1.2)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	65 (17.2)	189 (26.3)	9.7 (4.9, 14.6)
Any AE leading to death	0	0	0.0
Deaths#	0	0	0.0
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	0	0	0.0
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0	0	0.0
COVID-19 infection related deaths	0	0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and up to 30 days past the last dose of study drug in the 8-week induction period or until one day prior to the first dose of study drug in the Part 2 induction period or any subsequent maintenance or long-term extension period.
[A] Study-size adjusted risk difference between treatment groups.
$ As assessed by investigator.
# Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

Cross reference：ISS Table 2.4　1.1.1

表 2.5.5-2. 有害事象の概要（発現割合，PC IND 集団，日本人部分集団）

	Placebo (N=56) n (%)	UPA 45 mg QD (N=117) n (%)	- Treatment Comparison (95% CI) [A] - UPA 45 mg QD - PBO
Subjects with:			
Any adverse event (AE)	24 (42.9)	70 (59.8)	
COVID-19 infection related AE	0	0	0.0
Any serious AE	4 (7.1)	6 (5.1)	-2.1 (-10.6, 6.3)
Any AE leading to discontinuation of study drug	4 (7.1)	6 (5.1)	-2.6 (-11.2, 6.0)
Any severe AE	5 (8.9)	4 (3.4)	-6.1 (-15.1, 2.9)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	6 (10.7)	38 (32.5)	20.5 (9.1, 32.0)
Any AE leading to death	0	0	0.0
Deaths#	0	0	0.0
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	0	0	0.0
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0	0	0.0
COVID-19 infection related deaths	0	0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and up to 30 days past the last dose of study drug in the 8-week induction period or until one day prior to the first dose of study drug in the Part 2 induction period or any subsequent maintenance or long-term extension period.
[A] Study-size adjusted risk difference between treatment groups.
$ As assessed by investigator.
# Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

Cross reference：J-ISS Table 2.4　1.1.1 J

導入療法延長投与併合解析

EXT IND 集団の有害事象の概要を表 2.5.5-3（100 人年あたりの発現件数）に示す。

EXT IND 集団（45 mg 併合群）では，すべての有害事象，重篤な有害事象，高度の有害事象及び治験薬と関連ありの有害事象の 100 人年あたりの発現件数（以下，同順で記載）は，導入療法期終了時まで（665.0 件/100 人年，20.0 件/100 人年，10.0 件/100 人年及び 225.0 件/100 人年）と比較して，延長治療期終了時まで（662.2 件/100 人年，17.9 件/100 人年，7.7 件/100 人年及び 235.2 件/100 人年）で同様であった。投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，導入療法期終了時までで 0 件/100 人年，延長治療期終了時まで 5.1 件/100 人年（発現件数：2 件）であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。これらの結果から，ウパダシチニブ 45 mg を 8 週間投与により臨床的改善を達成しなかった被験者に対して，ウパダシチニブ 45 mg を更に 8 週間投与しても，全体の有害事象の増加にはつながらないことが示された。

EXT IND 集団の日本人部分集団の有害事象の概要を表 2.5.5-4（100 人年あたりの発現件数）に示す。

EXT IND 集団（45 mg 併合群）の日本人部分集団では，有害事象の 100 人年あたりの発現件数（導入療法期終了時まで，及び延長治療期終了時までの順で記載）は，すべての有害事象が 936.5 件/100 人年及び 719.8 件/100 人年，高度の有害事象が 46.8 件/100 人年及び 23.2 件/100 人年，治験薬と関連ありの有害事象が 421.4 件/100 人年及び 301.9 件/100 人年であった。重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 2.5.5-3. 有害事象の概要（100 人年あたりの発現件数，EXT IND 集団）

	UPA 45 mg QD (N=127)	
	End of DB Induction[1] (Week 8)	End of OL Extended Induction[2] (Week 16)
Exposure-adjusted event rate:	(PYs=20.0) Events (E/100 PYs)	(PYs=39.1) Events (E/100 PYs)
Any adverse event (AE)	133 (665.0)	259 (662.2)
COVID-19 infection related AE	0	1 (2.6)
Any serious AE	4 (20.0)	7 (17.9)
Any AE leading to discontinuation of study drug	0	2 (5.1)
Any severe AE	2 (10.0)	3 (7.7)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	45 (225.0)	92 (235.2)
Any AE leading to death	0	0
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PYs (n/100 PYs)	n/PYs (n/100 PYs)
Deaths#	0/20.0	0/39.1
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	0/20.0	0/39.1
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0/20.0	0/39.1
COVID-19 infection related deaths	0/20.0	0/39.1

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and up to 30 days past the last dose of study drug in the induction period (Part 2) or until one day prior to the first dose of study drug in any subsequent maintenance or long-term extension period.
PYs is defined as the sum of the study drug duration of all subjects in the respective time periods (8-week induction period [for Week 8], and 8-week induction period plus 8-week extended period [for Week 16]) normalized by 365.25.
E/100 PYs = Number of events per 100 patient-years. N/PYs = Number of subjects with event per 100 PYs (where PYs are censored).
[1] All events and exposure time from Part 1 induction studies (for the extended induction analysis set).
[2] All events and exposure time from Parts 1 and 2 induction studies (for the extended induction analysis set).
DB = double blind. OL = open label.
$ As assessed by investigator.
# Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

Cross reference：ISS Table 2.4__2.1.2

表 2.5.5-4. 有害事象の概要（100 人年あたりの発現件数，EXT IND 集団，日本人部分集団）

	UPA 45 mg QD (N=14)	
	End of DB Induction[1] (Week 8)	End of OL Extended Induction[2] (Week 16)
Exposure-adjusted event rate:	(PYs=2.1) Events (E/100 PYs)	(PYs=4.3) Events (E/100 PYs)
Any adverse event (AE)	20 (936.5)	31 (719.8)
COVID-19 infection related AE	0	0
Any serious AE	0	0
Any AE leading to discontinuation of study drug	0	0
Any severe AE	1 (46.8)	1 (23.2)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	9 (421.4)	13 (301.9)
Any AE leading to death	0	0
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PYs (n/100 PYs)	n/PYs (n/100 PYs)
Deaths#	0/2.1	0/4.3
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	0/2.1	0/4.3
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0/2.1	0/4.3
COVID-19 infection related deaths	0/2.1	0/4.3

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and up to 30 days past the last dose of study drug in the induction period (Part 2) or until one day prior to the first dose of study drug in any subsequent maintenance or long-term extension period.
PYs is defined as the sum of the study drug duration of all subjects in the respective time periods (8-week induction period [for Week 8], and 8-week induction period plus 8-week extended period [for Week 16]) normalized by 365.25.
E/100 PYs = Number of events per 100 patient-years. N/PYs = Number of subjects with event per 100 PYs (where PYs are censored).
[1] All events and exposure time from Part 1 induction studies (for the extended induction analysis set).
[2] All events and exposure time from Parts 1 and 2 induction studies (for the extended induction analysis set).
DB = double blind. OL = open label.
$ As assessed by investigator.
# Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

Cross reference：J-ISS Table 2.4__2.1.2_J

改善例維持療法併合解析

RESP MAIN 集団の有害事象の概要を表 2.5.5-5（100 人年あたりの発現件数）に示す。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，有害事象の概要のほとんどのカテゴリーで，100 人年あたりの発現件数は，プラセボ併合群と比較してウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回併合群（以下「15 mg 併合群」）及びウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回併合群（以下「30 mg 併合群」）の方が少なかった。ウパダシチニブの併合群間の比較では，すべての有害事象（15 mg 併合群 328.4 件/100 人年，30 mg 併合群 320.0 件/100 人年）及び重篤な有害事象（15 mg 併合群 13.2 件/100 人年，30 mg 併合群 10.6 件/100 人年）を除く有害事象の概要のカテゴリーで，100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群と比較して 30 mg 併合群の方が数値的に多かった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，有害事象の概要のすべてのカテゴリーで，100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群と比較して 30 mg 併合群の方が数値的に多かった。死亡に至った有害事象は 15 mg 併合群で 1 例認められた（2.5.5.2.3.1 項）。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の有害事象の概要を表 2.5.5-6（100 人年あたりの発現件数）に示す。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 の有害事象の 100 人年あたりの発現件数（15 mg 併合群，30 mg 併合群及びプラセボ併合群の順で記載）は，すべての有害事象が 293.6 件/100 人年，345.2 件/100 人年及び 521.1 件/100 人年，重篤な有害事象が 13.2 件/100 人年，8.1 件/100 人年及び 22.9 件/100 人年，投与中止に至った有害事象が 5.3 件/100 人年，5.4 件/100 人年及び 18.3 件/100 人年，高度の有害事象が 7.9 件/100 人年，8.1 件/100 人年及び 27.4 件/100 人年，治験薬と関連ありの有害事象が 79.4 件/100 人年，134.8 件/100 人年及び 118.9 件/100 人年であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 の有害事象の 100 人年あたりの発現件数（15 mg 併合群及び 30 mg 併合群の順で記載）は，すべての有害事象が 243.4 件/100 人年及び 308.2 件/100 人年，重篤な有害事象が 8.2 件/100 人年及び 10.2 件/100 人年，投与中止に至った有害事象が 3.3 件/100 人年及び 5.1 件/100 人年，高度の有害事象が 6.6 件/100 人年及び 10.2 件/100 人年，治験薬と関連ありの有害事象が 67.4 件/100 人年及び 105.0 件/100 人年であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 2.5.5-5. 有害事象の概要（100 人年あたりの発現件数，RESP MAIN 集団）

	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A]		
	Placebo QD (N=245)	UPA 15 mg QD (N=250)	UPA 30 mg QD (N=251)
Exposure-adjusted event rate:	(PYs=128.1) Events (E/100 PYs)	(PYs=182.4) Events (E/100 PYs)	(PYs=198.7) Events (E/100 PYs)
Any adverse event (AE)	652 (509.0)	599 (328.4)	636 (320.0)
COVID-19 infection related AE	10 (7.8)	4 (2.2)	10 (5.0)
Any serious AE	28 (21.9)	24 (13.2)	21 (10.6)
Any AE leading to discontinuation of study drug	26 (20.3)	6 (3.3)	12 (6.0)
Any severe AE	29 (22.6)	18 (9.9)	22 (11.1)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	190 (148.3)	170 (93.2)	219 (110.2)
Any AE leading to death	0	0	0
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PYs (n/100 PYs)	n/PYs (n/100 PYs)	n/PYs (n/100 PYs)
Deaths#	0/128.1	0/182.4	0/198.7
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	0/128.1	0/182.4	0/198.7
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0/128.1	0/182.4	0/198.7
COVID-19 infection related deaths	0/128.1	0/182.4	0/198.7

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug in the maintenance period and up to 30 days past the last dose of study drug in the maintenance period or until one day prior to the first dose of study drug in the LTE period (for Cohort 1) and up to 30 days after the last dose of study drug in the maintenance or LTE period or until one day prior to the first dose of study drug in which the subject's dose was changed during the LTE period. E/100PYs = Number of events per 100 patient-years. n/100PYs = Number of subjects per 100 patient-years.

[A] Includes all subjects who responded to UPA 45 mg QD during induction and were re-randomized to PBO, 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 1).

[B] Includes 15 mg and 30 mg subjects from Cohort 1 plus M14-234 substudy 2 (Part 2) and M14-675 (Part 2) 45/45 mg responders who were re-randomized to 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 3) and additional time from M14-533 while subject remained on same double-blind dose.

[C] Study-size adjusted risk differences between treatment groups.

$ As assessed by investigator.

Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B]		Differences [C] Cohort 1	
	UPA 15 mg QD (N=285)	UPA 30 mg QD (N=291)	15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
Exposure-adjusted event rate:	(PYs=316.9) Events (E/100 PYs)	(PYs=304.0) Events (E/100 PYs)		
Any adverse event (AE)	912 (287.8)	919 (302.3)		
COVID-19 infection related AE	13 (4.1)	22 (7.2)	-6.1 (-11.6, -0.5)	-3.2 (-9.2, 2.8)
Any serious AE	34 (10.7)	34 (11.2)	-8.9 (-18.6, 0.9)	-11.4 (-20.8, -2.1)
Any AE leading to discontinuation of study drug	14 (4.4)	16 (5.3)	-16.8 (-25.0, -8.6)	-14.1 (-22.6, -5.6)
Any severe AE	29 (9.2)	32 (10.5)	-13.0 (-22.4, -3.6)	-11.5 (-21.0, -2.0)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	271 (85.5)	309 (101.7)	-50.4 (-75.6, -25.3)	-35.5 (-60.7, -10.2)
Any AE leading to death	1 (0.3)	0	0.0	0.0
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PYs (n/100 PYs)	n/PYs (n/100 PYs)		
Deaths#	1/316.9 (0.3)	0/304.0	0.0	0.0
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	1/316.9 (0.3)	0/304.0	0.0	0.0
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0/316.9	0/304.0	0.0	0.0
COVID-19 infection related deaths	0/316.9	0/304.0	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug in the maintenance period and up to 30 days past the last dose of study drug in the maintenance period or until one day prior to the first dose of study drug in the LTE period (for Cohort 1) and up to 30 days after the last dose of study drug in the maintenance or LTE period or until one day prior to the first dose of study drug in which the subject's dose was changed during the LTE period. E/100PYs = Number of events per 100 patient-years. n/100PYs = Number of subjects per 100 patient-years.

[A] Includes all subjects who responded to UPA 45 mg QD during induction and were re-randomized to PBO, 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 1).

[B] Includes 15 mg and 30 mg subjects from Cohort 1 plus M14-234 substudy 2 (Part 2) and M14-675 (Part 2) 45/45 mg responders who were re-randomized to 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 3) and additional time from M14-533 while subject remained on same double-blind dose.

[C] Study-size adjusted risk differences between treatment groups.

$ As assessed by investigator.

Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

RD = risk difference

Cross reference：ISS Table 2.4　3.1.2

表 2.5.5-6. 有害事象の概要（100 人年あたりの発現件数，RESP MAIN 集団，日本人部分集団）

	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A]		
	Placebo QD (N=41)	UPA 15 mg QD (N=45)	UPA 30 mg QD (N=45)
Exposure-adjusted event rate:	(PYs=21.9) Events (E/100 PYs)	(PYs=37.8) Events (E/100 PYs)	(PYs=37.1) Events (E/100 PYs)
Any adverse event (AE)	114 (521.1)	111 (293.6)	128 (345.2)
COVID-19 infection related AE	0	0	0
Any serious AE	5 (22.9)	5 (13.2)	3 (8.1)
Any AE leading to discontinuation of study drug	4 (18.3)	2 (5.3)	2 (5.4)
Any severe AE	6 (27.4)	3 (7.9)	3 (8.1)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	26 (118.9)	30 (79.4)	50 (134.8)
Any AE leading to death	0	0	0
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PYs (n/100 PYs)	n/PYs (n/100 PYs)	n/PYs (n/100 PYs)
Deaths#	0/21.9	0/37.8	0/37.1
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	0/21.9	0/37.8	0/37.1
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0/21.9	0/37.8	0/37.1
COVID-19 infection related deaths	0/21.9	0/37.8	0/37.1

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug in the maintenance period and up to 30 days past the last dose of study drug in the maintenance period or until one day prior to the first dose of study drug in the LTE period (for Cohort 1) and up to 30 days after the last dose of study drug in the maintenance or LTE period or until one day prior to the first dose of study drug in which the subject's dose was changed during the LTE period. E/100PYs = Number of events per 100 patient-years. n/100PYs = Number of subjects per 100 patient-years.
[A] Includes all subjects who responded to UPA 45 mg QD during induction and were re-randomized to PBO, 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 1).
[B] Includes 15 mg and 30 mg subjects from Cohort 1 plus M14-234 substudy 2 (Part 2) and M14-675 (Part 2) 45/45 mg responders who were re-randomized to 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 3) and additional time from M14-533 while subject remained on same double-blind dose.
[C] Study-size adjusted risk differences between treatment groups.
$ As assessed by investigator.
# Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B]		Differences [C] Cohort 1	
	UPA 15 mg QD (N=46)	UPA 30 mg QD (N=54)	15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
Exposure-adjusted event rate:	(PYs=60.8) Events (E/100 PYs)	(PYs=59.0) Events (E/100 PYs)		
Any adverse event (AE)	148 (243.4)	182 (308.2)		
COVID-19 infection related AE	0	0	0.0	0.0
Any serious AE	5 (8.2)	6 (10.2)	-8.2 (-31.1, 14.7)	-13.8 (-35.3, 7.7)
Any AE leading to discontinuation of study drug	2 (3.3)	3 (5.1)	-11.9 (-31.3, 7.5)	-12.8 (-31.7, 6.1)
Any severe AE	4 (6.6)	6 (10.2)	-18.9 (-42.2, 4.4)	-18.6 (-42.1, 4.9)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	41 (67.4)	62 (105.0)	-30.2 (-83.3, 23.0)	19.7 (-37.7, 77.1)
Any AE leading to death	0	0	0.0	0.0
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PYs (n/100 PYs)	n/PYs (n/100 PYs)		
Deaths#	0/60.8	0/59.0	0.0	0.0
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	0/60.8	0/59.0	0.0	0.0
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0/60.8	0/59.0	0.0	0.0
COVID-19 infection related deaths	0/60.8	0/59.0	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug in the maintenance period and up to 30 days past the last dose of study drug in the maintenance period or until one day prior to the first dose of study drug in the LTE period (for Cohort 1) and up to 30 days after the last dose of study drug in the maintenance or LTE period or until one day prior to the first dose of study drug in which the subject's dose was changed during the LTE period. E/100PYs = Number of events per 100 patient-years. n/100PYs = Number of subjects per 100 patient-years.

[A] Includes all subjects who responded to UPA 45 mg QD during induction and were re-randomized to PBO, 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 1).

[B] Includes 15 mg and 30 mg subjects from Cohort 1 plus M14-234 substudy 2 (Part 2) and M14-675 (Part 2) 45/45 mg responders who were re-randomized to 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 3) and additional time from M14-533 while subject remained on same double-blind dose.

[C] Study-size adjusted risk differences between treatment groups.

$ As assessed by investigator.

Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

RD = risk difference

Cross reference：J-ISS Table 2.4　3.1.2_J

改善例維持療法併合解析（更新）

RESP MAIN 集団の有害事象の概要（更新）を表 2.5.5-7（100 人年あたりの発現件数）に示す。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，有害事象の概要のほとんどのカテゴリーで，100 人年あたりの発現件数は，プラセボ併合群と比較して 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群の方が少なかった。ウパダシチニブの併合群間の比較では，重篤な有害事象（15 mg 併合群 12.0 件/100 人年，30 mg 併合群 10.1 件/100 人年）を除く有害事象の概要のカテゴリーで，100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群と比較して 30 mg 併合群の方が数値的に多かった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，有害事象の概要のすべてのカテゴリーで，100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群と比較して 30 mg 併合群の方が数値的に多かった。死亡に至った有害事象は 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で各 1 例認められた（2.5.5.2.3.1 項）。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の有害事象の概要（更新）を表 2.5.5-8（100 人年あたりの発現件数）に示す。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 の有害事象の 100 人年あたりの発現件数（15 mg 併合群，30 mg 併合群及びプラセボ併合群の順で記載）は，すべての有害事象が 283.4 件/100 人年，362.1 件/100 人年及び 525.5 件/100 人年，重篤な有害事象が 12.1 件/100 人年，7.4 件/100 人年及び 21.5 件/100 人年，投与中止に至った有害事象が 4.8 件/100 人年，12.4 件/100 人年及び 17.2 件/100 人年，高度の有害事象が 7.3 件/100 人年，7.4 件/100 人年及び 25.8 件/100 人年，治験薬と関連ありの有害事象が 75.1 件/100 人年，129.0 件/100 人年及び 120.6 件/100 人年であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 の有害事象の 100 人年あたりの発現件数（15 mg 併合群及び 30 mg 併合群の順で記載）は，すべての有害事象が 236.6 件/100 人年及び 318.4 件/100 人年，重篤な有害事象が 7.3 件/100 人年及び 10.9 件/100 人年，投与中止に至った有害事象が 3.7 件/100 人年及び 10.9 件/100 人年，高度の有害事象が 6.1 件/100 人年及び 10.9 件/100 人年，治験薬と関連ありの有害事象が 53.7 件/100 人年及び 92.9 件/100 人年であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 2.5.5-7. 有害事象の概要（100 人年あたりの発現件数，RESP MAIN 集団，更新）

	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A]		
	Placebo QD (N=245)	UPA 15 mg QD (N=250)	UPA 30 mg QD (N=251)
Exposure-adjusted event rate:	(PYs=135.0) Events (E/100 PYs)	(PYs=199.4) Events (E/100 PYs)	(PYs=218.5) Events (E/100 PYs)
Any adverse event (AE)	674 (499.4)	629 (315.4)	695 (318.1)
COVID-19 infection related AE	9 (6.7)	6 (3.0)	13 (5.9)
Any serious AE	28 (20.7)	24 (12.0)	22 (10.1)
Any AE leading to discontinuation of study drug	26 (19.3)	6 (3.0)	18 (8.2)
Any severe AE	29 (21.5)	18 (9.0)	23 (10.5)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	192 (142.3)	178 (89.3)	229 (104.8)
Any AE leading to death	0	0	0
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PYs (n/100 PYs)	n/PYs (n/100 PYs)	n/PYs (n/100 PYs)
Deaths#	0/135.0	0/199.4	0/218.5
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	0/135.0	0/199.4	0/218.5
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0/135.0	0/199.4	0/218.5
COVID-19 infection related deaths	0/135.0	0/199.4	0/218.5

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug in the maintenance period and up to 30 days past the last dose of study drug in the maintenance period or until one day prior to the first dose of study drug in the LTE period (for Cohort 1) and up to 30 days after the last dose of study drug in the maintenance or LTE period or until one day prior to the first dose of study drug in which the subject's dose was changed during the LTE period. E/100PYs = Number of events per 100 patient-years. n/100PYs = Number of subjects per 100 patient-years.
[A] Includes all subjects who responded to UPA 45 mg QD during induction and were re-randomized to PBO, 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 1).
[B] Includes 15 mg and 30 mg subjects from Cohort 1 plus M14-234 substudy 2 (Part 2) and M14-675 (Part 2) 45/45 mg responders who were re-randomized to 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 3) and additional time from M14-533 while subject remained on same double-blind dose.
[C] Study-size adjusted risk differences between treatment groups.
$ As assessed by investigator.
# Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B]		Differences [C] Cohort 1	
	UPA 15 mg QD (N=285)	UPA 30 mg QD (N=291)	15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
Exposure-adjusted event rate:	(PYs=413.8) Events (E/100 PYs)	(PYs=425.2) Events (E/100 PYs)		
Any adverse event (AE)	1133 (273.8)	1212 (285.1)		
COVID-19 infection related AE	23 (5.6)	38 (8.9)	-4.2 (-9.5, 1.0)	-1.3 (-7.0, 4.5)
Any serious AE	42 (10.1)	56 (13.2)	-8.8 (-17.9, 0.4)	-10.8 (-19.6, -2.0)
Any AE leading to discontinuation of study drug	17 (4.1)	35 (8.2)	-16.0 (-23.8, -8.3)	-10.8 (-19.1, -2.5)
Any severe AE	33 (8.0)	43 (10.1)	-12.5 (-21.3, -3.7)	-10.8 (-19.8, -1.9)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	309 (74.7)	380 (89.4)	-46.5 (-70.2, -22.8)	-32.8 (-56.6, -9.0)
Any AE leading to death	1 (0.2)	2 (0.5)	0.0	0.0
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PYs (n/100 PYs)	n/PYs (n/100 PYs)		
Deaths#	1/413.8 (0.2)	1/425.2 (0.2)	0.0	0.0
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	1/413.8 (0.2)	1/425.2 (0.2)	0.0	0.0
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0/413.8	0/425.2	0.0	0.0
COVID-19 infection related deaths	0/413.8	1/425.2 (0.2)	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug in the maintenance period and up to 30 days past the last dose of study drug in the maintenance period or until one day prior to the first dose of study drug in the LTE period (for Cohort 1) and up to 30 days after the last dose of study drug in the maintenance or LTE period or until one day prior to the first dose of study drug in which the subject's dose was changed during the LTE period. E/100PYs = Number of events per 100 patient-years. n/100PYs = Number of subjects per 100 patient-years.

[A] Includes all subjects who responded to UPA 45 mg QD during induction and were re-randomized to PBO, 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 1).

[B] Includes 15 mg and 30 mg subjects from Cohort 1 plus M14-234 substudy 2 (Part 2) and M14-675 (Part 2) 45/45 mg responders who were re-randomized to 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 3) and additional time from M14-533 while subject remained on same double-blind dose.

[C] Study-size adjusted risk differences between treatment groups.

$ As assessed by investigator.

Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

RD = risk difference

Cross reference：ISS update Table 2.4　3.1.2

表 2.5.5-8. 有害事象の概要（100 人年あたりの発現件数，RESP MAIN 集団，日本人部分集団，更新）

	M14-234 Substudy 3 (Cohort 1) [A]		
	Placebo QD (N=41)	UPA 15 mg QD (N=45)	UPA 30 mg QD (N=45)
Exposure-adjusted event rate:	(PYs=23.2) Events (E/100 PYs)	(PYs=41.3) Events (E/100 PYs)	(PYs=40.3) Events (E/100 PYs)
Any adverse event (AE)	122 (525.5)	117 (283.4)	146 (362.1)
COVID-19 infection related AE	0	0	0
Any serious AE	5 (21.5)	5 (12.1)	3 (7.4)
Any AE leading to discontinuation of study drug	4 (17.2)	2 (4.8)	5 (12.4)
Any severe AE	6 (25.8)	3 (7.3)	3 (7.4)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	28 (120.6)	31 (75.1)	52 (129.0)
Any AE leading to death	0	0	0
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PYs (n/100 PYs)	n/PYs (n/100 PYs)	n/PYs (n/100 PYs)
Deaths#	0/23.2	0/41.3	0/40.3
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	0/23.2	0/41.3	0/40.3
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0/23.2	0/41.3	0/40.3
COVID-19 infection related deaths	0/23.2	0/41.3	0/40.3

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug in the maintenance period and up to 30 days past the last dose of study drug in the maintenance period or until one day prior to the first dose of study drug in the LTE period (for Cohort 1) and up to 30 days after the last dose of study drug in the maintenance or LTE period or until one day prior to the first dose of study drug in which the subject's dose was changed during the LTE period. E/100PYs = Number of events per 100 patient-years. n/100PYs = Number of subjects per 100 patient-years.

[A] Includes all subjects who responded to UPA 45 mg QD during induction and were re-randomized to PBO, 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 1).

[B] Includes 15 mg and 30 mg subjects from Cohort 1 plus M14-234 substudy 2 (Part 2) and M14-675 (Part 2) 45/45 mg responders who were re-randomized to 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 3) and additional time from M14-533 while subject remained on same double-blind dose.

[C] Study-size adjusted risk differences between treatment groups.

$ As assessed by investigator.

Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

	M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3) [B]		Differences [C] Cohort 1	
	UPA 15 mg QD (N=46)	UPA 30 mg QD (N=54)	15 mg - PBO RD (95% CI)	30 mg - PBO RD (95% CI)
Exposure-adjusted event rate:	(PYs=82.0) Events (E/100 PYs)	(PYs=82.9) Events (E/100 PYs)		
Any adverse event (AE)	194 (236.6)	264 (318.4)		
COVID-19 infection related AE	0	1 (1.2)	0.0	0.0
Any serious AE	6 (7.3)	9 (10.9)	-7.9 (-29.3, 13.5)	-13.2 (-33.3, 6.9)
Any AE leading to discontinuation of study drug	3 (3.7)	9 (10.9)	-11.3 (-29.6, 6.9)	-4.6 (-24.3, 15.1)
Any severe AE	5 (6.1)	9 (10.9)	-18.0 (-39.9, 3.9)	-17.7 (-39.7, 4.3)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug$	44 (53.7)	77 (92.9)	-36.4 (-87.8, 15.0)	11.7 (-43.6, 67.1)
Any AE leading to death	0	0	0.0	0.0
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PYs (n/100 PYs)	n/PYs (n/100 PYs)		
Deaths#	0/82.0	0/82.9	0.0	0.0
Deaths occurring <= 30 days after last dose of study drug	0/82.0	0/82.9	0.0	0.0
Deaths occurring > 30 days after last dose of study drug	0/82.0	0/82.9	0.0	0.0
COVID-19 infection related deaths	0/82.0	0/82.9	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug in the maintenance period and up to 30 days past the last dose of study drug in the maintenance period or until one day prior to the first dose of study drug in the LTE period (for Cohort 1) and up to 30 days after the last dose of study drug in the maintenance or LTE period or until one day prior to the first dose of study drug in which the subject's dose was changed during the LTE period. E/100PYs = Number of events per 100 patient-years. n/100PYs = Number of subjects per 100 patient-years.

[A] Includes all subjects who responded to UPA 45 mg QD during induction and were re-randomized to PBO, 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 1).

[B] Includes 15 mg and 30 mg subjects from Cohort 1 plus M14-234 substudy 2 (Part 2) and M14-675 (Part 2) 45/45 mg responders who were re-randomized to 15 mg or 30 mg and entered into M14-234 substudy 3 (Cohort 3) and additional time from M14-533 while subject remained on same double-blind dose.

[C] Study-size adjusted risk differences between treatment groups.

$ As assessed by investigator.

Includes both treatment-emergent and non-treatment emergent deaths.

RD = risk difference

Cross reference：J-ISS update Table 2.4　3.1.2_J

2.5.5.2.2 比較的よく見られる有害事象

導入療法プラセボ対照併合解析

PC IND 集団では，発現割合が最も高かった SOC 別の有害事象は，45 mg 併合群では「感染症および寄生虫症」（19.7%［142/719 例］），プラセボ併合群では「胃腸障害」（18.3%［69/378 例］）であった。発現割合が 5%以上の有害事象は，45 mg 併合群ではざ瘡（5.6%［40 例］）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（5.1%［37 例］），プラセボ併合群では潰瘍性大腸炎（9.3%［35 例］）であった。

PC IND 集団の日本人部分集団では，発現割合が最も高かった SOC 別の有害事象は，45 mg 併合群では「感染症および寄生虫症」（23.9%［28/117 例］），プラセボ併合群では「胃腸障害」（19.6%［11/56 例］）であった。発現割合が 5%以上の有害事象は，45 mg 併合群では上咽頭炎（9.4%［11 例］），ざ瘡（6.8%［8 例］），並びに好中球減少症及び好中球数減少（各 6.0%［7 例］），プラセボ併合群では潰瘍性大腸炎（12.5%［7 例］），貧血（7.1%［4 例］）及び上咽頭炎（5.4%［3 例］）であった（2.7.4.2.1.2.1 項）。

導入療法延長投与併合解析

EXT IND 集団（45 mg 併合群）では，延長治療期終了時までで 10.0 件/100 人年以上であった有害事象は，潰瘍性大腸炎，帯状疱疹及び肝酵素上昇を除き，導入療法期終了時までと比較して延長治療期終了時までの 100 人年あたりの発現件数はおおむね同様又は多くなかった。100 人年あたりの発現件数は，潰瘍性大腸炎（導入療法期終了時まで 10.0 件/100 人年，延長治療期終了時まで 17.9 件/100 人年，以下同順），帯状疱疹（5.0 件/100 人年，15.3 件/100 人年）及び肝酵素上昇（5.0 件/100 人年，10.2 件/100 人年）では，導入療法期終了時までと比較して延長治療期終了時までの方が多かった。潰瘍性大腸炎を発現した 2 例は，延長治療期にウパダシチニブの投与中止に至った。帯状疱疹又は肝酵素上昇により延長治療期にウパダシチニブの投与中止に至った被験者はいなかった。

EXT IND 集団（45 mg 併合群）の日本人部分集団では，2 件以上（すなわち，導入療法終了時までで は 93.7 件/人年以上，延長治療期終了時までで は 46.4 件/人年以上）発現した有害事象は，導入療法期終了時までで は好中球数減少及びざ瘡（各 140.5 件/100 人年），延長治療期終了時までで は好中球数減少（92.9 件/100 人年），ざ瘡及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各 69.7 件/100 人年）並びに高血圧（46.4 件/100 人年）であった（2.7.4.2.1.2.2 項及び 2.7.4.2.1.8.1.2 項）。

改善例維持療法併合解析

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，10.0 件/100 人年以上であった有害事象は，15 mg 併合群では潰瘍性大腸炎（19.2 件/100 人年）及び上咽頭炎（17.0 件/100 人年），30 mg 併合群では上咽頭炎（18.6 件/100 人年）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（11.1 件/100 人年），プラセボ併合群では潰瘍性大腸炎（62.5 件/100 人年），関節痛（18.7 件/100 人年），上咽頭炎（16.4 件/100 人年）及び貧血（10.1 件/100 人年）であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で 100 人年あたりの発現件数が多かった PT 別の有害事象の全般的なパターンは，上述の Cohort 1 とおおむね同様であった。潰瘍性大腸炎及び関節痛の 100 人年あたりの発現件数（以下，同順で記載）は，30 mg 併合群（9.2 件/100 人年及び 4.3 件/100 人年）と比較して 15 mg 併合群（17.7 件/100 人年及び 7.3 件/100 人年）の方が多かった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，10.0 件/100 人年以上であった有害事象は，15 mg 併合群では上咽頭炎（37.0 件/100 人年），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（13.2 件/100 人年），口腔ヘルペス及び帯状疱疹（各 10.6 件/100 人年），30 mg 併合群では上咽頭炎（37.8 件/100 人年），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（21.6 件/100 人年），好中球数減少（18.9 件/100 人年），並びに口腔ヘルペス，口内炎，好中球減少症，斑状丘疹状皮疹及び蕁麻疹（各 10.8 件/100 人年），プラセボ併合群では潰瘍性大腸炎（59.4 件/100 人年），上咽頭炎（22.9 件/100 人年），関節痛及び脂漏性皮膚炎（各 18.3 件/100 人年），並びにざ瘡，貧血，不眠症，背部痛及び鉄欠乏性貧血（各 13.7 件/100 人年）であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，10.0 件/100 人年以上であった有害事象は，15 mg 併合群では上咽頭炎（26.3 件/100 人年）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（11.5 件/100 人年），30 mg 併合群では上咽頭炎（27.1 件/100 人年），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（18.6 件/100 人年），口腔ヘルペス及び好中球数減少（各 13.5 件/100 人年），並びに帯状疱疹及び好中球減少症（各 10.2 件/100 人年）であった（2.7.4.2.1.2.3 項）。

改善例維持療法併合解析（更新）

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，10.0 件/100 人年以上であった有害事象は，15 mg 併合群では潰瘍性大腸炎（18.6 件/100 人年）及び上咽頭炎（16.0 件/100 人年），30 mg 併合群では上咽頭炎（17.4 件/100 人年）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（10.1 件/100 人年），プラセボ併合群では潰瘍性大腸炎（60.0 件/100 人年），関節痛（18.5 件/100 人年）及び上咽頭炎（15.6 件/100 人年）であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で 100 人年あたりの発現件数が多かった PT 別の有害事象の全般的なパターンは，上述の Cohort 1 とおおむね同様であった。潰瘍性大腸炎及び関節痛の 100 人年あたりの発現件数（以下，同順で記載）は，30 mg

併合群（8.5 件/100 人年及び 4.5 件/100 人年）と比較して 15 mg 併合群（15.7 件/100 人年及び 6.5 件/100 人年）の方が多かった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，10.0 件/100 人年以上であった有害事象は，15 mg 併合群では上咽頭炎（33.9 件/100 人年）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（12.1 件/100 人年），30 mg 併合群では上咽頭炎（37.2 件/100 人年），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（19.8 件/100 人年），好中球数減少（19.8 件/100 人年），発熱（17.4 件/100 人年）及び帯状疱疹（12.4 件/100 人年），プラセボ併合群では潰瘍性大腸炎（56.0 件/100 人年），上咽頭炎（21.5 件/100 人年），関節痛及び脂漏性皮膚炎（各 17.2 件/100 人年），並びにざ瘡，貧血，不眠症，背部痛及び鉄欠乏性貧血（各 12.9 件/100 人年）であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，10.0 件/100 人年以上であった有害事象は，15 mg 併合群では上咽頭炎（20.7 件/100 人年），30 mg 併合群では上咽頭炎（21.7 件/100 人年），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（15.7 件/100 人年），好中球数減少（14.5 件/100 人年），口腔ヘルペス（13.3 件/100 人年），発熱（12.1 件/100 人年）及び帯状疱疹（10.9 件/100 人年）であった（2.7.4.2.1.2.5 項）。

2.5.5.2.3 重篤な有害事象

2.5.5.2.3.1 死亡

PC IND 集団，EXT IND 集団及び RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，死亡に至った有害事象は認められなかった。RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，死亡に至った有害事象は 1 例に 1 件（脳損傷，下記の ALL $TRT_{[subj]}$集団と同一被験者）認められた。

ALL $TRT_{[subj]}$集団では，死亡に至った有害事象は 2 例に 2 件（導入用量がウパダシチニブ 45 mg で導入用量後に投与された主要用量が 15 mg であった被験者［以下「45 mg/15 mg 併合群」］に脳損傷，導入用量がウパダシチニブ 45 mg 未満で導入用量後に投与された主要用量がウパダシチニブ 30 mg 以下であった被験者［以下「< 45 mg/≤ 30 mg 併合群」］に膵腺癌が各 1 例 1 件）認められた。

- 脳損傷を発現した 1 例は，4[redacted] 歳女性，導入療法期にウパダシチニブ 45 mg，維持療法期にウパダシチニブ 15 mg が投与され，長期継続投与試験（M14-533 試験）に移行後も引き続きウパダシチニブ 15 mg が投与された。当該被験者は，長期継続投与期に脳損傷から急性呼吸不全及び低酸素症に至り，死亡した。当該被験者は，死亡の 6 日前に過量投与（報告事象名：オピオイド過量投与）を発現した。過量投与及び脳損傷のいずれも，治験薬との因果関係は治験責任医師により「関連なし」と判断された。
- 膵腺癌を発現した 1 例は，7[redacted] 歳女性，過体重を有しており，導入療法期にウパダシチニブ 30 mg，維持療法期にウパダシチニブ 15 mg，長期継続投与試験（M14-533 試験）でウパダシチニブ 30 mg を投与された。当該被験者は，投与 862 日目に膵腺癌

により死亡した。膵腺癌の治験薬との因果関係は，治験責任医師により「関連なし」と判断された。

日本人部分集団では，死亡に至った有害事象は認められなかった（2.7.4.2.1.6 項）。

RESP MAIN 集団（更新）の Cohort 1 では，死亡に至った有害事象は認められなかった。RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，死亡に至った有害事象は 15 mg 併合群で 1 例に 1 件（脳損傷），30 mg 併合群で 1 例に 2 件（COVID-19 及び肺塞栓症，各 1 件）認められた。これらのうち，申請時データカットオフ以降に新たに報告された死亡に至った有害事象は COVID-19 及び肺塞栓症（2 件とも下記の ALL $TRT_{[subj]}$集団と同一被験者に発現）であった。

ALL $TRT_{[subj]}$集団（更新）では，死亡に至った有害事象は 4 例に 5 件（導入用量がウパダシチニブ 45 mg で導入用量後に投与された主要用量が 30 mg であった被験者［以下「45 mg/30 mg 併合群」］の 1 例に COVID-19 及び肺塞栓症が各 1 件，並びに 45 mg/15 mg 併合群に脳損傷，導入用量がウパダシチニブ 45 mg で導入用量後に投与された主要用量がプラセボであった被験者［以下「45 mg/プラセボ併合群」］に血管肉腫及び< 45 mg/≤ 30 mg 併合群に膵腺癌が各 1 例 1 件）認められた。これらのうち，申請時データカットオフ以降に新たに報告された死亡に至った有害事象は，COVID-19 及び肺塞栓症（45 mg/30 mg 併合群 1 例に各 1 件）並びに血管肉腫（45 mg/プラセボ併合群 1 例 1 件）であった。

- COVID-19 及び肺塞栓症を発現した 1 例は，5[redacted] 歳男性，導入療法期にウパダシチニブ 45 mg，維持療法期にウパダシチニブ 30 mg が投与され，長期継続投与試験（M14-533 試験）に移行後も引き続きウパダシチニブ 30 mg が投与された。当該被験者は，ウパダシチニブの投与 603 日目に COVID-19 感染が悪化し（PT：COVID-19），ウパダシチニブの投与 619 日目に肺塞栓症を発現し，同日 COVID-19 及び肺塞栓症により死亡した。COVID-19 及び肺塞栓症と治験薬との因果関係は治験責任医師により「関連なし」と判断された。
- 血管肉腫を発現した 1 例は，2[redacted] 歳男性，導入療法期にプラセボ及びウパダシチニブ 45 mg，維持療法期にプラセボが投与され，長期継続投与試験（M14-533 試験）にウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg が投与された。当該被験者は，長期継続投与試験の投与 546 日目，自転車乗車後に息切れ，胸部重圧感及び失神を発現し，救急救命室にて心膜炎及び心タンポナーデを伴う両側性の心嚢液貯留と診断された。心膜穿刺が実施され，液体培養にてキューティバクテリウム・アクネス（グラム陽性桿菌）が検出された。バンコマイシン及びフラジールの静脈内投与が開始された。その後，投与 625 日目に息切れ及び動悸を突然発症したため再入院となった。陽電子放出断層撮影/コンピュータ断層撮影により心臓周囲の腫瘍量の増加が認められ，類上皮血管肉腫と診断された。9 日後に，当該被験者は広範囲に広がった縦隔疾患による心筋圧縮により引き起こされたと考えられる進行性ショックが原因で死亡した。血管肉腫と治験薬との因果関係は治験責任医師により「関連あり」と判断された。

日本人部分集団（更新）では，死亡に至った有害事象は認められなかった（2.7.4.2.1.6 項）。

2.5.5.2.3.2 その他の重篤な有害事象

導入療法プラセボ対照併合解析

PC IND 集団では，重篤な有害事象の発現割合は，45 mg 併合群で 3.1%（22/719 例），プラセボ併合群で 5.8%（22/378 例）であり，プラセボ併合群と比較して 45 mg 併合群の方が数値的に低かった。重篤な有害事象の多くは発現被験者数が各併合群で 1 例であり，いずれかの併合群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は，潰瘍性大腸炎（45 mg 併合群 1.1%［8 例］，プラセボ併合群 2.6%［10 例］，以下同順），虫垂炎（0.3%［2 例］，0%），大腸炎（0%，0.5%［2 例］）及び蜂巣炎（0%，0.5%［2 例］）であった。なお，45 mg 併合群で COVID-19 肺炎が 1 例に認められた。

PC IND 集団の日本人部分集団では，重篤な有害事象の発現割合は 45 mg 併合群で 5.1%（6/117 例），プラセボ併合群で 7.1%（4/56 例）であった。重篤な有害事象は，潰瘍性大腸炎（45 mg 併合群 0.9%［1 例］，プラセボ併合群 3.6%［2 例］）を除き，発現被験者数は各併合群で 1 例であった（2.7.4.2.1.7.1 項）。

導入療法延長投与併合解析

EXT IND 集団（45 mg 併合群）では，重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，導入療法期終了時までで 20.0 件/100 人年，延長治療期終了時までで 17.9 件/100 人年であり，治験薬の曝露期間が延長しても増加しなかった。重篤な有害事象は，潰瘍性大腸炎 3 件（導入療法期 1 件，延長治療期 2 件）を除き，発現件数は 1 件であった。

EXT IND 集団の日本人部分集団では，重篤な有害事象は認められなかった（2.7.4.2.1.7.2 項）。

改善例維持療法併合解析

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 13.2 件/100 人年，30 mg 併合群で 10.6 件/100 人年，プラセボ併合群で 21.9 件/100 人年であり，プラセボ併合群が最も多く，30 mg 併合群は最も少なかった。重篤な有害事象の多くは発現件数が各併合群で 1 件であり，いずれかの併合群で 2 件以上発現した重篤な有害事象は，潰瘍性大腸炎（15 mg 併合群 1.1 件/100 人年［2 件］，30 mg 併合群 1.0 件/100 人年［2 件］，プラセボ併合群 3.9 件/100 人年［5 件］，以下同順），COVID-19 肺炎（0 件/100 人年，1.0 件/100 人年［2 件］，0.8 件/100 人年［1 件］），子宮頚部上皮異形成（0 件/100 人年，1.0 件/100 人年［2 件］，0 件/100 人年），肺塞栓症及び人工流産（各 1.1 件/100 人年［2 件］，0 件/100 人年，0 件/100 人年）並びに肺炎（0 件/100 人年，0 件/100 人年，2.3 件/100 人年［3 件］）であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で認められた重篤な有害事象の全般的なパターンは，上述の Cohort 1 とおおむね同様であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 13.2 件/100 人年，30 mg 併合群で 8.1 件/100 人年，プラセボ併合群で 22.9 件/100 人年であった。いずれかの併合群で 2 件以上発現した重篤な有害事象は，潰瘍性大腸炎（15 mg 併合群 0 件/100 人年，30 mg 併合群 0 件/100 人年，プラセボ併合群 9.1 件/100 人年［2 件］）であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 8.2 件/100 人年，30 mg 併合群で 10.2 件/100 人年であった。いずれかの併合群で 2 件以上発現した重篤な有害事象は，帯状疱疹（15 mg 併合群 0 件/100 人年，30 mg 併合群 3.4 件/100 人年［2 件］）であった（2.7.4.2.1.7.3 項）。

改善例維持療法併合解析（更新）

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 12.0 件/100 人年，30 mg 併合群で 10.1 件/100 人年，プラセボ併合群で 20.7 件/100 人年であり，プラセボ併合群が最も多く，30 mg 併合群は最も少なかった。重篤な有害事象の多くは発現件数が各併合群で 1 件であり，いずれかの併合群で 2 件以上発現した重篤な有害事象は，潰瘍性大腸炎（15 mg 併合群 0.5 件/100 人年［1 件］，30 mg 併合群 0.9 件/100 人年［2 件］，プラセボ併合群 3.7 件/100 人年［5 件］，以下同順），COVID-19 肺炎（0.5 件/100 人年［1 件］，0.9 件/100 人年［2 件］，0.7 件/100 人年［1 件］），クリプトコッカス性肺炎及び子宮頚部上皮異形成（各 0 件/100 人年，0.9 件/100 人年［2 件］，0 件/100 人年），肺塞栓症及び人工流産（各 1.0 件/100 人年［2 件］，0 件/100 人年，0 件/100 人年）並びに肺炎（0 件/100 人年，0 件/100 人年，2.2 件/100 人年［3 件］）であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で認められた重篤な有害事象の全般的なパターンは，上述の Cohort 1 とおおむね同様であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 12.1 件/100 人年，30 mg 併合群で 7.4 件/100 人年，プラセボ併合群で 21.5 件/100 人年であった。いずれかの併合群で 2 件以上発現した重篤な有害事象は，潰瘍性大腸炎（15 mg 併合群 0 件/100 人年，30 mg 併合群 0 件/100 人年，プラセボ併合群 8.6 件/100 人年［2 件］）であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 7.3 件/100 人年，30 mg 併合群で 10.9 件/100 人年であった。いずれかの併合群で 2 件以上発現した重篤な有害事象は，帯状疱疹（15 mg 併合群 0 件/100 人年，30 mg 併合群 2.4 件/100 人年［2 件］）であった（2.7.4.2.1.7.5 項）。

なお，ALL $TRT_{[subj]}$集団（申請時）において，45 mg/プラセボ併合群の 1 例に重篤な自殺念慮 2 件及び重篤な企図的過量投与 1 件が発現した。また，＜45 mg/≦30 mg 併合群の 1 例で，ウパダ

シチニブ 15 mg 投与中に重篤な自殺企図 1 件が発現した。いずれの被験者も，精神障害の既往歴を有していた。これらいずれの重篤な有害事象も，治験薬との因果関係は治験責任医師により「関連なし」と判断された（2.7.4.2.1.7.4 項）。申請時データカットオフ以降に新たに発現した自殺に関連する重篤な有害事象は，いずれの併合群でも認められなかった（2.7.4.2.1.7.6 項）。

2.5.5.2.4 投与中止に至った有害事象

導入療法プラセボ対照併合解析

PC IND 集団では，投与中止に至った有害事象の発現割合は 45 mg 併合群で 2.4%（17/719 例），プラセボ併合群で 7.1%（27/378 例）であり，プラセボ併合群と比較して 45 mg 併合群の方が低かった。投与中止に至った有害事象の多くは発現被験者数が各併合群で 1 例であり，いずれかの併合群で 2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象は，潰瘍性大腸炎（45 mg 併合群 1.0%［7 例］，プラセボ併合群 4.8%［18 例］，以下同順），リンパ球減少症（0.3%［2 例］，0%）及び大腸炎（0%，0.5%［2 例］）であった。

PC IND 集団の日本人部分集団では，投与中止に至った有害事象の発現割合は 45 mg 併合群で 5.1%（6/117 例），プラセボ併合群で 7.1%（4/56 例）であった。投与中止に至った有害事象は，潰瘍性大腸炎（45 mg 併合群 1.7%［2 例］，プラセボ併合群 7.1%［4 例］）を除き，発現被験者数は各併合群で 1 例であった（2.7.4.2.1.8.1.1 項）。

導入療法延長投与併合解析

EXT IND 集団（45 mg 併合群）では，投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，延長治療期終了時までで 5.1 件/100 人年であり，導入療法期終了時まででは認められなかった。発現した投与中止に至った有害事象は，潰瘍性大腸炎 2 件（いずれも延長治療期）であった。

EXT IND 集団の日本人部分集団では，投与中止に至った有害事象は認められなかった（2.7.4.2.1.8.1.2 項）。

改善例維持療法併合解析

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 3.3 件/100 人年，30 mg 併合群で 6.0 件/100 人年，プラセボ併合群で 20.3 件/100 人年であり，プラセボ併合群が最も多く，次いで 30 mg 併合群，15 mg 併合群の順に多かった。いずれかの併合群で 2 件以上発現した投与中止に至った有害事象は，潰瘍性大腸炎（15 mg 併合群 0 件/100 人年，30 mg 併合群 1.5 件/100 人年［3 件］，プラセボ併合群 10.1 件/100 人年［13 件］）であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 4.4 件/100 人年，30 mg 併合群で 5.3 件/100 人年であった。いずれかの併合群で 2 件以上発現した投与中止に至った有害事象は，潰瘍性大腸炎（15 mg 併合群 1.3 件/100 人年［4 件］，30 mg 併合群 1.3 件/100 人年［4 件］）であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 5.3 件/100 人年，30 mg 併合群で 5.4 件/100 人年，プラセボ併合群で 18.3 件/100 人年であった。いずれかの併合群で 2 件以上発現した投与中止に至った有害事象は，潰瘍性大腸炎（15 mg 併合群 0 件/100 人年，30 mg 併合群 0 件/100 人年，プラセボ併合群 9.1 件/100 人年［2 件］）であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 3.3 件/100 人年，30 mg 併合群で 5.1 件/100 人年であった。発現した投与中止に至った有害事象は，15 mg 併合群では細菌性関節炎及び脂肪織炎（各 1.6 件/100 人年［1 件］），30 mg 併合群では帯状疱疹，肺炎及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各 1.7 件/100 人年［1 件］）であり，2 件以上発現した投与中止に至った有害事象はなかった（2.7.4.2.1.8.1.3 項）。

全ウパダシチニブ併合解析

ALL TRT[subj]集団では，投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 5.1 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 4.7 件/100 人年であり，45 mg/15 mg 併合群と 45 mg/30 mg 併合群で同様であった。45 mg/15 mg 併合群又は 45 mg/30 mg 併合群のいずれかで 2 件以上発現した投与中止に至った有害事象は，潰瘍性大腸炎（45 mg/15 mg 併合群 1.7 件/100 人年［8 件］，45 mg/30 mg 併合群 0.5 件/100 人年［2 件］）であった。

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団では，投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 2.4 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 5.3 件/100 人年であった。発現した投与中止に至った有害事象は，45 mg/15 mg 併合群では細菌性関節炎及び脂肪織炎（各 1.2 件/100 人年［1 件］），45 mg/30 mg 併合群では肝機能異常，帯状疱疹，肺炎及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各 1.3 件/100 人年［1 件］）であり，45 mg/15 mg 併合群又は 45 mg/30 mg 併合群のいずれかで 2 件以上発現した投与中止に至った有害事象はなかった（2.7.4.2.1.8.1.4 項）。

改善例維持療法併合解析（更新）

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 3.0 件/100 人年，30 mg 併合群で 8.2 件/100 人年，プラセボ併合群で 19.3 件/100

人年であり，プラセボ併合群が最も多く，次いで 30 mg 併合群，15 mg 併合群の順に多かった。いずれかの併合群で 2 件以上発現した投与中止に至った有害事象は，潰瘍性大腸炎（15 mg 併合群 0 件/100 人年，30 mg 併合群 1.4 件/100 人年［3 件］，プラセボ併合群 9.6 件/100 人年［13 件］，以下同順），並びに帯状疱疹及びクリプトコッカス性肺炎（各 0 件/100 人年，0.9 件/100 人年［2 件］，0 件/100 人年）であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 4.1 件/100 人年，30 mg 併合群で 8.2 件/100 人年であった。いずれかの併合群で 2 件以上発現した投与中止に至った有害事象は，潰瘍性大腸炎（15 mg 併合群 1.0 件/100 人年［4 件］，30 mg 併合群 1.4 件/100 人年［6 件］，以下同順），肺塞栓症（0 件/100 人年，0.7 件/100 人年［3 件］），並びに帯状疱疹，クリプトコッカス性肺炎及び深部静脈血栓症（各 0 件/100 人年，0.5 件/100 人年［2 件］）であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 4.8 件/100 人年，30 mg 併合群で 12.4 件/100 人年，プラセボ併合群で 17.2 件/100 人年であった。いずれかの併合群で 2 件以上発現した投与中止に至った有害事象は，帯状疱疹（15 mg 併合群 0 件/100 人年，30 mg 併合群 5.0 件/100 人年［2 件］，プラセボ併合群 0 件/100 人年，以下同順）及び潰瘍性大腸炎（0 件/100 人年，0 件/100 人年，8.6 件/100 人年［2 件］）であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 3.7 件/100 人年，30 mg 併合群で 10.9 件/100 人年であった。いずれかの併合群で 2 件以上発現した投与中止に至った有害事象は，帯状疱疹（15 mg 併合群 0 件/100 人年，30 mg 併合群 2.4 件/100 人年［2 件］）であった（2.7.4.2.1.8.1.5 項）。

全ウパダシチニブ併合解析（更新）

ALL TRT[subj]集団では，投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 5.1 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 7.3 件/100 人年であった。45 mg/15 mg 併合群又は 45 mg/30 mg 併合群のいずれかで 2 件以上発現した投与中止に至った有害事象は，潰瘍性大腸炎（45 mg/15 mg 併合群 1.3 件/100 人年［8 件］，45 mg/30 mg 併合群 0.8 件/100 人年［5 件］，以下同順），肺塞栓症（0 件/100 人年，0.5 件/100 人年［3 件］），帯状疱疹（0.2 件/100 人年［1 件］，0.3 件/100 人年［2 件］），並びにクリプトコッカス性肺炎及び深部静脈血栓症（各 0 件/100 人年，0.3 件/100 人年［2 件］）であった。

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団では，投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群で 3.6 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群で 9.9 件/100 人年であった。45 mg/15 mg 併合群又は 45 mg/30 mg 併合群のいずれかで 2 件以上発現した投与中止に至った有害事象は帯状疱疹（45 mg/15 mg 併合群 0 件/100 人年，45 mg/30 mg 併合群 2.0 件/100 人年［2 件］）であった（2.7.4.2.1.8.1.6 項）。

2.5.5.2.5 特に注目すべき有害事象

2.5.5.2.5.1 重篤な感染症

導入療法プラセボ対照併合解析

PC IND 集団では，重篤な感染症の発現割合は 45 mg 併合群で 1.3%（9/719 例），プラセボ併合群で 1.3%（5/378 例）であり，両群で同じであった。いずれかの併合群で 2 例以上に発現した事象は，虫垂炎（45 mg 併合群 0.3%［2 例］，プラセボ併合群 0%）及び蜂巣炎（45 mg 併合群 0%，プラセボ併合群 0.5%［2 例］）であった。高度な事象の発現割合は，45 mg 併合群で 0.6%（4 例），プラセボ併合群で 0.8%（3 例）であった。投与中止に至った事象の発現割合は，45 mg 併合群で 0.3%（2 例），プラセボ併合群で 0.5%（2 例）であり，その内訳は 45 mg 併合群でウイルス性咽頭炎及びウイルス感染（各 1 例），プラセボ併合群で筋膿瘍（1 例），並びに腸球菌感染及び大腸菌感染（同一被験者 1 例）であった。死亡に至った事象は認められなかった。

PC IND 集団の日本人部分集団では，重篤な感染症の発現割合は 45 mg 併合群で 1.7%（2/117 例）であり，プラセボ併合群では認められなかった。45 mg 併合群で発現した事象は，虫垂炎及びウイルス感染（各 0.9%［1 例］）であった。このうち，ウイルス感染は治験薬の投与中止に至った。高度及び死亡に至った事象は認められなかった（2.7.4.2.1.9.1 項）。

導入療法延長投与併合解析

EXT IND 集団（45 mg 併合群）では，延長治療期に重篤な感染症は発現しなかった。

EXT IND 集団（45 mg 併合群）の日本人部分集団では，重篤な感染症は認められなかった（2.7.4.2.1.9.1 項）。

改善例維持療法併合解析

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 4.9 件/100 人年，30 mg 併合群で 3.0 件/100 人年，プラセボ併合群で 6.2 件/100 人年であり，プラセボ併合群と比較して 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群の方が数値的に少なかった。いずれかの併合群で 2 件以上発現した事象は，COVID-19 肺炎（15 mg 併合群 0 件/100 人年，30 mg 併合群 1.0 件/100 人年［2 件］，プラセボ併合群 0.8 件/100 人年［1 件］，以下同順）及び肺炎（0 件/100 人年，0 件/100 人年，2.3 件/100 人年［3 件］）であった。高度の事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 3.3 件/100 人年，30 mg 併合群で 2.5 件/100 人年，プラセボ併合群で 3.1 件/100 人年であった。投与中止に至った事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 0.5 件/100 人年（細菌性関節炎 1 件），30 mg 併合群で 0.5 件/100 人年（COVID-19 肺炎 1 件），プラセボ併合群で 2.3 件/100 人年（腹部膿瘍，急性心内膜炎及び肺炎が各 1 件）で，15 mg 併合群と 30 mg 併合群で同じであり，プラセボ併合群と比較して 15 mg 併合群及び 30 mg

併合群の方が数値的に少なかった。重篤なクリプトコッカス性肺炎及び帯状疱疹性髄膜炎が30 mg 併合群の各 1 例に認められた。重篤なクリプトコッカス性肺炎を発現した被験者では，治験薬が休薬された後，治験薬の投与が再開された。重篤な帯状疱疹性髄膜炎を発現した被験者では，治験薬が休薬され，事象は回復し，治験薬の投与が再開された。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で認められた重篤な感染症の全般的なパターンは，上述の Cohort 1 と同様であった。100 人年あたりの発現件数が最も多かった事象は，COVID-19 肺炎（15 mg 併合群 0.3 件/100 人年［1 件］，30 mg 併合群 1.0 件/100 人年［3 件］）であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 5.3 件/100 人年，30 mg 併合群で 2.7 件/100 人年，プラセボ併合群で 9.1 件/100 人年であった。発現した事象は，15 mg 併合群では細菌性関節炎及び大腸感染が各 1 件，30 mg 併合群では帯状疱疹性髄膜炎 1 件，プラセボ併合群ではニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び肺炎が各 1 件であった。高度の事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 2.6 件/100 人年，30 mg 併合群で 2.7 件/100 人年，プラセボ併合群で 9.1 件/100 人年であった。投与中止に至った事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 2.6 件/100 人年（細菌性関節炎 1 件）であり，30 mg 併合群及びプラセボ併合群では認められなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 3.3 件/100 人年，30 mg 併合群で 6.8 件/100 人年であった。上述の Cohort 1 で報告されていない重篤な感染症は，30 mg 併合群で帯状疱疹 2 件及び肺炎 1 件であり，15 mg 併合群では認められなかった。このうち，帯状疱疹 1 件は高度であり，肺炎 1 件は高度で，治験薬の投与中止に至った（2.7.4.2.1.9.1 項）。

改善例維持療法併合解析（更新）

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 5.0 件/100 人年，30 mg 併合群で 3.2 件/100 人年，プラセボ併合群で 5.9 件/100 人年であり，プラセボ併合群と比較して 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群の方が数値的に少なかった。いずれかの併合群で 2 件以上発現した事象は，COVID-19 肺炎（15 mg 併合群 0.5 件/100 人年［1 件］，30 mg 併合群 0.9 件/100 人年［2 件］，プラセボ併合群 0.7 件/100 人年［1 件］，以下同順），クリプトコッカス性肺炎（0 件/100 人年，0.9 件/100 人年［2 件］，0 件/100 人年）及び肺炎（0 件/100 人年，0 件/100 人年，2.2 件/100 人年［3 件］）であった。高度の事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 3.0 件/100 人年，30 mg 併合群で 2.7 件/100 人年，プラセボ併合群で 3.0 件/100 人年であった。投与中止に至った事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 0.5 件/100 人年（細菌性関節炎 1 件），30 mg 併合群で 1.8 件/100 人年（クリプトコッカス性肺炎 2 件並びに COVID-19 肺炎及び帯状疱疹性髄膜炎が各 1 件），プラセボ併合群で 2.2 件/100 人年（腹部膿瘍，急性心内膜炎及び肺炎が各 1 件）で，プラセボ併合群と比較して 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群の方が数値的に少なかった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で認められた重篤な感染症の全般的なパターンは，上述の Cohort 1 と同様であった。100 人年あたりの発現件数が最も多かった事象は，COVID-19 肺炎（15 mg 併合群 0.7 件/100 人年［3 件］，30 mg 併合群 1.2 件/100 人年［5 件］）であった。死亡に至った重篤な感染症が，30 mg 併合群の 1 例に 1 件（COVID-19）認められ，申請時データカットオフ以降に新たに報告された事象であった（2.5.5.2.3.1 項）。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 4.8 件/100 人年，30 mg 併合群で 2.5 件/100 人年，プラセボ併合群で 8.6 件/100 人年であった。発現した事象は，15 mg 併合群では細菌性関節炎及び大腸感染が各 1 件，30 mg 併合群では帯状疱疹性髄膜炎 1 件，プラセボ併合群ではニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び肺炎が各 1 件であった。高度の事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 2.4 件/100 人年，30 mg 併合群で 2.5 件/100 人年，プラセボ併合群で 8.6 件/100 人年であった。投与中止に至った事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 2.4 件/100 人年（細菌性関節炎 1 件）及び 30 mg 併合群で 2.5 件/100 人年（帯状疱疹性髄膜炎 1 件）であり，プラセボ併合群では認められなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 2.4 件/100 人年，30 mg 併合群で 6.0 件/100 人年であった。上述の Cohort 1 で報告されていない重篤な感染症は，30 mg 併合群で帯状疱疹 2 件，並びに虫垂炎及び肺炎が各 1 件であり，15 mg 併合群では認められなかった。死亡に至った重篤な感染症は，認められなかった（2.7.4.2.1.9.1 項）。

重篤な感染症は，ウパダシチニブの重要な特定されたリスクであり，ウパダシチニブの添付文書にも記載されている。

2.5.5.2.5.2 日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）

導入療法プラセボ対照併合解析

PC IND 集団では，日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）の発現割合は 45 mg 併合群で 0.4%（3/719 例），プラセボ併合群で 0.3%（1/378 例）であり，両群で同様であった。発現した事象は，サイトメガロウイルス感染（45 mg 併合群 0.1%［1 例］，プラセボ併合群 0.3%［1 例］，以下同順），サイトメガロウイルス性大腸炎（0.1%［1 例］，0%）及び口腔真菌感染（0.1%［1 例］，0%）であった。重篤，高度及び投与中止に至った事象は認められなかった。

PC IND 集団の日本人部分集団では，日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）の発現割合は 45 mg 併合群で 0.9%（1/117 例）であり，プラセボ併合群では認められなかった。45 mg 併合群

の 1 例に発現した事象は，サイトメガロウイルス性大腸炎であった。当該事象は非重篤であり，高度ではなく，治験薬の投与中止には至らなかった（2.7.4.2.1.9.2 項）。

導入療法延長投与併合解析

EXT IND 集団（45 mg 併合群）では，延長治療期に日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）は発現しなかった。

EXT IND 集団（45 mg 併合群）の日本人部分集団では，延長治療期に日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）は発現しなかった（2.7.4.2.1.9.2 項）。

改善例維持療法併合解析

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 1.1 件/100 人年（サイトメガロウイルス感染及び食道カンジダ症が各 1 件），30 mg 併合群で 0.5 件/100 人年（クリプトコッカス性肺炎 1 件），プラセボ併合群で 1.6 件/100 人年（サイトメガロウイルス感染及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎が各 1 件）であり，プラセボ併合群と比較して 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群の方が数値的に少なかった。このうち，クリプトコッカス性肺炎（重篤な感染症［2.5.5.2.5.1 項］に示した事象と同一事象）及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎が，重篤で，高度であった。投与中止に至った事象は認められなかった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，上述の Cohort 1 で報告された日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）以外は認められなかった。日和見感染の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群（0.6 件/100 人年）と 30 mg 併合群（0.3 件/100 人年）で同様であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）の 100 人年あたりの発現件数は，プラセボ併合群で 4.6 件/100 人年（ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 1 件）であり，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群では認められなかった。プラセボ併合群で発現したニューモシスチス・イロベチイ肺炎（重篤な感染症［2.5.5.2.5.1 項］に示した事象と同一事象）は，重篤で，高度であり，治験薬の投与中止には至らなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，日和見感染は認められなかった（2.7.4.2.1.9.2 項）。

改善例維持療法併合解析（更新）

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 1.0 件/100 人年（サイトメガロウイルス感染及び食道カンジダ症が各 1 件），30 mg 併合群で 0.9 件/100 人年（クリプトコッカス性肺炎 2 件），プラセボ併合群

で 1.5 件/100 人年（サイトメガロウイルス感染及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎が各 1 件）であり，プラセボ併合群と比較して 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群の方が数値的に少なかった。このうち，クリプトコッカス性肺炎 2 件（重篤な感染症［2.5.5.2.5.1 項］に示した事象と同一事象）及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎 1 件は，重篤で，高度であり，クリプトコッカス性肺炎 2 件は治験薬の投与中止に至った。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，日和見感染の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群（0.5 件/100 人年）と 30 mg 併合群（0.7 件/100 人年）で同様であった。上述の Cohort 1 で報告されていない日和見感染は，30 mg 併合群のサイトメガロウイルス性大腸炎 1 件であった。上述の Cohort 1 で報告されていない高度，重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）の 100 人年あたりの発現件数は，プラセボ併合群で 4.3 件/100 人年（ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 1 件）であり，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群では認められなかった。プラセボ併合群で発現したニューモシスチス・イロベチイ肺炎（重篤な感染症［2.5.5.2.5.1 項］に示した事象と同一事象）は，重篤で，高度であり，治験薬の投与中止には至らなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，日和見感染は認められなかった（2.7.4.2.1.9.2 項）。

なお，ALL $TRT_{[subj]}$集団において多く認められた日和見感染は，サイトメガロウイルス感染又はサイトメガロウイルス性大腸炎であり（ウパダシチニブ投与中が 3 件，プラセボ投与中が 2 件），これらは中等症から重症の活動性 UC を有する被験者集団において予測できない事象ではなかった。いずれの事象も非重篤であり，治験薬の投与中止には至らなかった（2.7.4.2.1.9.2 項）。

ALL $TRT_{[subj]}$集団（更新）においても多く認められた日和見感染は，サイトメガロウイルス感染又はサイトメガロウイルス性大腸炎であった（ウパダシチニブ投与中が 5 件，プラセボ投与中が 2 件）。これらのうち，重篤なサイトメガロウイルス感染はウパダシチニブ投与中に発現したサイトメガロウイルス感染 1 件であり，投与中止には至ったサイトメガロウイルス感染は認められなかった（2.7.4.2.1.9.2 項）。

日和見感染は，ウパダシチニブの重要な特定されたリスクであり，ウパダシチニブの添付文書にも記載されている。

2.5.5.2.5.3 帯状疱疹

導入療法プラセボ対照併合解析

PC IND 集団では，帯状疱疹の発現割合は 45 mg 併合群で 0.6%（4/719 例）であり，プラセボ併合群では認められなかった。重篤及び高度の事象は認められなかった。投与中止に至った事象は，45 mg 併合群の 1 例（帯状疱疹［PT］）で認められた。

PC IND 集団の日本人部分集団では，帯状疱疹の発現割合は 45 mg 併合群で 0.9%（1/117 例）であり，プラセボ併合群では認められなかった。この 45 mg 併合群の 1 例は，上述の被験者と同一被験者（治験薬の投与中止に至った帯状疱疹［PT］を発現した被験者）であった。当該被験者は，この帯状疱疹（PT）を発現した約 2 週間後にヘルペス後神経痛を発現した。帯状疱疹（PT）とヘルペス後神経痛のいずれも非重篤で，中等度であった（2.7.4.2.1.9.3 項）。

導入療法延長投与併合解析

EXT IND 集団（45 mg 併合群）では，帯状疱疹の延長治療期終了時までの発現割合は 3.9%（5/127 例）であった。認められた事象は，いずれも非重篤であり，高度ではなく，治験薬の投与中止には至らなかった。認められた事象のほとんどが，治験薬と関連ありと判断された。帯状疱疹の 100 人年あたりの発現件数は，導入療法期終了時まで（5.0 件/100 人年［発現件数：1 件］）と比較して延長治療期終了時まで（15.3 件/100 人年［発現件数：6 件］）の方が多かった。

EXT IND 集団（45 mg 併合群）の日本人部分集団では，帯状疱疹は導入療法期では発現せず，延長治療期で 1 例（帯状疱疹［PT］）に発現した。認められた事象は，非重篤であり，高度ではなく，治験薬の投与中止には至らなかった。帯状疱疹の 100 人年あたりの発現件数は，導入療法期終了時までで 0 件/100 人年，延長治療期終了時までで 23.2 件/100 人年（発現件数：1 件）であった（2.7.4.2.1.9.3 項）。

改善例維持療法併合解析

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，帯状疱疹の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 6.0 件/100 人年，30 mg 併合群で 6.0 件/100 人年，プラセボ併合群で 0 件/100 人年であり，15 mg 併合群と 30 mg 併合群で同じであった。重篤な事象は，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で各 1 件（それぞれ帯状疱疹［PT］及び帯状疱疹性髄膜炎）認められた。投与中止に至った事象は，30 mg 併合群で 1 件（帯状疱疹［PT］）認められ，15 mg 併合群では認められなかった。発現した事象のほとんどが軽度又は中等度であり，高度の事象は 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で各 1 件認められた。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で認められた帯状疱疹の全般的なパターンは，上述の Cohort 1 と同様であった。上述の Cohort 1 で報告されていない重篤な事象は 3 件（15 mg 併合群で耳帯状疱疹が 1 件，30 mg 併合群で帯状疱疹［PT］2 件）であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，帯状疱疹の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 10.6 件/100 人年（帯状疱疹［PT］4 件），30 mg 併合群で 10.8 件/100 人年（帯状疱疹［PT］3 件，帯状疱疹性髄膜炎 1 件）であり，プラセボ併合群では認められなかった。高度の事象は 30 mg 併合群で 1 件（帯状疱疹性髄膜炎）認められた。重篤な事象は 30 mg 併合群で 1 件（帯状疱疹性髄膜炎 1 件）認められた。投与中止に至った事象は 30 mg 併合群で 1 件（帯状疱疹［PT］1 件）認められた。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，帯状疱疹の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 8.2 件/100 人年，30 mg 併合群で 13.5 件/100 人年であった。上述の Cohort 1 で報告されていない帯状疱疹は，15 mg 併合群の帯状疱疹（PT）1 件，30 mg 併合群の帯状疱疹（PT）3 件及びヘルペス後神経痛 1 件であった。このうち，重篤な事象は 30 mg 併合群の帯状疱疹（PT）2 件，高度の事象は 30 mg 併合群の帯状疱疹（PT）1 件であり，投与中止に至った事象は認められなかった（2.7.4.2.1.9.3 項）。

改善例維持療法併合解析（更新）

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，帯状疱疹の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 6.0 件/100 人年，30 mg 併合群で 7.3 件/100 人年，プラセボ併合群で 0 件/100 人年であった。重篤な事象は，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で各 1 件（それぞれ帯状疱疹［PT］及び帯状疱疹性髄膜炎）認められた。投与中止に至った事象は，30 mg 併合群で 3 件（帯状疱疹［PT］2 件及び帯状疱疹性髄膜炎 1 件）認められ，15 mg 併合群では認められなかった。発現した事象のほとんどが軽度又は中等度であり，高度の事象は 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で各 1 件認められた。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で認められた帯状疱疹の全般的なパターンは，上述の Cohort 1 と同様であった。上述の Cohort 1 で報告されていない重篤な事象は 4 件（15 mg 併合群で耳帯状疱疹 1 件，30 mg 併合群で帯状疱疹［PT］3 件）であった。投与中止に至った事象は，30 mg 併合群で 3 件（帯状疱疹［PT］2 件及び帯状疱疹性髄膜炎 1 件）認められ，いずれも上述の Cohort 1 で報告された事象であり，15 mg 併合群では認められなかった。高度の事象は 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で各 2 件認められた。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，帯状疱疹の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 9.7 件/100 人年（帯状疱疹［PT］4 件），30 mg 併合群で 14.9 件/100 人年（帯状疱疹［PT］5 件，帯状疱疹性髄膜炎 1 件）であり，プラセボ併合群では認められなかった。高度の事象は 30 mg 併合群で 1 件（帯状疱疹性髄膜炎）認められた。重篤な事象は 30 mg 併合群で 1 件（帯状疱疹性髄膜炎）認められた。投与中止に至った事象は 30 mg 併合群で 3 件（帯状疱疹［PT］2 件及び帯状疱疹性髄膜炎 1 件）認められた。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，帯状疱疹の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 6.1 件/100 人年，30 mg 併合群で 13.3 件/100 人年であった。上述の Cohort 1 で報告されていない帯状疱疹は，15 mg 併合群の帯状疱疹（PT）1 件，30 mg 併合群の

帯状疱疹（PT）4 件及びヘルペス後神経痛 1 件であった。このうち，重篤な事象は 30 mg 併合群の帯状疱疹（PT）2 件，高度の事象は 30 mg 併合群の帯状疱疹（PT）1 件であり，投与中止に至った事象は認められなかった（2.7.4.2.1.9.3 項）。

なお，ALL TRT[subj]集団において，帯状疱疹のほとんどは 1 つ又は 2 つの皮膚分節に病変が認められ，帯状疱疹の 100 人年あたりの発現件数は 65 歳以上の被験者で最も多かった。また，眼周囲病変は 2 例（導入用量がウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg で導入用量後に投与された主要用量がプラセボであった被験者［以下「15–30 mg/プラセボ併合群」］及び 45 mg/15 mg 併合群の各 1 例）で認められ，帯状疱疹性髄膜炎は 1 例（45 mg/30 mg 併合群，日本人被験者，上述の RESP MAIN 集団と同一被験者）で認められた。帯状疱疹性髄膜炎を発現した被験者では，特定のリスク因子は認められなかった（2.7.4.2.1.9.3 項）。

ALL TRT[subj]集団（更新）も同様に，帯状疱疹のほとんどは 1 つ又は 2 つの皮膚分節に病変が認められた。全ウパダシチニブ併合群の帯状疱疹の 100 人年あたりの発現件数は 65 歳以上が最も多く（8.7 件/100 人年），次いで 50 歳以上 65 歳未満（7.0 件/100 人年），50 歳未満（3.5 件/100 人年）の順であった。また，眼周囲病変は 4 例（15–30 mg/プラセボ併合群，< 45 mg/≤ 30 mg 併合群，45 mg/15 mg 併合群及び 45 mg/30 mg 併合群の各 1 例）で認められた。帯状疱疹性髄膜炎が認められた被験者は 1 例（45 mg/30 mg 併合群，日本人被験者）であった（2.7.4.2.1.9.3 項）。

帯状疱疹は，ウパダシチニブの重要な特定されたリスクであり，ウパダシチニブの添付文書にも記載されている。また，ウパダシチニブの既承認の疾患と同様に UC を対象とした臨床試験でも，帯状疱疹の発現割合は全体集団と比較して日本人部分集団の方が高かった。

2.5.5.2.5.4 活動性結核

活動性結核は，PC IND 集団，EXT IND 集団及び RESP MAIN 集団では認められず，ALL TRT[subj]集団において，スクリーニング検査時に陰性だったアジア人（マレーシア）被験者 1 例で，長期継続投与試験でのウパダシチニブ 15 mg 投与中に認められた。当該事象は，非重篤で，軽度であり，治験薬の投与は中止され，結核に対する治療が開始された。RESP MAIN 集団（更新）及び ALL TRT[subj]集団（更新）ともに，申請時データカットオフ以降に新たに発現した事象は認められなかった。

日本人部分集団では，活動性結核は認められなかった（2.7.4.2.1.9.4 項）。

結核は，ウパダシチニブの添付文書にも記載されており，引き続きウパダシチニブの重要な特定されたリスクである。

2.5.5.2.5.5 薬剤に関連する肝障害

導入療法プラセボ対照併合解析

PC IND 集団では，投与 8 週時の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平均変化量は，ALT が 45 mg 併合群で 5.6 U/L，プラセボ併合群で–0.1 U/L，AST が 45 mg 併合群で 5.8 U/L，プラセボ併合群で–0.4 U/L であり，いずれも 45 mg 併合群では増加が認められたが，プラセボ併合群ではおおむねベースラインから変化しなかった。認められた ALT，AST 又はビリルビン増加は，ほとんどが無症候性の Grade 2（基準値上限［以下「ULN」］の 3 倍超から 5 倍）であった。ALT が ULN の 5 倍以上となった被験者の割合は 45 mg 併合群で 0.4%（3/717 例），プラセボ併合群で 0%，AST が ULN の 5 倍以上となった被験者の割合は 45 mg 併合群で 0.6%（4/717 例），プラセボ併合群で 0%であり，いずれもプラセボ併合群と比較して 45 mg 併合群の方が高かった。ALT 又は AST が ULN の 10 倍以上となった被験者は，いずれの併合群でも認められなかった。Hy's law の生化学検査値基準に該当する被験者は，いずれの併合群でも認められなかった。

PC IND 集団では，薬剤に関連する肝障害の発現割合は 45 mg 併合群で 3.5%（25/719 例），プラセボ併合群で 2.4%（9/378 例）であり，プラセボ併合群と比較して 45 mg 併合群の方が数値的に高かった。高度の事象は認められず，発現した事象は主として軽度又は中等度のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であり，一過性であった。投与中止に至った事象は認められなかった。重篤な事象は 45 mg 併合群の 1 例に認められ，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であった。

PC IND 集団の日本人部分集団では，投与 8 週時の ALT 及び AST のベースラインからの平均変化量は，ALT が 45 mg 併合群で 6.9 U/L，プラセボ併合群で 0.2 U/L，AST が 45 mg 併合群で 7.3 U/L，プラセボ併合群で 0.3 U/L であった。認められた ALT，AST 又はビリルビン増加は，いずれも Grade 2 であった。ALT 又は AST が ULN の 5 倍以上となった被験者は，いずれの併合群でも認められなかった。

PC IND 集団の日本人部分集団では，薬剤に関連する肝障害の発現割合は 45 mg 併合群で 5.1%（6/117 例），プラセボ併合群で 1.8%（1/56 例）であった。重篤，高度及び投与中止に至った事象は認められなかった（2.7.4.2.1.9.5 項）。

導入療法延長投与併合解析

EXT IND 集団（45 mg 併合群）では，ALT 及び AST のベースラインからの平均変化量は，ALT が投与 8 週時 7.0 U/L 及び 16 週時 7.8 U/L，AST が投与 8 週時 7.5 U/L 及び 16 週時 8.6 U/L であり，いずれもベースラインからの増加が認められた。ALT が ULN の 5 倍以上となった被験者の割合及び AST が ULN の 5 倍以上となった被験者の割合は，各 1.6%（2/127 例）であった。ALT 又は AST が ULN の 10 倍以上となった被験者は認められなかった。Hy's law の生化学検査値基準に該当する被験者はいなかった。

EXT IND 集団（45 mg 併合群）では，薬剤に関連する肝障害の延長治療期終了時までの発現割合は 3.9%（5/127 例）であった。認められた事象は，いずれも非重篤であり，高度ではなく，治験薬の投与中止には至らなかった。薬剤に関連する肝障害の 100 人年あたりの発現件数は，導入療法期終了時までで 20.0 件/100 人年（発現件数：4 件），延長治療期終了時までで 23.0 件/100 人年（発現件数：9 件）であり，両期間で同様であった。

EXT IND 集団（45 mg 併合群）の日本人部分集団では，ALT 及び AST のベースラインからの平均変化量は，ALT が投与 8 週時 7.9 U/L 及び投与 16 週時 9.6 U/L，AST が投与 8 週時 5.7 U/L 及び投与 16 週時 8.0 U/L であった。ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上となった被験者は認められなかった。

EXT IND 集団の日本人部分集団では，薬剤に関連する肝障害は認められなかった（2.7.4.2.1.9.5 項）。

改善例維持療法併合解析

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，投与 52 週時の ALT 及び AST のベースラインからの平均変化量は，ALT が 15 mg 併合群で 7.2 U/L，30 mg 併合群で 9.3 U/L，プラセボ併合群で 1.9 U/L，AST が 15 mg 併合群で 6.2 U/L，30 mg 併合群で 9.9 U/L，プラセボ併合群で 3.6 U/L であり，すべての併合群でベースラインからの増加が認められ，増加量はプラセボ併合群と比較して 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群の方が大きかった。ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上となった被験者の割合は 15 mg 併合群で 3.2%（8/250 例），30 mg 併合群で 4.4%（11/250 例），プラセボ併合群で 0.8%（2/245 例）であり，プラセボ併合群と比較して 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群の方が高かった。ALT が ULN の 3 倍以上となった被験者の割合は 15 mg 併合群で 2.0%（5/250 例），30 mg 併合群で 4.0%（10/250 例），プラセボ併合群で 0.8%（2/245 例），AST が ULN の 3 倍以上となった被験者の割合は 15 mg 併合群で 1.6%（4/250 例），30 mg 併合群で 2.0%（5/250 例），プラセボ併合群で 0.4%（1/245 例）であり，ALT が ULN の 3 倍以上となった被験者の割合は 15 mg 併合群と比較して 30 mg 併合群の方が高く，AST が ULN の 3 倍以上となった被験者の割合は 15 mg 併合群と 30 mg 併合群で同様であった。ALT 又は AST が ULN の 5 倍以上となった被験者の割合は 15 mg 併合群で 0.4%（1/250 例），30 mg 併合群で 0.8%（2/250 例），プラセボ併合群で 0.4%（1/245 例），ALT が ULN の 5 倍以上となった被験者の割合は 15 mg 併合群で 0.4%（1/250 例），30 mg 併合群で 0.8%（2/250 例），プラセボ併合群で 0.4%（1/245 例），AST が ULN の 5 倍以上となった被験者の割合は 15 mg 併合群で 0%，30 mg 併合群で 0.4%（1/250 例），プラセボ併合群で 0.4%（1/245 例）であり，いずれも 1.0%未満と低く，併合群間で同様であった。30 mg 併合群の 1 例は ALT が ULN の 20 倍以上，AST が ULN の 10 倍以上となり，プラセボ併合群の 1 例は ALT が ULN の 10 倍以上となった。このうち 30 mg 併合群の 1 例は Hy's law の生化学検査値基準に該当した。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，薬剤に関連する肝障害の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 17.5 件/100 人年，30 mg 併合群で 9.1 件/100 人年，プラセボ併合群で 5.5 件/100

人年であり，プラセボ併合群と比較して 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群の方が高く，30 mg 併合群と比較して 15 mg 併合群の方が高かった。発現した事象のほとんどがトランスアミナーゼの上昇であった。発現した事象のほとんどが軽度又は中等度であり，高度の事象は 30 mg 併合群で 2 件認められた。重篤な事象は，30 mg 併合群で 1 件（肝障害［PT］）認められた。投与中止に至った事象は，30 mg 併合群で 1 件（薬物性肝障害［PT］）認められた。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，ALT 及び AST の経時的増加について，Cohort 1 と同様の傾向が認められた。ALT が ULN の 3 倍以上となった被験者の割合は 15 mg 併合群で 3.9%（11/285 例），30 mg 併合群で 3.8%（11/290 例），AST が ULN の 3 倍以上となった被験者の割合は 15 mg 併合群で 2.1%（6/285 例），30 mg 併合群で 2.4%（7/290 例），ALT が ULN の 5 倍以上となった被験者の割合は 15 mg 併合群で 1.1%（3/285 例），30 mg 併合群で 1.0%（3/290 例），AST が ULN の 5 倍以上となった被験者の割合は 15 mg 併合群で 0.4%（1/285 例），30 mg 併合群で 0.3%（1/290 例）であり，15 mg 併合群と 30 mg 併合群で同様であった。上述の Cohort 1 の被験者以外に，ALT 又は AST が ULN の 10 倍以上となった被験者はいなかった。
RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で認められた薬剤に関連する肝障害の全般的なパターンは，上述の Cohort 1 と同様であった。上述の Cohort 1 で報告された重篤な事象及び投与中止に至った事象以外は認められなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，投与 52 週時の ALT 及び AST のベースラインからの平均変化量は，ALT が 15 mg 併合群で 14.0 U/L，30 mg 併合群で 11.9 U/L，プラセボ併合群で 2.8 U/L，AST が 15 mg 併合群で 8.6 U/L，30 mg 併合群で 16.5 U/L，プラセボ併合群で 4.9 U/L であった。ALT が ULN の 3 倍以上となった被験者の割合は，15 mg 併合群で 2.2%（1/45 例），30 mg 併合群で 4.4%（2/45 例），プラセボ併合群で 2.4%（1/41 例），AST が ULN の 3 倍以上となった被験者の割合は，15 mg 併合群で 2.2%（1/45 例），30 mg 併合群で 4.4%（2/45 例），プラセボ併合群で 2.4%（1/41 例）であった。これらの被験者のうち，30 mg 併合群の 1 例は ALT が ULN の 5 倍以上となり，プラセボ併合群の 1 例は ALT が ULN の 10 倍以上，AST が ULN の 5 倍以上となった。
RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，薬剤に関連する肝障害の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 18.5 件/100 人年，30 mg 併合群で 13.5 件/100 人年，プラセボ併合群で 4.6 件/100 人年であった。発現した事象は，15 mg 併合群では γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 3 件，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 2 件，並びに肝機能異常及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 1 件，30 mg 併合群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 3 件及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 2 件，プラセボ併合群では肝損傷 1 件であった。高度，重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，投与 52 週時の ALT 及び AST のベースラインからの平均変化量は，ALT が 15 mg 併合群で 12.2 U/L，30 mg 併合群で 14.4 U/L，

AST が 15 mg 併合群で 8.2 U/L，30 mg 併合群で 17.1 U/L であった。ALT が ULN の 3 倍以上となった被験者の割合は 15 mg 併合群で 4.3%（2/46 例），30 mg 併合群で 3.7%（2/54 例），AST が ULN の 3 倍以上となった被験者の割合は 15 mg 併合群で 2.2%（1/46 例），30 mg 併合群で 5.6%（3/54 例）であった。ALT が ULN の 5 倍以上となった被験者の割合は 15 mg 併合群で 2.2%（1/46 例），30 mg 併合群で 1.9%（1/54 例）であった。ALT が ULN の 10 倍以上又は AST が ULN の 5 倍以上となった被験者はいなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，薬剤に関連する肝障害の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 16.4 件/100 人年，30 mg 併合群で 10.2 件/100 人年であった。上述の Cohort 1 で報告されていない薬剤に関連する肝障害は，15 mg 併合群では γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 2 件及び肝機能異常 1 件，30 mg 併合群では肝機能異常 1 件であった。これらいずれも，非重篤であり，高度ではなく，治験薬の投与中止には至らなかった（2.7.4.2.1.9.5 項）。

改善例維持療法併合解析（更新）

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，投与 52 週時の ALT 及び AST のベースラインからの平均変化量は，ALT が 15 mg 併合群で 9.1 U/L，30 mg 併合群で 10.6 U/L，プラセボ併合群で 2.5 U/L，AST が 15 mg 併合群で 7.3 U/L，30 mg 併合群で 10.3 U/L，プラセボ併合群で 3.4 U/L であり，すべての併合群でベースラインからの増加が認められ，増加量はプラセボ併合群と比較して 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群の方が大きかった。ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上となった被験者の割合は 15 mg 併合群で 3.2%（8/250 例），30 mg 併合群で 4.8%（12/250 例），プラセボ併合群で 1.2%（3/245 例）であり，プラセボ併合群と比較して 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群の方が高かった。ALT が ULN の 3 倍以上となった被験者の割合は 15 mg 併合群で 2.0%（5/250 例），30 mg 併合群で 4.4%（11/250 例），プラセボ併合群で 1.2%（3/245 例），AST が ULN の 3 倍以上となった被験者の割合は 15 mg 併合群で 1.6%（4/250 例），30 mg 併合群で 2.0%（5/250 例），プラセボ併合群で 0.4%（1/245 例）であり，ALT が ULN の 3 倍以上となった被験者の割合は 15 mg 併合群と比較して 30 mg 併合群の方が高く，AST が ULN の 3 倍以上となった被験者の割合は 15 mg 併合群と 30 mg 併合群で同様であった。ALT 又は AST が ULN の 5 倍以上となった被験者の割合は 15 mg 併合群で 0.4%（1/250 例），30 mg 併合群で 1.2%（3/250 例），プラセボ併合群で 0.4%（1/245 例），ALT が ULN の 5 倍以上となった被験者の割合は 15 mg 併合群で 0.4%（1/250 例），30 mg 併合群で 1.2%（3/250 例），プラセボ併合群で 0.4%（1/245 例），AST が ULN の 5 倍以上となった被験者の割合は 15 mg 併合群で 0%，30 mg 併合群で 0.4%（1/250 例），プラセボ併合群で 0.4%（1/245 例）であり，いずれも 1.5%未満と低く，併合群間で同様であった。30 mg 併合群の 1 例は ALT が ULN の 20 倍以上，AST が ULN の 10 倍以上となり，プラセボ併合群の 1 例は ALT が ULN の 10 倍以上となった。このうち 30 mg 併合群の 1 例は Hy's law の生化学検査値基準に該当した。申請時データカットオフ以降に新たに Hy's law の生化学検査値基準に該当した被験者はいなかった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，薬剤に関連する肝障害の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 17.0 件/100 人年，30 mg 併合群で 9.2 件/100 人年，プラセボ併合群で 5.9 件/100 人年であり，プラセボ併合群と比較して 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群の方が高く，30 mg 併合群と比較して 15 mg 併合群の方が高かった。発現した事象のほとんどがトランスアミナーゼの上昇であった。発現した事象のほとんどが軽度又は中等度であり，高度の事象は 30 mg 併合群で 2 件認められた。重篤な事象は，30 mg 併合群で 1 件（肝障害［PT］）認められた。投与中止に至った事象は，30 mg 併合群で 1 件（薬物性肝障害［PT］）認められた。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，ALT 及び AST の経時的増加について，Cohort 1 と同様の傾向が認められた。ALT が ULN の 3 倍以上となった被験者の割合は 15 mg 併合群で 4.2%（12/285 例），30 mg 併合群で 4.5%（13/290 例），AST が ULN の 3 倍以上となった被験者の割合は 15 mg 併合群で 3.5%（10/285 例），30 mg 併合群で 2.8%（8/290 例），ALT が ULN の 5 倍以上となった被験者の割合は 15 mg 併合群で 1.4%（4/285 例），30 mg 併合群で 1.4%（4/290 例），AST が ULN の 5 倍以上となった被験者の割合は 15 mg 併合群で 0.7%（2/285 例），30 mg 併合群で 0.7%（2/290 例）であり，15 mg 併合群と 30 mg 併合群で同様であった。上述の Cohort 1 の被験者以外に，ALT 又は AST が ULN の 10 倍以上となった被験者はいなかった。申請時データカットオフ以降に新たに Hy's law の生化学検査値基準に該当した被験者はいなかった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で認められた薬剤に関連する肝障害の全般的なパターンは，上述の Cohort 1 と同様であった。重篤な有害事象は，上述の Cohort 1 で報告された重篤な事象以外には認められなかった。上述の Cohort 1 で報告されていない投与中止に至った事象は，15 mg 併合群で肝酵素上昇 1 件であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，投与 52 週時の ALT 及び AST のベースラインからの平均変化量は，ALT が 15 mg 併合群で 12.4 U/L，30 mg 併合群で 14.7 U/L，プラセボ併合群で 4.2 U/L，AST が 15 mg 併合群で 8.5 U/L，30 mg 併合群で 15.8 U/L，プラセボ併合群で 4.2 U/L であった。ALT が ULN の 3 倍以上となった被験者の割合は，15 mg 併合群で 2.2%（1/45 例），30 mg 併合群で 6.7%（3/45 例），プラセボ併合群で 2.4%（1/41 例），AST が ULN の 3 倍以上となった被験者の割合は，15 mg 併合群で 2.2%（1/45 例），30 mg 併合群で 4.4%（2/45 例），プラセボ併合群で 2.4%（1/41 例）であった。これらの被験者のうち，30 mg 併合群の 2 例は ALT が ULN の 5 倍以上となり，プラセボ併合群の 1 例は ALT が ULN の 10 倍以上，AST が ULN の 5 倍以上となった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，薬剤に関連する肝障害の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 17.0 件/100 人年，30 mg 併合群で 17.4 件/100 人年，プラセボ併合群で 8.6 件/100 人年であった。発現した事象は，15 mg 併合群では γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 3 件，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 2 件，並びに脂肪肝及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 1 件，30 mg 併合群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 4 件及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 3 件，プラセボ併合群では肝

機能異常及び肝損傷が各 1 件であった。高度，重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，投与 52 週時の ALT 及び AST のベースラインからの平均変化量は，ALT が 15 mg 併合群で 11.2 U/L，30 mg 併合群で 16.9 U/L，AST が 15 mg 併合群で 8.3 U/L，30 mg 併合群で 16.2 U/L であった。ALT が ULN の 3 倍以上となった被験者の割合は 15 mg 併合群で 4.3%（2/46 例），30 mg 併合群で 5.6%（3/54 例），AST が ULN の 3 倍以上となった被験者の割合は 15 mg 併合群で 2.2%（1/46 例），30 mg 併合群で 5.6%（3/54 例）であった。ALT が ULN の 5 倍以上となった被験者の割合は 15 mg 併合群で 2.2%（1/46 例），30 mg 併合群で 3.7%（2/54 例）であった。ALT が ULN の 10 倍以上又は AST が ULN の 5 倍以上となった被験者はいなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，薬剤に関連する肝障害の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 12.2 件/100 人年，30 mg 併合群で 14.5 件/100 人年であった。上述の Cohort 1 で報告されていない薬剤に関連する肝障害は，15 mg 併合群では γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 2 件及び肝機能異常 1 件，30 mg 併合群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 2 件，並びに肝機能異常 1 件であった。これらいずれも，非重篤であり，高度ではなく，治験薬の投与中止には至らなかった（2.7.4.2.1.9.5 項）。

ALL $TRT_{[subj]}$集団では，ウパダシチニブの投与に伴い肝トランスアミナーゼの平均値の増加が認められた。ALT 又は AST が ULN の 5 倍以上となった被験者の割合は，45 mg/15 mg 併合群と比較して 45 mg/30 mg 併合群の方が高かったが，薬剤に関連する肝障害の 100 人年あたりの発現件数は，45 mg/15 mg 併合群と 45 mg/30 mg 併合群で同様であった。薬剤に関連する肝障害のほとんどが，主として軽度又は中等度のトランスアミナーゼの上昇であり，おおむね無症候性で，ウパダシチニブの投与継続中又は休薬により軽快又は回復した。

ALL $TRT_{[subj]}$集団においてウパダシチニブを投与され Hy's law の生化学検査値基準（AST 又は ALT が ULN の 3 倍超，かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超［ベースライン後のいずれかの測定時点］）に該当した被験者は 4 例であった（肝酵素上昇時のウパダシチニブ用量は 15 mg が 3 例，30 mg が 1 例）。申請者の評価に基づき，これらの 4 例は複数の因子による交絡を受けており，他の病因も特定されたことから，Hy's law の症例とは確定されなかった。胆汁うっ滞型薬物性肝障害の生化学検査値基準（アルカリホスファターゼ［ALP］のベースライン後の最大値が ULN の 2 倍以上となった後，30 日以内に総ビリルビンのベースライン後の最大値が ULN の 2 倍以上）に該当した被験者は認められなかった（2.7.4.2.1.9.5 項）。

ALL $TRT_{[subj]}$集団（更新）では，ALT 又は AST が ULN の 5 倍以上となった被験者の割合及び薬剤に関連する肝障害の 100 人年あたりの発現件数は，申請時データと同様であった。

ALL TRT[subj]集団（更新）においてウパダシチニブを投与され Hy's law の生化学検査値基準に該当した被験者は 5 例であった（肝酵素上昇時のウパダシチニブ用量は 15 mg が 3 例，30 mg が 2 例）。申請者の評価に基づき，これらの 5 例は複数の因子による交絡を受けており，他の病因も特定されたことから，Hy's law の症例とは確定されなかった。胆汁うっ滞型薬物性肝障害の生化学検査値基準に該当した被験者は認められなかった（2.7.4.2.1.9.5 項）。

ALT 増加及び AST 増加は，ウパダシチニブの添付文書にも記載されている。ウパダシチニブの投与によりトランスアミナーゼ上昇が認められたことから，薬剤性肝障害は，引き続きウパダシチニブの重要な潜在的リスクであると考えられる。

2.5.5.2.5.6 貧血

UC の炎症を軽減することによるベネフィットとヤヌスキナーゼ（以下「JAK」）2 ホモダイマーを介するエリスロポエチンのシグナル伝達を抑制する薬剤の作用により，JAK 阻害が貧血に及ぼす影響は複雑である。

導入療法プラセボ対照併合解析

PC IND 集団では，投与 8 週時のヘモグロビンのベースラインからの平均変化量は，45 mg 併合群で–1.6 g/L，プラセボ併合群で–0.7 g/L であり，プラセボ併合群と比較して 45 mg 併合群の方が数値的に減少した。一方，Grade 3 以上のヘモグロビン減少が認められた被験者の割合は，45 mg 併合群で 0.3%（2/717 例），プラセボ併合群で 2.1%（8/376 例）であり，プラセボ併合群と比較して 45 mg 併合群の方が低かった。

PC IND 集団では，貧血の発現割合は 45 mg 併合群で 3.5%（25/719 例），プラセボ併合群で 5.6%（21/378 例）であり，プラセボ併合群と比較して 45 mg 併合群の方が数値的に低かった。重篤な事象は，45 mg 併合群及びプラセボ併合群の各 1 例（いずれも貧血［PT］）に認められた。投与中止に至った事象がプラセボ併合群の 1 例（ヘモグロビン減少）に認められた。高度の事象は，45 mg 併合群で 1 例，プラセボ併合群で 2 例に発現した。

PC IND 集団の日本人部分集団では，投与 8 週時のヘモグロビンのベースラインからの平均変化量は，45 mg 併合群で–3.4 g/L，プラセボ併合群で 1.1 g/L であった。Grade 3 以上のヘモグロビン減少が認められた被験者の割合は，プラセボ併合群で 1.8%（1/56 例）であり，45 mg 併合群では認められなかった。

PC IND 集団の日本人部分集団では，貧血の発現割合は 45 mg 併合群で 3.4%（4/117 例），プラセボ併合群で 7.1%（4/56 例）であった。発現した事象は，貧血（PT）（45 mg 併合群 2.6%［3 例］，プラセボ併合群 7.1%［4 例］）及び鉄欠乏性貧血（45 mg 併合群 0.9%［1 例］，プラセボ併合群 0%）であった。重篤及び投与中止に至った事象は，いずれの併合群でも認められな

かった。高度の事象は，プラセボ併合群で 1 例に発現し，45 mg 併合群では認められなかった（2.7.4.2.1.9.6 項）。

導入療法延長投与併合解析

EXT IND 集団（45 mg 併合群）では，ヘモグロビンのベースラインからの平均変化量は，投与 8 週時で–3.8 g/L，投与 16 週時で–3.7 g/L であり，ベースラインからの減少は投与 8 週時に認められ，投与 8 週以降は変化しなかった。延長治療期に Grade 3 以上のヘモグロビン減少は認められなかった。

EXT IND 集団（45 mg 併合群）では，貧血の延長治療期終了時までの発現割合は 10.2%（13/127 例）であった。延長治療期には，重篤，高度及び投与中止に至った事象は認められなかった。貧血の 100 人年あたりの発現件数は，導入療法期終了時までで 50.0 件/100 人年（発現件数：10 件），延長治療期終了時までで 40.9 件/100 人年（発現件数：16 件）であり，治験薬の曝露期間が延長しても増加しなかった。

EXT IND 集団（45 mg 併合群）の日本人部分集団では，ヘモグロビンのベースラインからの平均変化量は，投与 8 週時で–2.1 g/L，投与 16 週時で–7.4 g/L であった。Grade 2 及び Grade 3 以上のヘモグロビン減少は，延長治療期には認められなかった。

EXT IND 集団の日本人部分集団では，貧血は認められなかった（2.7.4.2.1.9.6 項）。

改善例維持療法併合解析

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，投与 52 週時のヘモグロビンのベースラインからの平均変化量は，15 mg 併合群で 6.0 g/L，30 mg 併合群で 7.6 g/L，プラセボ併合群で 6.1 g/L であり，すべての併合群でヘモグロビンの平均値の経時的増加が認められた。Grade 3 以上のヘモグロビン減少が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 0.4%（1/250 例），30 mg 併合群で 0.4%（1/250 例），プラセボ併合群で 1.2%（3/244 例）であり，15 mg 併合群と 30 mg 併合群で同じで，プラセボ併合群の方が数値的に高かった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，貧血の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 6.0 件/100 人年，30 mg 併合群で 4.0 件/100 人年，プラセボ併合群で 14.8 件/100 人年であり，プラセボ併合群で最も多く，30 mg 併合群で最も少なかった。15 mg 併合群及び 30 mg 併合群では，重篤及び高度の事象は認められなかった。30 mg 併合群の 1 件（ヘモグロビン減少）は，治験薬の投与中止に至った。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，ヘモグロビンの平均値の経時的増加及び Grade 3 以上のヘモグロビン減少が認められた被験者の割合について，Cohort 1 と同様の傾向が認められた。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，貧血の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 6.0 件/100 人年，30 mg 併合群で 5.9 件/100 人年であり，15 mg 併合群と 30 mg 併合群で同様

であった。重篤及び高度の事象は認められなかった。上述の Cohort 1 で報告された投与中止に至った事象以外は認められなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，投与 52 週時のヘモグロビンのベースラインからの平均変化量は，15 mg 併合群で 6.4 g/L，30 mg 併合群で 6.4 g/L，プラセボ併合群で 2.0 g/L であった。Grade 3 以上のヘモグロビン減少は認められなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，貧血の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 2.6 件/100 人年，30 mg 併合群で 8.1 件/100 人年，プラセボ併合群で 27.4 件/100 人年であった。発現した事象は，15 mg 併合群では貧血（PT）1 件，30 mg 併合群では貧血（PT）2 件及び小球性貧血 1 件，プラセボ併合群では貧血（PT）及び鉄欠乏性貧血が各 3 件であった。高度，重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，投与 52 週時のヘモグロビンのベースラインからの平均変化量は，15 mg 併合群で 5.6 g/L，30 mg 併合群で 6.3 g/L であった。Grade 3 以上のヘモグロビン減少は認められなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，貧血の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 3.3 件/100 人年，30 mg 併合群で 5.1 件/100 人年であった。上述の Cohort 1 で報告されていない貧血は，15 mg 併合群では鉄欠乏性貧血（1 件）であり，30 mg 併合群では認められなかった。当該事象は，非重篤で，高度ではなく，治験薬の投与中止には至らなかった（2.7.4.2.1.9.6 項）。

改善例維持療法併合解析（更新）

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，投与 52 週時のヘモグロビンのベースラインからの平均変化量は，15 mg 併合群で 6.3 g/L，30 mg 併合群で 6.5 g/L，プラセボ併合群で 5.5 g/L であり，すべての併合群でヘモグロビンの平均値の経時的増加が認められた。Grade 3 以上のヘモグロビン減少が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 0%，30 mg 併合群で 0.4%（1/250 例），プラセボ併合群で 1.2%（3/244 例）であり，プラセボ併合群と比較して 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群の方が数値的に低かった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，貧血の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 6.0 件/100 人年，30 mg 併合群で 5.0 件/100 人年，プラセボ併合群で 14.1 件/100 人年であり，プラセボ併合群で最も多く，30 mg 併合群で最も少なかった。30 mg 併合群の 1 件（貧血［PT］）及びプラセボ併合群の 1 件（鉄欠乏性貧血）は，いずれも重篤で，高度の事象であった。その他に，重篤及び高度の事象は認められなかった。30 mg 併合群の 1 件（ヘモグロビン減少）は，治験薬の投与中止に至った。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，ヘモグロビンの平均値の経時的増加及び Grade 3 以上のヘモグロビン減少が認められた被験者の割合について，Cohort 1 と同様の傾向が認められた。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，貧血の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 5.8 件/100 人年，30 mg 併合群で 4.9 件/100 人年であった。上述の Cohort 1 で報告された事象以外に，重篤，高度及び投与中止に至った事象は認められなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，投与 52 週時のヘモグロビンのベースラインからの平均変化量は，15 mg 併合群で 6.8 g/L，30 mg 併合群で 6.8 g/L，プラセボ併合群で 9.1 g/L であった。Grade 3 以上のヘモグロビン減少は認められなかった。
RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，貧血の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 2.4 件/100 人年，30 mg 併合群で 7.4 件/100 人年，プラセボ併合群で 25.8 件/100 人年であった。発現した事象は，15 mg 併合群では貧血（PT）1 件，30 mg 併合群では貧血（PT）2 件及び小球性貧血 1 件，プラセボ併合群では貧血（PT）及び鉄欠乏性貧血が各 3 件であった。高度，重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，投与 52 週時のヘモグロビンのベースラインからの平均変化量は，15 mg 併合群で 6.4 g/L，30 mg 併合群で 5.6 g/L であった。Grade 3 以上のヘモグロビン減少は認められなかった。
RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，貧血の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 2.4 件/100 人年，30 mg 併合群で 3.6 件/100 人年であった。上述の Cohort 1 で報告されていない貧血は，15 mg 併合群では鉄欠乏性貧血（1 件）であり，30 mg 併合群では認められなかった。当該事象は，非重篤で，高度ではなく，治験薬の投与中止には至らなかった（2.7.4.2.1.9.6 項）。

ヘモグロビン減少は，ウパダシチニブの添付文書にも記載されている。添付文書では，ヘモグロビン値が 8 g/dL 未満になった場合には，ウパダシチニブの投与を中断するよう記載されている。

2.5.5.2.5.7 好中球減少症

JAK 阻害剤により好中球が減少することが報告されている。

導入療法プラセボ対照併合解析

PC IND 集団では，投与 8 週時の好中球数のベースラインからの平均変化量は，45 mg 併合群で–1.172 × 10^9/L，プラセボ併合群で–0.103 × 10^9/L であり，プラセボ併合群と比較して 45 mg 併合群の方が減少していた。Grade 3 以上の好中球数減少が認められた被験者の割合は，45 mg 併合群で 2.8%（20/717 例）であり，プラセボ併合群では認められなかった。Grade 4 の好中球数減少は，認められなかった。

PC IND 集団では，好中球減少症の発現割合は 45 mg 併合群で 4.6%（33/719 例），プラセボ併合群で 0.3%（1/378 例）であり，プラセボ併合群と比較して 45 mg 併合群の方が高かった。重篤な事象は認められなかった。投与中止に至った事象が 45 mg 併合群の 1 例（好中球数減少［PT］）に認められた。当該被験者では，好中球減少症に伴う感染症は認められなかった。高度の事象は，45 mg 併合群で 2 例に発現し，プラセボ併合群では認められなかった。

PC IND 集団の日本人部分集団では，投与 8 週時の好中球数のベースラインからの平均変化量は，45 mg 併合群で–0.755 × 10^9/L，プラセボ併合群で 1.822 × 10^9/L であった。Grade 3 以上の好中球数減少が認められた被験者の割合は，45 mg 併合群で 9.4%（11/ 117 例）であり，プラセボ併合群では認められなかった。Grade 4 の好中球数減少は，認められなかった。

PC IND 集団の日本人部分集団では，好中球減少症の発現割合は 45 mg 併合群で 12.0%（14/117 例）であり，プラセボ併合群では認められなかった。45 mg 併合群で発現した事象は，好中球減少症（PT）及び好中球数減少（PT）（各 6.0%［7 例］）であった。重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった。高度の事象は，45 mg 併合群の 1 例で発現した（2.7.4.2.1.9.7 項）。

導入療法延長投与併合解析

EXT IND 集団（45 mg 併合群）では，好中球数のベースラインからの平均変化量は，投与 8 週時で–0.150 × 10^9/L，投与 16 週時で–0.413 × 10^9/L であり，ベースラインからの減少は延長治療期にもおおむね維持された。延長治療期には，Grade 3 以上の好中球数減少は認められなかった。

EXT IND 集団（45 mg 併合群）では，好中球減少症の延長治療期終了時までの発現割合は 3.1%（4/127 例）であった。重篤，高度及び投与中止に至った事象は認められなかった。好中球減少症の 100 人年あたりの発現件数は，導入療法期終了時までで 15.0 件/100 人年（発現件数：3 件），延長治療期終了時までで 12.8 件/100 人年（発現件数：5 件）であり，導入療法期終了時までと比較して延長治療期終了時まで治験薬を投与しても増加しなかった。

EXT IND 集団（45 mg 併合群）の日本人部分集団では，好中球数のベースラインからの平均変化量は，投与 8 週時で 0.029 × 10^9/L，投与 16 週時で–0.624 × 10^9/L であった。延長治療期には，Grade 3 以上の好中球数減少は認められなかった。

EXT IND 集団（45 mg 併合群）の日本人部分集団では，好中球減少症の延長治療期終了時までの発現割合は 21.4%（3 例）であった。重篤，高度及び投与中止に至った事象は認められなかった。好中球減少症の 100 人年あたりの発現件数は，導入療法期終了時までで 140.5 件/100 人年（発現件数：3 件），延長治療期終了時までで 92.9 件/100 人年（発現件数：4 件）であった（2.7.4.2.1.9.7 項）。

改善例維持療法併合解析

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，投与 52 週時の好中球数のベースラインからの平均変化量は，15 mg 併合群で–1.312 × 10^9/L，30 mg 併合群で–1.421 × 10^9/L，プラセボ併合群で–1.525 × 10^9/L であり，いずれの併合群でもベースラインから減少していた。Grade 3 以上の好中球数減少が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 0.8%（2/250 例），30 mg 併合群で 2.4%（6/250 例），プラセボ併合群で 0.8%（2/244 例）であり，15 mg 併合群及びプラセボ併合群と比較して 30 mg 併合群の方が高く，15 mg 併合群とプラセボ併合群で同様であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，好中球減少症の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 6.0 件/100 人年，30 mg 併合群で 9.1 件/100 人年，プラセボ併合群で 5.5 件/100 人年であり，15 mg 併合群及びプラセボ併合群と比較して 30 mg 併合群の方が数値的に多く，15 mg 併合群とプラセボ併合群で同様であった。高度の事象は 30 mg 併合群で 1 件，プラセボ併合群で 2 件認められた。重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，好中球数の平均変化量，Grade 3 以上の好中球数減少が認められた被験者の割合及び好中球減少症の 100 人年あたりの発現件数について，Cohort 1 と同様の傾向が認められた。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，投与 52 週時の好中球数のベースラインからの平均変化量は，15 mg 併合群で–1.174 × 10^9/L，30 mg 併合群で–1.337 × 10^9/L，プラセボ併合群で–1.893 × 10^9/L であった。Grade 3 以上の好中球数減少が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 0%，30 mg 併合群で 11.1%（5/45 例），プラセボ併合群で 2.4%（1/41 例）であった。Grade 4 の好中球数減少は認められなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，好中球減少症の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 2.6 件/100 人年，30 mg 併合群で 29.7 件/100 人年，プラセボ併合群で 13.7 件/100 人年であった。発現した事象は，15 mg 併合群では好中球数減少（PT）1 件，30 mg 併合群では好中球数減少（PT）7 件及び好中球減少症（PT）4 件，プラセボ併合群では好中球数減少（PT）2 件及び好中球減少症（PT）1 件であった。高度の事象はプラセボ併合群で 2 件認められた。重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，投与 52 週時の好中球数のベースラインからの平均変化量は，15 mg 併合群で–1.165 × 10^9/L，30 mg 併合群で–1.346 × 10^9/L であった。Grade 3 以上の好中球数減少が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 4.3%（2/46 例），30 mg 併合群で 11.1%（6/54 例）であった。Grade 4 の好中球数減少は認められなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，好中球減少症の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 3.3 件/100 人年，30 mg 併合群で 23.7 件/100 人年であった。上述の Cohort 1 で報告されていない好中球減少症は，15 mg 併合群では好中球数減少（PT）1 件，30 mg 併合群では好中球数減少（PT）1 件及び好中球減少症（PT）2 件であった。このうち，高

度の事象は 15 mg 併合群の好中球数減少（PT）（1 件），30 mg 併合群の好中球数減少（PT）（1 件）であり，重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった（2.7.4.2.1.9.7 項）。

改善例維持療法併合解析（更新）

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，投与 52 週時の好中球数のベースラインからの平均変化量は，15 mg 併合群で–1.178 × 10^9/L，30 mg 併合群で–1.299 × 10^9/L，プラセボ併合群で–1.182 × 10^9/L であり，いずれの併合群でもベースラインから減少していた。Grade 3 以上の好中球数減少が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 0.8%（2/250 例），30 mg 併合群で 2.4%（6/250 例），プラセボ併合群で 0.8%（2/244 例）であり，15 mg 併合群及びプラセボ併合群と比較して 30 mg 併合群の方が高く，15 mg 併合群とプラセボ併合群で同じであった。Grade 4 の好中球数減少は認められなかった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，好中球減少症の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 6.0 件/100 人年，30 mg 併合群で 8.7 件/100 人年，プラセボ併合群で 5.2 件/100 人年であり，15 mg 併合群及びプラセボ併合群と比較して 30 mg 併合群の方が数値的に多く，15 mg 併合群とプラセボ併合群で同様であった。高度の事象は 30 mg 併合群で 1 件，プラセボ併合群で 2 件認められた。重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，好中球数の平均変化量，Grade 3 以上の好中球数減少が認められた被験者の割合及び好中球減少症の 100 人年あたりの発現件数について，Cohort 1 と同様の傾向が認められた。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，投与 52 週時の好中球数のベースラインからの平均変化量は，15 mg 併合群で–1.016 × 10^9/L，30 mg 併合群で–1.147 × 10^9/L，プラセボ併合群で–1.057 × 10^9/L であった。Grade 3 以上の好中球数減少が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 0%，30 mg 併合群で 11.1%（5/45 例），プラセボ併合群で 2.4%（1/41 例）であった。Grade 4 の好中球数減少は認められなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，好中球減少症の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 2.4 件/100 人年，30 mg 併合群で 29.8 件/100 人年，プラセボ併合群で 12.9 件/100 人年であった。発現した事象は，15 mg 併合群では好中球数減少（PT）1 件，30 mg 併合群では好中球数減少（PT）8 件及び好中球減少症（PT）4 件，プラセボ併合群では好中球数減少（PT）2 件及び好中球減少症（PT）1 件であった。高度の事象はプラセボ併合群で 2 件認められた。重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，投与 52 週時の好中球数のベースラインからの平均変化量は，15 mg 併合群で–1.039 × 10^9/L，30 mg 併合群で–1.020 × 10^9/L であった。Grade 3 以上の好中球数減少が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 4.3%（2/46 例），30 mg 併合群で 13.0%（7/54 例）であった。Grade 4 の好中球数減少は認められなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，好中球減少症の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 3.7 件/100 人年，30 mg 併合群で 21.7 件/100 人年であった。上述の Cohort 1 で報告されていない好中球減少症は，15 mg 併合群では好中球数減少（PT）2 件，30 mg 併合群では好中球数減少（PT）4 件及び好中球減少症（PT）2 件であった。これらのうち，高度の事象は 15 mg 併合群の好中球数減少（PT）（1 件），30 mg 併合群の好中球数減少（PT）（1 件）であり，重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった（2.7.4.2.1.9.7 項）。

好中球減少は，ウパダシチニブの添付文書に副作用として記載されており，好中球数が 1000/mm^3 未満になった場合には，ウパダシチニブの投与を中断するよう記載されている。UC の臨床試験で認められた好中球減少症の発現割合及び重症度は，ウパダシチニブで既知のものと同様であった。

2.5.5.2.5.8 リンパ球減少症

JAK 遺伝子欠損は，様々なサイトカインのシグナル伝達経路阻害によりリンパ球数変動に影響を及ぼし，また，JAK 阻害剤であるトファシチニブ及びバリシチニブ投与によりリンパ球数の減少が認められている。

導入療法プラセボ対照併合解析

PC IND 集団では，投与 8 週時のリンパ球数のベースラインからの平均変化量は，45 mg 併合群で–0.009 × 10^9/L，プラセボ併合群で–0.038 × 10^9/L であり，両群ともに明らかな変化は認められなかった。Grade 3 以上のリンパ球数減少が認められた被験者の割合は，45 mg 併合群で 2.0%（14/717 例），プラセボ併合群で 0.8%（3/374 例）であった。Grade 4 のリンパ球数減少は，45 mg 併合群の 1 例に認められ，これはリンパ球数減少（PT）の有害事象として報告された。当該事象は，中等度，非重篤であり，治験薬は休薬されず，リンパ球数はベースライン値付近まで回復した。

PC IND 集団では，リンパ球減少症の発現割合は 45 mg 併合群で 2.5%（18/719 例），プラセボ併合群で 0.5%（2/378 例）であり，プラセボ併合群と比較して 45 mg 併合群の方が高かった。発現した事象のほとんどが軽度又は中等度であり，高度の事象は 45 mg 併合群で 3 例に認められ，プラセボ併合群では認められなかった。重篤な事象は，いずれの併合群でも認められなかった。投与中止に至った事象は，プラセボ併合群では認められず，45 mg 併合群の 2 例（リンパ球減少症［PT］）で発現し，このうち 1 例ではリンパ球減少症（PT）に併発した感染症が報告された。

PC IND 集団の日本人部分集団では，投与 8 週時のリンパ球数のベースラインからの平均変化量は，45 mg 併合群で–0.084 × 10^9/L，プラセボ併合群で–0.098 × 10^9/L であった。Grade 3 以上のリンパ球数減少が認められた被験者の割合は，45 mg 併合群で 4.3%（5/117 例）であり，プラセ

ボ併合群では認められなかった。Grade 4 のリンパ球数減少は，いずれの併合群でも認められなかった。

PC IND 集団の日本人部分集団では，リンパ球減少症の発現割合は 45 mg 併合群で 4.3%（5/117 例）であり，プラセボ併合群では認められなかった。45 mg 併合群で発現した事象は，リンパ球減少症（PT）（2.6%［3 例］），並びにリンパ球数減少（PT）及びリンパ球百分率減少（各 0.9%［1 例］）であった。重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった。高度の事象は，45 mg 併合群の 1 例で発現した（2.7.4.2.1.9.8 項）。

導入療法延長投与併合解析

EXT IND 集団（45 mg 併合群）では，リンパ球数の平均値の変化は，導入療法期と同じパターンが延長治療期にも継続して認められた。リンパ球数のベースラインからの平均変化量は，投与 8 週時で–0.045 × 10^9/L，投与 16 週時で–0.130 × 10^9/L であった。延長治療期には，Grade 3 以上のリンパ球数減少は認められなかった。

EXT IND 集団（45 mg 併合群）では，リンパ球減少症の延長治療期終了時までの発現割合は 3.1%（4/127 例）であった。重篤，高度及び投与中止に至った事象は認められなかった。リンパ球減少症の 100 人年あたりの発現件数は，導入療法期終了時までで 10.0 件/100 人年（発現件数：2 件），延長治療期終了時までで 10.2 件/100 人年（発現件数：4 件）であり，両期間で同様であった。

EXT IND 集団（45 mg 併合群）の日本人部分集団では，リンパ球数のベースラインからの平均変化量は，投与 8 週時で–0.121 × 10^9/L，投与 16 週時で–0.205 × 10^9/L であった。延長治療期には，Grade 3 以上のリンパ球数減少は認められなかった。

EXT IND 集団（45 mg 併合群）の日本人部分集団では，延長治療期にリンパ球減少症は発現しなかった（2.7.4.2.1.9.8 項）。

改善例維持療法併合解析

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，リンパ球数の平均値は，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で投与 28 週時までベースラインを挟んだ小幅な変動を繰り返し，その後は投与 52 週時までベースラインからの減少が認められた。Grade 3 以上のリンパ球数減少が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 1.6%（4/250 例），30 mg 併合群で 0.8%（2/250 例），プラセボ併合群で 0.8%（2/244 例）であった。Grade 4 のリンパ球数減少は認められなかった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，リンパ球減少症の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 4.9 件/100 人年，30 mg 併合群で 3.5 件/100 人年，プラセボ併合群で 3.9 件/100 人年であり，30 mg 併合群及びプラセボ併合群と比較して 15 mg 併合群の方が数値的に多かった。発現した事象のほとんどが軽度又は中等度であり，高度の事象は 15 mg 併合群で 2 件（1.1 件/100 人年）認められた。重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，リンパ球数の平均値の経時的変化について，Cohort 1 と同様の傾向が認められた。Grade 3 以上のリンパ球数減少が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 2.5%（7/285 例），30 mg 併合群で 1.7%（5/290 例）であり，30 mg 併合群と比較して 15 mg 併合群の方がやや高かった。Grade 4 のリンパ球数減少は認められなかった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で認められたリンパ球減少症の全般的なパターンは，上述の Cohort 1 と同様であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，投与 52 週時のリンパ球数のベースラインからの平均変化量は，15 mg 併合群で–0.564 × 10^9/L，30 mg 併合群で–0.230 × 10^9/L，プラセボ併合群で 0.046 × 10^9/L であった。Grade 3 以上のリンパ球数減少が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 2.2%（1/45 例），30 mg 併合群で 2.2%（1/45 例），プラセボ併合群で 0%であった。Grade 4 のリンパ球数減少は認められなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，リンパ球減少症の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 0 件/100 人年，30 mg 併合群で 5.4 件/100 人年，プラセボ併合群で 4.6 件/100 人年であった。発現した事象は，30 mg 併合群ではリンパ球数減少（PT）2 件，プラセボ併合群ではリンパ球減少症（PT）1 件であった。高度，重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，投与 52 週時のリンパ球数のベースラインからの平均変化量は，15 mg 併合群で–0.407 × 10^9/L，30 mg 併合群で–0.243 × 10^9/L であった。Grade 3 以上のリンパ球数減少が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 4.3%（2/46 例），30 mg 併合群で 3.7%（2/54 例）であった。Grade 4 のリンパ球数減少は認められなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，リンパ球減少症の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 0 件/100 人年，30 mg 併合群で 5.1 件/100 人年であった。上述の Cohort 1 で報告されていないリンパ球減少症は，30 mg 併合群ではリンパ球数減少（PT）1 件であり，当該事象は非重篤であり，高度ではなく，治験薬の投与中止に至らなかった（2.7.4.2.1.9.8 項）。

改善例維持療法併合解析（更新）

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，リンパ球数の平均値は，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で投与 20 週時まで小幅に変動し，その後は投与 52 週時までベースラインからの減少が認められた。Grade 3 以上のリンパ球数減少が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 1.6%（4/250 例），30 mg 併合群で 1.2%（3/250 例），プラセボ併合群で 0.8%（2/244 例）であった。Grade 4 のリンパ球数減少は認められなかった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，リンパ球減少症の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 4.5 件/100 人年，30 mg 併合群で 3.2 件/100 人年，プラセボ併合群で 3.7 件/100 人年であ

り，30 mg 併合群及びプラセボ併合群と比較して 15 mg 併合群の方が数値的に多かった。発現した事象のほとんどが軽度又は中等度であり，高度の事象は 15 mg 併合群で 2 件（1.0 件/100 人年）認められた。重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，リンパ球数の平均値の経時的変化について，Cohort 1 と同様の傾向が認められた。Grade 3 以上のリンパ球数減少が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 2.8%（8/285 例），30 mg 併合群で 2.1%（6/290 例）であり，30 mg 併合群と比較して 15 mg 併合群の方がやや高かった。Grade 4 のリンパ球数減少は認められなかった。
RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群で認められたリンパ球減少症の全般的なパターンは，上述の Cohort 1 と同様であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，投与 52 週時のリンパ球数のベースラインからの平均変化量は，15 mg 併合群で–0.385 × 10^9/L，30 mg 併合群で–0.330 × 10^9/L，プラセボ併合群で 0.025 × 10^9/L であった。Grade 3 以上のリンパ球数減少が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 2.2%（1/45 例），30 mg 併合群で 2.2%（1/45 例），プラセボ併合群で 0%であった。Grade 4 のリンパ球数減少は認められなかった。
RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，リンパ球減少症の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 0 件/100 人年，30 mg 併合群で 5.0 件/100 人年，プラセボ併合群で 4.3 件/100 人年であった。発現した事象は，30 mg 併合群ではリンパ球数減少（PT）2 件，プラセボ併合群ではリンパ球減少症（PT）1 件であった。高度，重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，投与 52 週時のリンパ球数のベースラインからの平均変化量は，15 mg 併合群で–0.291 × 10^9/L，30 mg 併合群で–0.381 × 10^9/L であった。Grade 3 以上のリンパ球数減少が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 4.3%（2/46 例），30 mg 併合群で 3.7%（2/54 例）であった。Grade 4 のリンパ球数減少は認められなかった。
RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，リンパ球減少症の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 0 件/100 人年，30 mg 併合群で 4.8 件/100 人年であった。上述の Cohort 1 で報告されていないリンパ球減少症は，30 mg 併合群ではリンパ球数減少（PT）2 件であり，これらの事象はいずれも非重篤であり，高度ではなく，治験薬の投与中止に至らなかった（2.7.4.2.1.9.8 項）。

リンパ球減少は，ウパダシチニブの添付文書にも記載されている。添付文書では，リンパ球数が 500/mm^3 未満になった場合には，ウパダシチニブの投与を中断するよう記載されている。全体として，UC を対象とした臨床試験では，ウパダシチニブの投与によるリンパ球数に対する臨床的に意味のある影響は認められなかった。しかしながら，UC を対象とした臨床開発プログ

ラムで得られたデータの評価に基づき，リンパ球減少症はウパダシチニブの副作用と考えられた。

2.5.5.2.5.9 クレアチンホスホキナーゼ増加

クレアチンホスホキナーゼの増加は，JAK 阻害剤で観察されている。

導入療法プラセボ対照併合解析

PC IND 集団では，投与 8 週時のクレアチンホスホキナーゼのベースラインからの平均変化量は，45 mg 併合群で 101.196 U/L，プラセボ併合群で–30.271 U/L であり，45 mg 併合群で増加が認められた。Grade 3 以上のクレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者の割合は，45 mg 併合群で 2.2%（16/716 例），プラセボ併合群で 0.3%（1/376 例）であり，プラセボ併合群と比較して 45 mg 併合群の方が高かった。Grade 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者の割合は，45 mg 併合群で 0.7%（5/716 例），プラセボ併合群で 0.3%（1/376 例）であり，いずれの併合群でも 1%未満であった。

PC IND 集団では，クレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合は 45 mg 併合群で 5.1%（37/719 例），プラセボ併合群で 1.3%（5/378 例）であり，プラセボ併合群と比較して 45 mg 併合群の方が高かった。発現した事象のほとんどが軽度又は中等度であり，高度の事象は 45 mg 併合群で 2 例，プラセボ併合群で 1 例に認められた。重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった。横紋筋融解症は認められなかった。

PC IND 集団の日本人部分集団では，投与 8 週時のクレアチンホスホキナーゼのベースラインからの平均変化量は，45 mg 併合群で 105.929 U/L，プラセボ併合群で 10.580 U/L であった。Grade 3 以上のクレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者の割合は，45 mg 併合群で 0.9%（1/ 116 例）であり，プラセボ併合群では認められなかった。Grade 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加は，いずれの併合群でも認められなかった。

PC IND 集団の日本人部分集団では，クレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合は 45 mg 併合群で 4.3%（5/117 例）であり，プラセボ併合群では認められなかった。45 mg 併合群で発現した事象（血中クレアチンホスホキナーゼ増加［PT］）は，非重篤であり，治験薬の投与中止に至らなかった。高度の事象は，45 mg 併合群の 1 例で発現した（2.7.4.2.1.9.9 項）。

導入療法延長投与併合解析

EXT IND 集団（45 mg 併合群）では，クレアチンホスホキナーゼのベースラインからの平均変化量は，投与 8 週時で 45.992 U/L，投与 16 週時で 86.140 U/L であり，投与 8 週時にベースラインからの増加が認められ，その後も延長治療期を通して増加が認められた。Grade 3 以上のク

レアチンホスホキナーゼ増加は 4 例に認められ，このうち延長治療期には，Grade 3 が 2 例に認められ，Grade 4 は認められなかった。

EXT IND 集団（45 mg 併合群）では，クレアチンホスホキナーゼ増加の延長治療期終了時までの発現割合は 10.2%（13/127 例）であった。高度の事象は，導入療法期で 1 例に発現し，延長治療期には発現しなかった。重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった。横紋筋融解症は認められなかった。クレアチンホスホキナーゼ増加の 100 人年あたりの発現件数は，導入療法期終了時までで 40.0 件/100 人年（発現件数：8 件），延長治療期終了時までで 40.9 件/100 人年（発現件数：16 件）であり，両期間で同様であった。

EXT IND 集団（45 mg 併合群）の日本人部分集団では，クレアチンホスホキナーゼのベースラインからの平均変化量は，投与 8 週時で 79.571 U/L，投与 16 週時で 159.357 U/L であった。延長治療期には，Grade 3 以上のクレアチンホスホキナーゼ増加は 1 例に認められ，Grade 4 は認められなかった。

EXT IND 集団（45 mg 併合群）の日本人部分集団では，クレアチンホスホキナーゼ増加の延長治療期終了時までの発現割合は 21.4%（3/14 例）であった。発現した事象（血中クレアチンホスホキナーゼ増加［PT］）は，いずれも非重篤であり，治験薬の投与中止に至らなかった。高度の事象は，導入療法期で 1 例に発現し，延長治療期には発現しなかった。クレアチンホスホキナーゼ増加の 100 人年あたりの発現件数は，導入療法期終了時までで 46.8 件/100 人年（発現件数：1 件），延長治療期終了時までで 69.7 件/100 人年（発現件数：3 件）であった（2.7.4.2.1.9.9 項）。

改善例維持療法併合解析

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，Grade 3 以上のクレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 4.0%（10/250 例），30 mg 併合群で 6.4%（16/251 例），プラセボ併合群で 1.2%（3/242 例）であり，プラセボ併合群と比較して 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群の方が用量依存的に高かった。Grade 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 1.2%（3/250 例），30 mg 併合群で 1.6%（4/251 例），プラセボ併合群で 0.4%（1/242 例）であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，クレアチンホスホキナーゼ増加の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 7.7 件/100 人年，30 mg 併合群で 11.1 件/100 人年，プラセボ併合群で 3.9 件/100 人年であり，プラセボ併合群と比較して 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群の方が用量依存的に高かった。重篤な事象は認められなかった。発現した事象のほとんどが軽度又は中等度であり，高度の事象は 30 mg 併合群で 1 件（0.5 件/100 人年）認められた。30 mg 併合群の 1 例は，投与中止に至った事象（血中クレアチンホスホキナーゼ増加［PT］）を発現した。RESP MAIN 集団では，横紋筋融解症は認められなかった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，クレアチンホスホキナーゼ増加について，上述の Cohort 1 と同様の傾向が認められた。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，投与 52 週時のクレアチンホスホキナーゼのベースラインからの平均変化量は，15 mg 併合群で 46.091 U/L，30 mg 併合群で 163.773 U/L，プラセボ併合群で 22.125 U/L であった。Grade 3 以上のクレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 4.4%（2/45 例），30 mg 併合群で 8.9%（4/45 例），プラセボ併合群で 0%であった。Grade 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 2.2%（1/45 例），30 mg 併合群で 2.2%（1/45 例），プラセボ併合群で 0%であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，クレアチンホスホキナーゼ増加の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 13.2 件/100 人年，30 mg 併合群で 21.6 件/100 人年，プラセボ併合群で 4.6 件/100 人年であった。発現した事象（血中クレアチンホスホキナーゼ増加［PT］［15 mg 併合群 5 件，30 mg 併合群 8 件，プラセボ併合群 1 件］）は，いずれも高度及び重篤な事象ではなかった。投与中止に至った事象は 30 mg 併合群で 1 件認められた。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，投与 52 週時のクレアチンホスホキナーゼのベースラインからの平均変化量は，15 mg 併合群で 65.852 U/L，30 mg 併合群で 186.875 U/L であった。Grade 3 以上のクレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 6.5%（3/46 例），30 mg 併合群で 7.4%（4/54 例）であった。Grade 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 4.3%（2/46 例），30 mg 併合群で 1.9%（1/54 例）であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，クレアチンホスホキナーゼ増加の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 11.5 件/100 人年，30 mg 併合群で 18.6 件/100 人年であった。上述の Cohort 1 で報告されていないクレアチンホスホキナーゼ増加（血中クレアチンホスホキナーゼ増加［PT］［15 mg 併合群 2 件，30 mg 併合群 3 件］）は，いずれも高度及び重篤な事象ではなく，治験薬の投与中止には至らなかった（2.7.4.2.1.9.9 項）。

改善例維持療法併合解析（更新）

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，Grade 3 以上のクレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 4.4%（11/250 例），30 mg 併合群で 6.8%（17/251 例），プラセボ併合群で 1.2%（3/242 例）であり，プラセボ併合群と比較して 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群の方が用量依存的に高かった。Grade 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 1.6%（4/250 例），30 mg 併合群で 1.6%（4/251 例），プラセボ併合群で 0.4%（1/242 例）であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，クレアチンホスホキナーゼ増加の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 8.0 件/100 人年，30 mg 併合群で 10.1 件/100 人年，プラセボ併合群で 3.7

件/100 人年であり，プラセボ併合群と比較して 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群の方が用量依存的に多かった。重篤な事象は認められなかった。発現した事象のほとんどが軽度又は中等度であり，高度の事象は 30 mg 併合群で 1 件（0.5 件/100 人年）認められた。30 mg 併合群の 1 例は，投与中止に至った事象（血中クレアチンホスホキナーゼ増加［PT］）を発現した。RESP MAIN 集団では，横紋筋融解症は認められなかった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，クレアチンホスホキナーゼ増加について，上述の Cohort 1 と同様の傾向が認められた。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，投与 52 週時のクレアチンホスホキナーゼのベースラインからの平均変化量は，15 mg 併合群で 62.529 U/L，30 mg 併合群で 195.714 U/L，プラセボ併合群で 16.615 U/L であった。Grade 3 以上のクレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 6.7%（3/45 例），30 mg 併合群で 8.9%（4/45 例），プラセボ併合群で 0%であった。Grade 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 4.4%（2/45 例），30 mg 併合群で 2.2%（1/45 例），プラセボ併合群で 0%であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，クレアチンホスホキナーゼ増加の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 12.1 件/100 人年，30 mg 併合群で 19.8 件/100 人年，プラセボ併合群で 4.3 件/100 人年であった。発現した事象（血中クレアチンホスホキナーゼ増加［PT］［15 mg 併合群 5 件，30 mg 併合群 8 件，プラセボ併合群 1 件］）は，いずれも高度及び重篤な事象ではなかった。投与中止に至った事象は 30 mg 併合群で 1 件認められた。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，投与 52 週時のクレアチンホスホキナーゼのベースラインからの平均変化量は，15 mg 併合群で 82.390 U/L，30 mg 併合群で 201.238 U/L であった。Grade 3 以上のクレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 8.7%（4/46 例），30 mg 併合群で 7.4%（4/54 例）であった。Grade 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 6.5%（3/46 例），30 mg 併合群で 1.9%（1/54 例）であった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，クレアチンホスホキナーゼ増加の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 8.5 件/100 人年，30 mg 併合群で 15.7 件/100 人年であった。上述の Cohort 1 で報告されていないクレアチンホスホキナーゼ増加（血中クレアチンホスホキナーゼ増加［PT］［15 mg 併合群 2 件，30 mg 併合群 5 件］）は，いずれも高度及び重篤な事象ではなく，治験薬の投与中止には至らなかった（2.7.4.2.1.9.9 項）。

なお，ALL $TRT_{[subj]}$集団において，横紋筋融解症は 2 件認められた。このうち 1 件（ウパダシチニブ 15 mg 投与中［日本人］）は，水泳によるものと判断され，ウパダシチニブの投与再開

後に再発しなかった。もう 1 件（ウパダシチニブ 30 mg 投与中）は，重篤で，治験薬との因果関係は「関連あり」と判断され，その他の臨床検査値異常及び腎機能不全の徴候/症状は報告されなかった（2.7.4.2.1.9.9 項）。

ALL $TRT_{[subj]}$集団（更新）において，申請時データカットオフ以降に新たに発現した横紋筋融解症は認められなかった（2.7.4.2.1.9.9 項）。

クレアチンホスホキナーゼ増加は，JAK 阻害剤のクラスエフェクトとして知られている。ウパダシチニブの添付文書にも記載されているが，臨床上の影響は極めて小さいと考えられる。UC を対象としたウパダシチニブ臨床開発プログラムにおけるクレアチンホスホキナーゼ増加の特徴（例えば，非重篤，治験薬の投与中止に至るものがほとんどない，関連する症状がない，重症度）は，ウパダシチニブで既知のものと同様であった。

2.5.5.2.5.10 腎機能障害

導入療法プラセボ対照併合解析

PC IND 集団では，投与 8 週時のクレアチニンのベースラインからの平均変化量は，45 mg 併合群で 4.6 µmol/L，プラセボ併合群で 0.8 µmol/L であり，プラセボ併合群と比較して 45 mg 併合群の方が増加した。Grade 2 のクレアチニン増加が認められた被験者の割合は，45 mg 併合群で 1.0%（7/717 例），プラセボ併合群で 1.1%（4/377 例）であり，両群で同様であった。Grade 3 以上のクレアチニン増加が認められた被験者の割合は，45 mg 併合群で 0.1%（1/717 例），プラセボ併合群では認められなかった。Grade 4 のクレアチニン増加はいずれの併合群でも認められなかった。

PC IND 集団では，腎機能障害は認められなかった。

PC IND 集団の日本人部分集団では，投与 8 週時のクレアチニンのベースラインからの平均変化量は，45 mg 併合群で 3.4 µmol/L，プラセボ併合群で 2.1 µmol/L であった。Grade 2 のクレアチニン増加が認められた被験者の割合は，45 mg 併合群で 1.7%（2/117 例）であり，プラセボ併合群では認められなかった。Grade 3 以上のクレアチニン増加はいずれの併合群でも認められなかった。

PC IND 集団の日本人部分集団では，腎機能障害は認められなかった（2.7.4.2.1.9.10 項）。

導入療法延長投与併合解析

EXT IND 集団（45 mg 併合群）では，クレアチニンのベースラインからの平均変化量は，投与 8 週時で 4.7 µmol/L，投与 16 週時で 5.9 µmol/L であり，投与 8 週時までベースラインからの増加が認められ，その後の 8 週は変動を繰り返した。Grade 3 以上のクレアチニン増加は認められなかった。

EXT IND 集団では，腎機能障害は認められなかった。

EXT IND 集団（45 mg 併合群）の日本人部分集団では，クレアチニンのベースラインからの平均変化量は，投与 8 週時で 5.1 µmol/L，投与 16 週時で 3.8 µmol/L であった。Grade 3 以上のクレアチニン増加は認められなかった。
EXT IND 集団の日本人部分集団では，腎機能障害は認められなかった（2.7.4.2.1.9.10 項）。

改善例維持療法併合解析

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，Grade 3 以上のクレアチニン増加は認められなかった。腎機能障害は，15 mg 併合群，30 mg 併合群及びプラセボ併合群で各 1 件認められた。重篤及び高度の事象は認められなかった。投与中止に至った事象は 15 mg 併合群で 1 件（腎機能障害［PT］）認められた。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，Grade 3 以上のクレアチニン増加は認められなかった。腎機能障害は，Cohort 1 で報告された事象以外は認められなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，投与 52 週時のクレアチニンのベースラインからの平均変化量は，15 mg 併合群で 5.6 µmol/L，30 mg 併合群で 7.7 µmol/L，プラセボ併合群で 4.4 µmol/L であった。Grade 2 のクレアチニン増加が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 2.2%（1/45 例），30 mg 併合群で 2.2%（1/45 例），プラセボ併合群で 0%であった。Grade 3 以上のクレアチニン増加は認められなかった。
RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，腎機能障害の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 0 件/100 人年，30 mg 併合群で 2.7 件/100 人年，プラセボ併合群で 0 件/100 人年であった。30 mg 併合群で発現した事象は，急性腎障害 1 件であった。高度，重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，投与 52 週時のクレアチニンのベースラインからの平均変化量は，15 mg 併合群で 5.2 µmol/L，30 mg 併合群で 7.8 µmol/L であった。Grade 2 のクレアチニン増加が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 4.3%（2/46 例），30 mg 併合群で 3.7%（2/54 例）であった。Grade 3 以上のクレアチニン増加は認められなかった。
RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，腎機能障害の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 0 件/100 人年，30 mg 併合群で 1.7 件/100 人年であった。腎機能障害は，Cohort 1 で報告された事象以外は認められなかった（2.7.4.2.1.9.10 項）。

改善例維持療法併合解析（更新）

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，Grade 3 以上のクレアチニン増加は認められなかった。腎機能障害は，15 mg 併合群，30 mg 併合群及びプラセボ併合群で各 1 件認められた。重篤及び高

度の事象は認められなかった。投与中止に至った事象は 15 mg 併合群で 1 件（腎機能障害［PT］）認められた。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，Grade 3 以上のクレアチニン増加が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 0%，30 mg 併合群で 0.3%（1/291 例）であった。上述の Cohort 1 で報告されていない腎機能障害は，30 mg 併合群で 1 件（急性腎障害）認められた。当該事象は重篤であり，高度及び投与中止に至った事象ではなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，投与 52 週時のクレアチニンのベースラインからの平均変化量は，15 mg 併合群で 4.5 µmol/L，30 mg 併合群で 6.9 µmol/L，プラセボ併合群で 1.4 µmol/L であった。Grade 2 のクレアチニン増加が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 2.2%（1/45 例），30 mg 併合群で 2.2%（1/45 例），プラセボ併合群で 0%であった。Grade 3 以上のクレアチニン増加は認められなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，腎機能障害の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 0 件/100 人年，30 mg 併合群で 2.5 件/100 人年，プラセボ併合群で 0 件/100 人年であった。30 mg 併合群で発現した事象は，急性腎障害 1 件であった。高度，重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，投与 52 週時のクレアチニンのベースラインからの平均変化量は，15 mg 併合群で 5.3 µmol/L，30 mg 併合群で 7.0 µmol/L であった。Grade 2 のクレアチニン増加が認められた被験者の割合は，15 mg 併合群で 4.3%（2/46 例），30 mg 併合群で 3.7%（2/54 例）であった。Grade 3 以上のクレアチニン増加は認められなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，腎機能障害の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 0 件/100 人年，30 mg 併合群で 1.2 件/100 人年であった。腎機能障害は，Cohort 1 で報告された事象以外は認められなかった（2.7.4.2.1.9.10 項）。

全体として，UC を対象とした臨床試験では，ウパダシチニブの投与によるクレアチニン値に対する臨床的に意味のある影響は認められなかった。重篤な腎機能障害は認められなかった。

2.5.5.2.5.11 消化管穿孔

ウパダシチニブはインターロイキン（IL）-6 のシグナル伝達経路に影響を及ぼすことから，消化管穿孔は特に注目すべき有害事象であり，重要な潜在的リスクである。

導入療法プラセボ対照併合解析

PC IND 集団では，消化管穿孔の発現割合はプラセボ併合群で 0.3%（1/378 例）であり，45 mg 併合群では認められなかった。このプラセボ併合群の 1 例は，大腸穿孔（PT）を発現した。当該事象は高度で重篤であり，治験薬の投与中止に至った。

PC IND 集団の日本人部分集団では，消化管穿孔は認められなかった（2.7.4.2.1.9.11 項）。

導入療法延長投与併合解析

EXT IND 集団では，消化管穿孔は認められなかった（2.7.4.2.1.9.11 項）。

改善例維持療法併合解析

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，消化管穿孔はプラセボ併合群の 1 例で 2 件（大腸穿孔及び腹部膿瘍が各 1 件）認められ，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群では認められなかった。プラセボ併合群で認められた事象は，腹部膿瘍が重篤，大腸穿孔が非重篤であり，いずれも高度で，治験薬の投与中止に至った。
RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，消化管穿孔は認められなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団では，消化管穿孔は認められなかった（2.7.4.2.1.9.11 項）。

改善例維持療法併合解析（更新）

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，消化管穿孔はプラセボ併合群の 1 例に 2 件（大腸穿孔及び腹部膿瘍が各 1 件）認められ，15 mg 併合群及び 30 mg 併合群では認められなかった。プラセボ併合群で認められた事象は，腹部膿瘍が重篤，大腸穿孔が非重篤であり，いずれも高度で，治験薬の投与中止に至った。
RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，消化管穿孔は認められなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団では，消化管穿孔は認められなかった（2.7.4.2.1.9.11 項）。

ALL TRT$_{[subj]}$集団において，上述以外でウパダシチニブ 15 mg を投与中の被験者 1 例（導入用量はウパダシチニブ 30 mg，長期継続投与試験［M14-533 試験］で発現）に，消化管穿孔が 1 件（大腸穿孔）認められた。当該事象は，高度で重篤であり，試験で規定されている大腸内視鏡検査の合併症として発現し，治験薬は休薬された（2.7.4.2.1.9.11 項）。
ALL TRT$_{[subj]}$集団（更新）において，申請時データカットオフ以降に新たに発現した消化管穿孔は，ウパダシチニブ 30 mg を投与中の被験者 1 例（導入用量はウパダシチニブ 45 mg［導入療

法期にプラセボ，延長治療期にウパダシチニブ 45 mg］，維持療法試験でウパダシチニブ 15 mg 投与後の長期継続投与試験［M14-533 試験，ウパダシチニブ 15 mg/30 mg を投与］で発現）に 1 件（腹部膿瘍）認められた。当該事象は，高度で重篤であり，治験薬の投与中止に至った（2.7.4.2.1.9.11 項）。

2.5.5.2.5.12 悪性腫瘍

非黒色腫皮膚癌（NMSC）を除く悪性腫瘍

導入療法プラセボ対照併合解析

PC IND 集団では，非黒色腫皮膚癌（以下「NMSC」）を除く悪性腫瘍は認められなかった（2.7.4.2.1.9.12.1 項）。

導入療法延長投与併合解析

EXT IND 集団では，NMSC を除く悪性腫瘍は認められなかった（2.7.4.2.1.9.12.1 項）。

改善例維持療法併合解析

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，NMSC を除く悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現被験者数は，15 mg 併合群で 0.5 例/100 人年（浸潤性乳癌 1 例），30 mg 併合群で 1.0 例/100 人年（結腸腺癌及び小細胞癌が各 1 例の計 2 例），プラセボ併合群で 0.8 例/100 人年（浸潤性乳癌 1 例）であった。いずれの事象も高度で，重篤であった。投与中止に至った事象は，15 mg 併合群の浸潤性乳癌，30 mg 併合群の小細胞癌，プラセボ併合群の浸潤性乳癌であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，NMSC を除く悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現被験者数は，15 mg 併合群で 0.3 例/100 人年（1 例），30 mg 併合群で 1.0 例/100 人年（3 例）であった。上述の Cohort 1 で報告されていない NMSC を除く悪性腫瘍は，30 mg 併合群の子宮頚部扁平上皮癌 1 例であり，当該事象は高度で，重篤であり，治験薬の投与中止に至った。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，NMSC を除く悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現被験者数は，30 mg 併合群で 2.7 例/100 人年（結腸腺癌 1 例）であり，15 mg 併合群及びプラセボ併合群では認められなかった。30 mg 併合群の 1 例で発現した結腸腺癌は，高度で，重篤であり，当該事象により治験薬は休薬された。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，NMSC を除く悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現被験者数は，30 mg 併合群で 1.7 例/100 人年（1 例）であり，15 mg 併合群では認められなかった。NMSC を除く悪性腫瘍は，上述の Cohort 1 で報告された事象以外は認められなかった（2.7.4.2.1.9.12.1 項）。

全ウパダシチニブ併合解析

ALL $TRT_{[subj]}$集団では，NMSC を除く悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現被験者数は，45 mg/15 mg 併合群で 0.4 例/100 人年（浸潤性乳癌及び精巣［純粋］セミノーマが各 1 例 1 件の

計 2 例），45 mg/30 mg 併合群で 0.9 例/100 人年（結腸腺癌，小細胞癌，子宮頚部扁平上皮癌及び精巣癌が各 1 例 1 件の計 4 例）であった。これら 2 つの併合群で認められたいずれの事象も，高度で，重篤であった。45 mg/30 mg 併合群の結腸腺癌を除き，いずれの事象も治験薬の投与中止に至った。45 mg/15 mg 併合群及び 45 mg/30 mg 併合群以外では，NMSC を除く悪性腫瘍は 7 例（45 mg/プラセボ併合群 2 例［浸潤性乳癌及び前立腺癌が各 1 例］，15–30 mg/プラセボ併合群 2 例［結腸腺癌及び喉頭扁平上皮癌が各 1 例］及び< 45 mg/≤ 30 mg 併合群 3 例［膵腺癌，悪性黒色腫及び扁平上皮癌が各 1 例］）に認められた。全ウパダシチニブ併合群の NMSC を除く悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現被験者数は，0.7 例/100 人年（12 例）であった。

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団では，NMSC を除く悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現被験者数は 45 mg/30 mg 併合群で 1.3 例/100 人年（結腸腺癌 1 例，上述の RESP MAIN 集団と同一被験者）であった。当該事象は，高度で，重篤であり，治験薬の投与中止には至らなかった。45 mg/15 mg 併合群及びその他の併合群では，NMSC を除く悪性腫瘍は認められなかった（2.7.4.2.1.9.12.1 項）。

<u>改善例維持療法併合解析（更新）</u>

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，NMSC を除く悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現被験者数は，15 mg 併合群で 0.5 例/100 人年（浸潤性乳癌 1 例），30 mg 併合群で 0.9 例/100 人年（結腸腺癌及び小細胞癌が各 1 例の計 2 例），プラセボ併合群で 0.7 例/100 人年（浸潤性乳癌 1 例）であった。いずれの事象も高度で，重篤であり，治験薬の投与中止に至った。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，NMSC を除く悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現被験者数は，15 mg 併合群で 0.2 例/100 人年（1 例），30 mg 併合群で 0.7 例/100 人年（3 例）であった。上述の Cohort 1 で報告されていない NMSC を除く悪性腫瘍は，30 mg 併合群の子宮頚部扁平上皮癌 1 例であり，当該事象は高度で，重篤であり，治験薬の投与中止に至った。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，NMSC を除く悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現被験者数は，30 mg 併合群で 2.5 例/100 人年（結腸腺癌 1 例）であり，15 mg 併合群及びプラセボ併合群では認められなかった。30 mg 併合群の 1 例で発現した結腸腺癌は，高度で，重篤であり，治験薬の投与中止に至った。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，NMSC を除く悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現被験者数は，30 mg 併合群で 1.2 例/100 人年（1 例）であり，15 mg 併合群では認められなかった。NMSC を除く悪性腫瘍は，上述の Cohort 1 で報告された事象以外は認められなかった（2.7.4.2.1.9.12.1 項）。

<u>全ウパダシチニブ併合解析（更新）</u>

ALL TRT[subj]集団では，NMSC を除く悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現被験者数は，45 mg/15 mg 併合群で 0.3 例/100 人年（浸潤性乳癌及び精巣［純粋］セミノーマが各 1 例 1 件の

計 2 例），45 mg/30 mg 併合群で 0.7 例/100 人年（結腸腺癌，小細胞癌，子宮頚部扁平上皮癌及び精巣癌が各 1 例 1 件の計 4 例）であった。これら 2 つの併合群で認められたいずれの事象も，高度で，重篤であり，治験薬の投与中止に至った。45 mg/15 mg 併合群及び 45 mg/30 mg 併合群以外では，NMSC を除く悪性腫瘍は 9 例（45 mg/プラセボ併合群 3 例［血管肉腫，浸潤性乳癌及び前立腺癌が各 1 例 1 件］，15–30 mg/プラセボ併合群 2 例［結腸腺癌及び喉頭扁平上皮癌が各 1 例 1 件］及び< 45 mg/≤ 30 mg 併合群 4 例［膵腺癌，乳癌及び悪性黒色腫が各 1 例 1 件，並びに扁平上皮癌及び舌扁平上皮癌が 1 例に各 1 件］）に認められた。全ウパダシチニブ併合群の NMSC を除く悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現被験者数は，0.6 例/100 人年（14 例）であった。

ALL $TRT_{[subj]}$集団の日本人部分集団では，NMSC を除く悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現被験者数は 45 mg/30 mg 併合群で 1.0 例/100 人年（結腸腺癌 1 例，上述の RESP MAIN 集団と同一被験者）であった。当該事象は，高度で，重篤であり，治験薬の投与中止に至った。45 mg/15 mg 併合群及びその他の併合群では，NMSC を除く悪性腫瘍は認められなかった（2.7.4.2.1.9.12.1 項）。

認められた腫瘍の種類に一定のパターンは認められなかった。2 事象（結腸腺癌及び悪性黒色腫）の発現までの期間は，ウパダシチニブの投与開始から 6 ヵ月以内であり，ウパダシチニブとこれらの事象の時間的合理性は示唆されなかった。NMSC を除く悪性腫瘍を発現したすべての被験者が，関連するリスク因子を 1 つ以上有していた。< 45 mg/≤ 30 mg 併合群の 1 例は，膵腺癌により死亡した。申請時データカットオフ以降に新たに報告された 45 mg/プラセボ併合群の 1 例が，血管肉腫（ウパダシチニブ 30 mg 投与中の長期継続投与試験の投与 625 日目に発現）により死亡した（2.5.5.2.3.1 項）。

なお，1 例（15–30 mg/プラセボ併合群，M14-533 試験）は，長期継続投与期のウパダシチニブ 30 mg 投与中に，NMSC を除く悪性腫瘍 1 件（投与 1163 日目に結腸腺癌）に加えて，NMSC を 2 件（投与 832 日目及び 984 日目に基底細胞癌）発現した。更に，別の 1 例（< 45 mg/≤ 30 mg 併合群，M14-533 試験）は，導入用量がウパダシチニブ 30 mg であり，長期継続投与期のウパダシチニブ 15 mg 投与中の投与 607 日目に扁平上皮癌（NMSC を除く悪性腫瘍に分類）を発現し，長期継続投与期にウパダシチニブ 30 mg へ増量後の投与 1129 日目に皮膚有棘細胞癌（NMSC に分類）を発現した。申請時データベースロック後のメディカルレビューに基づき，ウパダシチニブ 15 mg 投与中に発現した扁平上皮癌は，皮膚に発症していたことが確認されており，NMSC に分類されるべきであった。この被験者は，申請時データカットオフ以降に新たに投与 1225 日目に皮膚有棘細胞癌（NMSC に分類），投与 1247 日目に舌扁平上皮癌（NMSC を除く悪性腫瘍に分類）を発現した（2.7.4.2.1.9.12.1 項及び 2.7.4.2.1.9.12.2 項）。

NMSC を除く悪性腫瘍について，Cox 回帰モデルによる探索解析の結果，併合群間差，及び併合群とベースライン予測因子の交互作用は有意ではなかった（2.7.4.2.1.9.12.3 項）。

非黒色腫皮膚癌（NMSC）

導入療法プラセボ対照併合解析

PC IND 集団では，NMSC は認められなかった（2.7.4.2.1.9.12.2 項）。

導入療法延長投与併合解析

EXT IND 集団では，NMSC は認められなかった（2.7.4.2.1.9.12.2 項）。

改善例維持療法併合解析

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，NMSC の 100 人年あたりの発現被験者数は，30 mg 併合群で 1.5 例/100 人年（基底細胞癌 3 例［3 件］）であり，15 mg 併合群及びプラセボ併合群では認められなかった。高度，重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，NMSC の 100 人年あたりの発現被験者数は，30 mg 併合群で 1.7 例/100 人年（5 例）であり，15 mg 併合群では認められなかった。上述の Cohort 1 で報告されていない NMSC は，基底細胞癌 1 例（2 件）及びボーエン病 1 例（1 件）であった。重篤な事象は，基底細胞癌 1 例（2 件）であった。高度及び投与中止に至った事象は認められなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団では，NMSC は認められなかった（2.7.4.2.1.9.12.2 項）。

全ウパダシチニブ併合解析

ALL $TRT_{[subj]}$集団では，NMSC の 100 人年あたりの発現被験者数は，45 mg/30 mg 併合群で 1.1 例/100 人年（基底細胞癌 4 例［5 件］，ボーエン病 1 例［1 件］の計 5 例［6 件］）であり，45 mg/15 mg 併合群では認められなかった。重篤な事象は，45 mg/30 mg 併合群の基底細胞癌（1 例［2 件］）であった。高度及び投与中止に至った事象は，いずれの併合群でも認められなかった。45 mg/15 mg 併合群及び 45 mg/30 mg 併合群以外では，NMSC は 6 例（45 mg/プラセボ併合群 2 例［2 件］，15–30 mg/プラセボ併合群 2 例［3 件］及び< 45 mg/≤ 30 mg 併合群 2 例［2 件］）に認められた。全ウパダシチニブ併合群の NMSC の 100 人年あたりの発現被験者数は，0.6 例/100 人年（11 例［13 件］）であった。

ALL $TRT_{[subj]}$集団の日本人部分集団では，NMSC は認められなかった（2.7.4.2.1.9.12.2 項）。

改善例維持療法併合解析（更新）

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，NMSC の 100 人年あたりの発現被験者数は，30 mg 併合群で 1.4 例/100 人年（基底細胞癌 3 例［3 件］）であり，15 mg 併合群及びプラセボ併合群では認められなかった。高度，重篤及び投与中止に至った事象は認められなかった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，NMSC の 100 人年あたりの発現被験者数は，30 mg 併合群で 1.4 例/100 人年（6 例［9 件］）であり，15 mg 併合群では認められなかった。上述の Cohort 1 で報告されていない NMSC は，基底細胞癌 3 例（4 件），並びにボーエン病及び皮膚有

棘細胞癌 1 例（同一被験者に各 1 件）であった。重篤な事象は，基底細胞癌 1 例（2 件）であった。高度及び投与中止に至った事象は認められなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団では，NMSC は認められなかった（2.7.4.2.1.9.12.2 項）。

全ウパダシチニブ併合解析（更新）

ALL TRT[subj]集団では，NMSC の 100 人年あたりの発現被験者数は，45 mg/30 mg 併合群で 1.0 例/100 人年（基底細胞癌 5 例［7 件］，ボーエン病及び皮膚有棘細胞癌が 1 例［各 1 件］の計 6 例［9 件］）であり，45 mg/15 mg 併合群では認められなかった。重篤な事象は，45 mg/30 mg 併合群の基底細胞癌（1 例［2 件］）であった。高度及び投与中止に至った事象は，45 mg/15 mg 併合群及び 45 mg/30 mg 併合群のいずれでも認められなかった。45 mg/15 mg 併合群及び 45 mg/30 mg 併合群以外では，NMSC は 9 例（45 mg/プラセボ併合群 3 例［3 件］，15–30 mg/プラセボ併合群 3 例［4 件］及び< 45 mg/≤ 30 mg 併合群 3［4 件］）に認められた。全ウパダシチニブ併合群の NMSC の 100 人年あたりの発現被験者数は，0.6 例/100 人年（15 例［20 件］）であった。

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団では，NMSC は認められなかった（2.7.4.2.1.9.12.2 項）。

NMSC のほとんどは基底細胞癌であった。NMSC の多くは非重篤であり，半数をやや超える事象の治験薬との因果関係は，治験責任医師により「関連なし」と判断された。13 件の NMSC のうち，4 事象（基底細胞癌 4 件）の発現までの期間は，ウパダシチニブの投与開始から 1 年未満であり，ウパダシチニブとこれらの事象の時間的合理性は示唆されなかった。NMSC を発現したすべての被験者が，関連するリスク因子（例：喫煙歴）を 1 つ以上有していた。更新データも申請時データと同様の結果であった。

リンパ腫

UC 患者を対象としたウパダシチニブの第 IIb 相及び第 III 相試験では，リンパ腫は認められなかった（2.7.4.2.1.9.12.3 項）。また，申請時データカットオフ以降に新たに発現したリンパ腫は認められなかった。

NMSC を含む悪性腫瘍について，Cox 回帰モデルによる探索解析を実施した（申請時データ）。ALL TRT 集団（すべての被験者）では，プラセボ併合群で事象の発現件数が 0 件であったため，ハザード比を推定するための対照併合群としてプラセボ併合群を用いることができず，45 mg/プラセボ併合群を対照併合群として用いた。併合群とベースラインの副腎皮質ステロイドの使用との交互作用の可能性を探索的に検討したが，複数の併合群で発現件数が 0 件であったため交互作用の検定を実施できなかった。併合群の結果から，事象を発現した計 22 例のうち 5

例（22.7%）は，45 mg/30 mg 併合群でベースラインの副腎皮質ステロイドの使用が 30 mg/日以上の部分集団である 23 例（1.7%）に含まれる被験者であった（2.7.4.2.1.9.12.3 項）。

悪性腫瘍は重要な潜在的リスクであり，ウパダシチニブの添付文書にも記載されている。

当該時点（申請時）までの他の臨床試験で，ウパダシチニブによる治療で NMSC を除く悪性腫瘍のリスク増加は観察されていない。UC を対象とした臨床開発プログラムで維持用量としてウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg を投与された被験者では，NMSC を除く悪性腫瘍の発現件数が少なく，因果関係について確定的な結論を導くことができていない。更に，少ない発現件数に基づいて算出した NMSC を除く悪性腫瘍の年齢及び性別で調整した標準化罹患比（以下「SIR」）は 1.33（95%信頼区間［以下「CI」］：0.71–2.28）であり，ウパダシチニブを投与したときの悪性腫瘍のリスクは，一般集団で予測されるリスクと比較して UC 患者で高くないことが示唆された（申請時データ）。NMSC は維持用量としてウパダシチニブ 15 mg を投与された被験者と比較して 30 mg を投与された被験者の方が多く認められ，65 歳以上の被験者の NMSC の発現はウパダシチニブ 30 mg の投与中に偏っており，更新データも申請時データと同様の結果であった。

悪性腫瘍は発現までの期間が長く，免疫調節薬の投与により悪性腫瘍が発現しやすくなる可能性がある。NMSC は一般集団でよく認められる。年齢及び肌質は，NMSC の発症に影響を及ぼすリスク因子である。UC 患者を対象としたウパダシチニブ臨床試験への参加前に UC の治療で使用された他の免疫抑制剤が，NMSC を含む悪性腫瘍とウパダシチニブ曝露との因果関係評価の交絡となっている。

2.5.5.2.5.13 主要心血管事象（MACE）及びその他の心血管事象

すべての心血管事象を，主要心血管事象（以下「MACE」）（心血管事象による死亡，非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中と定義），死亡（原因未特定/不明），又はその他の心血管事象（心血管手術，入院を必要とする不安定狭心症，心不全のための入院治療，及び一過性脳虚血発作）のカテゴリーに基づき要約した。

導入療法プラセボ対照併合解析

PC IND 集団では，MACE は認められなかった（2.7.4.2.1.9.13.1 項）。

PC IND 集団では，その他の心血管事象は認められなかった（2.7.4.2.1.9.13.2 項）。

導入療法延長投与併合解析

EXT IND 集団では，MACE は認められなかった（2.7.4.2.1.9.13.1 項）。

EXT IND 集団では，その他の心血管事象は認められなかった（2.7.4.2.1.9.13.2 項）。

改善例維持療法併合解析

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，MACE は 2 例に認められ，MACE の 100 人年あたりの発現被験者数は，30 mg 併合群で 0.5 例/100 人年（非致死性脳卒中 1 例 1 件），プラセボ併合群で 0.8 例/100 人年（非致死性心筋梗塞 1 例 1 件）であり，15 mg 併合群では認められなかった。発現した事象は，いずれも高度で，重篤であり，治験薬との因果関係は治験責任医師により「関連なし」と判断され，このうちプラセボ併合群で発現した事象は治験薬の投与中止に至った。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，MACE の 100 人年あたりの発現被験者数は，30 mg 併合群で 0.7 例/100 人年（2 例）であり，15 mg 併合群では認められなかった。上述の Cohort 1 で報告されていない MACE は，30 mg 併合群の非致死性脳卒中 1 例 1 件であった。当該事象は，高度で，重篤であり，治験薬との因果関係は治験責任医師により「関連なし」と判断され，治験薬の投与中止には至らなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，MACE の 100 人年あたりの発現被験者数は，30 mg 併合群で 2.8 例/100 人年（非致死性脳卒中 1 例）であり，15 mg 併合群及びプラセボ併合群では認められなかった。30 mg 併合群で発現した事象は，高度で，重篤であり，治験薬との因果関係は治験責任医師により「関連なし」と判断され，治験薬の投与中止には至らなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，MACE の 100 人年あたりの発現被験者数は，30 mg 併合群で 1.7 例/100 人年（非致死性脳卒中 1 例）であり，15 mg 併合群では認められなかった。上述の Cohort 1 で報告された MACE 以外は認められなかった（2.7.4.2.1.9.13.1 項）。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 並びに Cohort 1 及び 3 の 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群では，その他の心血管事象は認められなかった（2.7.4.2.1.9.13.2 項）。

全ウパダシチニブ併合解析

ALL $TRT_{[subj]}$集団では，MACE の 100 人年あたりの発現被験者数は，45 mg/30 mg 併合群で 0.7 例/100 人年（非致死性脳卒中 3 例 3 件）であり，45 mg/15 mg 併合群では認められなかった。発現した事象は，いずれも重篤であった。高度の事象の発現被験者数は，45 mg/30 mg 併合群で 2 例（非致死性脳卒中）であった。投与中止に至った事象の発現被験者数は，45 mg/30 mg 併合群で 1 例（非致死性脳卒中）であった。なお，事前に規定したデータの分類手法に従い，長期継続投与期のウパダシチニブ 15 mg 投与中の 1 例に発現した MACE（非致死性脳卒中 1 件）は 45 mg/30 mg 併合群として集計された。全ウパダシチニブ併合群の MACE の 100 人年あたりの発

現被験者数は 0.2 例/100 人年（4 例）であった。MACE を発現した被験者は，いずれも既知の心血管リスク因子を 1 つ以上有していた。

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団では，MACE の 100 人年あたりの発現被験者数は，45 mg/30 mg 併合群で 1.3 例/100 人年（非致死性脳卒中 1 例，上述の RESP MAIN 集団と同一被験者）であった。45 mg/30 mg 併合群で発現した MACE は，高度で，重篤であり，治験薬の投与中止には至らなかった。45 mg/15 mg 併合群及びその他の併合群では，MACE は認められなかった。全ウパダシチニブ併合群の MACE の 100 人年あたりの発現被験者数は 0.4 例/100 人年であった（2.7.4.2.1.9.13.1 項）。

ALL TRT[subj]集団では，その他の心血管事象は 15–30 mg/プラセボ併合群で 1 例 2 件（心血管手術及び入院を必要とする不安定狭心症），< 45 mg/≤ 30 mg 併合群で 1 例（心血管手術），45 mg/プラセボ併合群で 1 例（心不全のための入院治療）に発現した。

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団では，その他の心血管事象は認められなかった（2.7.4.2.1.9.13.2 項）。

改善例維持療法併合解析（更新）

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，MACE は 2 例に認められ，MACE の 100 人年あたりの発現被験者数は，30 mg 併合群で 0.5 例/100 人年（非致死性脳卒中 1 例 1 件），プラセボ併合群で 0.7 例/100 人年（非致死性心筋梗塞 1 例 1 件）であり，15 mg 併合群では認められなかった。発現した事象は，いずれも高度で，重篤であり，治験薬との因果関係は治験責任医師により「関連なし」と判断され，このうちプラセボ併合群で発現した事象は治験薬の投与中止に至った。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，MACE の 100 人年あたりの発現被験者数は，30 mg 併合群で 0.5 例/100 人年（2 例）であり，15 mg 併合群では認められなかった。上述の Cohort 1 で報告されていない MACE は，30 mg 併合群の非致死性脳卒中 1 例 1 件であった。当該事象は，高度で，重篤であり，治験薬との因果関係は治験責任医師により「関連なし」と判断され，治験薬の投与中止には至らなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 では，MACE の 100 人年あたりの発現被験者数は，30 mg 併合群で 2.5 例/100 人年（非致死性脳卒中 1 例 1 件）であり，15 mg 併合群及びプラセボ併合群では認められなかった。30 mg 併合群で発現した事象は，高度で，重篤であり，治験薬との因果関係は治験責任医師により「関連なし」と判断され，治験薬の投与中止には至らなかった。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団の Cohort 1 及び 3 では，MACE の 100 人年あたりの発現被験者数は，30 mg 併合群で 1.2 例/100 人年（非致死性脳卒中 1 例 1 件）であり，15 mg 併合群で

は認められなかった。上述の Cohort 1 で報告された MACE 以外は認められなかった（2.7.4.2.1.9.13.1 項）。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 並びに Cohort 1 及び 3 の 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群では，その他の心血管事象は認められなかった（2.7.4.2.1.9.13.2 項）。

全ウパダシチニブ併合解析（更新）

ALL TRT[subj]集団では，MACE の 100 人年あたりの発現被験者数は，45 mg/15 mg 併合群で 0.2 例/100 人年（非致死性心筋梗塞 1 例 1 件），45 mg/30 mg 併合群で 0.5 例/100 人年（非致死性脳卒中 3 例 3 件）であった。発現した事象は，いずれも重篤であった。高度の事象の発現被験者数は，45 mg/15 mg 併合群で 1 例（非致死性心筋梗塞）及び 45 mg/30 mg 併合群で 2 例（非致死性脳卒中）であった。投与中止に至った事象の発現被験者数は，45 mg/15 mg 併合群で 1 例（非致死性心筋梗塞）及び 45 mg/30 mg 併合群で 1 例（非致死性脳卒中）であった。全ウパダシチニブ併合群の MACE の 100 人年あたりの発現被験者数は 0.2 例/100 人年（5 例）であった。

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団では，MACE の 100 人年あたりの発現被験者数は，45 mg/30 mg 併合群で 1.0 例/100 人年（非致死性脳卒中 1 例，上述の RESP MAIN 集団と同一被験者）であった。45 mg/30 mg 併合群で発現した MACE は，高度で，重篤であり，治験薬の投与中止には至らなかった。45 mg/15 mg 併合群及びその他の併合群では，MACE は認められなかった。全ウパダシチニブ併合群の MACE の 100 人年あたりの発現被験者数は 0.3 例/100 人年であった（2.7.4.2.1.9.13.1 項）。

ALL TRT[subj]集団では，その他の心血管事象は 15–30 mg/プラセボ併合群で 1 例 2 件（心血管手術 1 件，入院を必要とする不安定狭心症 1 件），< 45 mg/≤ 30 mg 併合群で 1 例（心血管手術），45 mg/プラセボ併合群で 1 例（心不全のための入院治療）に発現した。

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団では，その他の心血管事象は認められなかった（2.7.4.2.1.9.13.2 項）。

JAK 阻害剤が MACE の潜在的リスクであること，炎症性疾患では心血管系疾患のリスクが高いこと，また，ウパダシチニブの投与で低比重リポ蛋白コレステロール（以下「LDL-C」）の増加が認められたことから，MACE はウパダシチニブの重要な潜在的リスクである。

2.5.5.2.5.14 血栓症

導入療法プラセボ対照併合解析

PC IND 集団では，静脈血栓塞栓症の発現割合は 45 mg 併合群で 0.1%（1/719 例），プラセボ併合群で 0.3%（1/378 例）であった。これら 2 例は，いずれも非致死性の深部静脈血栓症と肺塞栓症の併発であった。発現した事象はいずれも重篤であった（45 mg 併合群：肺塞栓症［PT］及び深部静脈血栓症［PT］，プラセボ併合群：骨盤静脈血栓症［PT］及び肺塞栓症［PT］）。このうち，プラセボ併合群で発現した事象は，治験薬の投与中止に至った。

PC IND 集団の日本人部分集団では，静脈血栓塞栓症は認められなかった（2.7.4.2.1.9.14 項）。

導入療法延長投与併合解析

EXT IND 集団では，静脈血栓塞栓症は認められなかった（2.7.4.2.1.9.14 項）。

改善例維持療法併合解析

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，静脈血栓塞栓症の 100 人年あたりの発現被験者数は，15 mg 併合群で 1.1 例/100 人年（非致死性の肺塞栓症 2 例），30 mg 併合群で 1.0 例/100 人年（非致死性の深部静脈血栓症 2 例）であり，両群で同様であった。プラセボ併合群では静脈血栓塞栓症は認められなかった。15 mg 併合群の肺塞栓症 2 例は，いずれも重篤であり，治験薬の投与中止に至らず，このうち 1 例は高度であった。15 mg 併合群の 1 例は，症状及び徴候がなく，結腸切除前の画像検査で事象が偶然発見され，治験薬との因果関係は治験責任医師により「関連なし」と判断された。30 mg 併合群の深部静脈血栓症の 2 例は，いずれも非重篤であり，高度ではなく，治験薬との因果関係は治験責任医師により「関連なし」と判断された。このうち 1 例は治験薬の投与中止に至った。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，上述の Cohort 1 で報告されていない静脈血栓塞栓症は，15 mg 併合群の非致死性の深部静脈血栓症 1 例であった。当該事象は，高度で，重篤であり，治験薬の投与中止に至った。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団では，静脈血栓塞栓症は認められなかった（2.7.4.2.1.9.14 項）。

全ウパダシチニブ併合解析

ALL $TRT_{[subj]}$集団では，静脈血栓塞栓症の 100 人年あたりの発現被験者数は，45 mg/15 mg 併合群で 0.6 例/100 人年（非致死性の肺塞栓症 2 例，非致死性の深部静脈血栓症 1 例の計 3 例），45 mg/30 mg 併合群で 0.5 例/100 人年（非致死性の深部静脈血栓症 2 例）であり，両群で同様であった。これらのうち，高度の事象は，45 mg/15 mg 併合群で 2 例（非致死性の肺塞栓症及び非

致死性の深部静脈血栓症の各 1 例）発現した。重篤な事象は，45 mg/15 mg 併合群で 3 例（非致死性の肺塞栓症 2 例及び非致死性の深部静脈血栓症 1 例）発現し，45 mg/30 mg 併合群では認められなかった。投与中止に至った事象は，45 mg/15 mg 併合群及び 45 mg/30 mg 併合群で各 1 例（いずれも非致死性の深部静脈血栓症）発現した。静脈血栓塞栓症の 100 人年あたりの発現被験者数は，全ウパダシチニブ併合群で 0.6 例/100 人年であった。

静脈血栓塞栓症の多くは，重篤であった。静脈血栓塞栓症を発現した被験者は，いずれも血栓症に関連するリスク因子（深部静脈血栓症，肺塞栓症，ホルモン補充療法，肥満，COVID-19 感染又は臥床状態の既往歴など）を 1 つ以上有していた。

ALL $TRT_{[subj]}$集団の日本人部分集団では，静脈血栓塞栓症は認められなかった（2.7.4.2.1.9.14 項）。

ISS での申請時データカットオフ日までに，ウパダシチニブを投与中の被験者にその他の静脈血栓症及び動脈血栓塞栓症は認められなかった（2.7.4.2.1.9.14 項）。

改善例維持療法併合解析（更新）

RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，静脈血栓塞栓症の 100 人年あたりの発現被験者数は，15 mg 併合群で 1.0 例/100 人年（非致死性の肺塞栓症 2 例），30 mg 併合群で 0.9 例/100 人年（非致死性の深部静脈血栓症 2 例）であり，両群で同様であった。プラセボ併合群では静脈血栓塞栓症は認められなかった。15 mg 併合群の肺塞栓症 2 例は，いずれも重篤であり，治験薬の投与中止に至らず，このうち 1 例は高度であった。15 mg 併合群の 1 例は，症状及び徴候がなく，結腸切除前の画像検査で事象が偶然発見され，治験薬との因果関係は治験責任医師により「関連なし」と判断された。30 mg 併合群の深部静脈血栓症の 2 例は，いずれも非重篤であり，高度ではなく，治験薬との因果関係は治験責任医師により「関連なし」と判断された。このうち 1 例は治験薬の投与中止に至った。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，上述の Cohort 1 で報告されていない静脈血栓塞栓症は，15 mg 併合群の非致死性の深部静脈血栓症 1 例及び非致死性の肺塞栓症 1 例，並びに 30 mg 併合群の非致死性の肺塞栓症 1 例であった。これらの事象はいずれも高度で，重篤であった。15 mg 併合群の非致死性の深部静脈血栓症及び 30 mg 併合群の非致死性の肺塞栓症の各 1 例は，治験薬の投与中止に至った。

RESP MAIN 集団の日本人部分集団では，静脈血栓塞栓症は認められなかった（2.7.4.2.1.9.14 項）。

全ウパダシチニブ併合解析（更新）

ALL TRT[subj]集団では，静脈血栓塞栓症の 100 人年あたりの発現被験者数は，45 mg/15 mg 併合群で 0.6 例/100 人年（非致死性の肺塞栓症 3 例，非致死性の深部静脈血栓症 1 例の計 4 例），45 mg/30 mg 併合群で 0.5 例/100 人年（非致死性の深部静脈血栓症 2 例，非致死性の肺塞栓症 1 例の計 3 例）であり，両群で同様であった。これらのうち，高度の事象は，45 mg/15 mg 併合群で 3 例（非致死性の肺塞栓症 2 例及び非致死性の深部静脈血栓症 1 例）及び 45 mg/30 mg 併合群で 1 例（非致死性の肺塞栓症）発現した。重篤な事象は，45 mg/15 mg 併合群で 4 例（非致死性の肺塞栓症 3 例及び非致死性の深部静脈血栓症 1 例）及び 45 mg/30 mg 併合群で 1 例（非致死性の肺塞栓症）発現した。投与中止に至った事象は，45 mg/15 mg 併合群で 1 例（非致死性の深部静脈血栓症）及び 45 mg/30 mg 併合群で 2 例（非致死性の深部静脈血栓症及び非致死性の肺塞栓症が各 1 例）発現した。静脈血栓塞栓症の 100 人年あたりの発現被験者数は，全ウパダシチニブ併合群で 0.6 例/100 人年であった。

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団では，非致死性の深部静脈血栓症が 15–30 mg/プラセボ併合群（ウパダシチニブ 15 mg を投与中に発現）で 1 例に認められた。45 mg/15 mg 併合群及び 45 mg/30 mg 併合群及びその他の併合群では，静脈血栓塞栓症は認められなかった（2.7.4.2.1.9.14 項）。

ALL TRT[subj]集団では，ウパダシチニブを投与中の被験者にその他の静脈血栓症は認められなかった。動脈血栓塞栓症は，45 mg/30 mg 併合群で末梢動脈閉塞性疾患が 1 件認められた。当該事象は，中等度，非重篤で，治験薬の投与中止には至らなかった。

ALL TRT[subj]集団の日本人部分集団では，その他の静脈血栓症及び動脈血栓塞栓症は認められなかった（2.7.4.2.1.9.14 項）。

静脈血栓塞栓症は，ウパダシチニブの添付文書にも記載されている。炎症性疾患では血栓症のリスクが高く，他の JAK 阻害剤でも懸念されていることから，静脈血栓塞栓症はウパダシチニブの重要な潜在的リスクである。

2.5.5.2.6 その他の注目すべき安全性評価項目

2.5.5.2.6.1 脂質

関節リウマチを対象とした臨床開発プログラムで既に報告されているように，UC 患者におけるウパダシチニブの投与に伴い脂質パラメータ（総コレステロール，LDL-C 及び高比重リポ蛋白コレステロール［以下「HDL-C」］）のベースラインからの増加が認められた（2.7.4.3.2.1 項）。LDL-C 及び HDL-C は共に増加したが，動脈硬化指数（総コレステロール/HDL-C 比及び LDL-C/HDL-C 比で評価）は増加しなかった。ウパダシチニブが投与された患者における脂質パ

ラメータの増加が心血管イベントの罹患率及び死亡率に与える影響については，明らかではない。

日本人部分集団の脂質パラメータの変化は，全体集団とおおむね同様であった。

ウパダシチニブの添付文書では，ウパダシチニブ投与開始後は定期的に脂質検査値を確認するよう記載されている。

関節リウマチを対象とした臨床開発プログラムと同様に，導入療法のウパダシチニブ 45 mg 投与，並びに維持療法のウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg 投与により，総コレステロール，HDL-C 及び LDL-C の平均値にベースラインからの増加が認められた。ただし，これらの脂質パラメータの増加は，維持療法のウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg 投与で用量依存的ではなかった。総コレステロール/HDL-C 比及び LDL-C/HDL-C 比は，ウパダシチニブの投与により変化しなかった。更新データも，申請時データと同様の結果であった（2.7.4.3.2.1 項）。

2.5.5.2.6.2 有害事象の部分集団解析

有害事象の概要，特に注目すべき有害事象の概要及び全有害事象について，PC IND 集団，RESP MAIN 集団及び ALL $TRT_{[subj]}$集団を用いて，内因性要因（性別，年齢，人種，地域，体容量指数［BMI］及びスクリーニング時の推算糸球体濾過率［eGFR］）及び外因性要因（Bio-IR の状態，生物学的製剤の前治療歴，ベースラインのステロイドの使用，ベースラインの免疫調節薬の使用，及びベースラインのアミノサリチル酸製剤の使用）を因子とした部分集団解析を実施し，これらの因子がウパダシチニブの全般的な安全性プロファイルに影響を及ぼす可能性を検討した。

全体として，ウパダシチニブを投与された被験者のうち高齢者（65 歳以上）を除く特定の部分集団では，臨床的に重要な有害事象のリスク増加は認められなかった。内因性及び外因性要因のすべての部分集団での安全性の結果の詳細は，2.7.4.5.1 項及び 2.7.4.5.2 項に示す。

ウパダシチニブ 45 mg での導入療法後にウパダシチニブ 30 mg を主要用量とした 65 歳以上の被験者では，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象及び帯状疱疹の発現率は，導入療法後の主要用量が低い被験者又は年齢が低い被験者と比較して高かった（2.7.4.5.1.2 項）。ただし，結果の解釈には，65 歳以上の被験者数が少なく，曝露が少なかったことを考慮する必要がある。この限られたデータからは，65 歳以上の患者の維持療法では 15 mg が投与された集団と比較して 30 mg が投与された集団でより多くの有効性のベネフィットがみられたわけではなかったため，65 歳以上の患者には維持療法としてウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与とすることとした。

2.5.5.2.6.3 日本人被験者の安全性の比較

個別試験の安全性解析対象集団（以下「SA 集団」）の定義は，表 2.7.4-4 に示した。

M14-234 試験 SS 1

SS 1 の主要被験者の全体集団では，有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ群全体で 66.2%（135/204 例），プラセボ 1 日 1 回群（以下「プラセボ群」）で 71.7%（33/46 例）であった。主な有害事象は表 2.5.5-9 のとおりであった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ群全体で 28.9%（59 例），プラセボ群で 37.0%（17 例）であった。高度の有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ群全体で 5.9%（12 例），プラセボ群で 15.2%（7 例）であった。重篤な有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ群全体で 3.9%（8 例），プラセボ群で 10.9%（5 例）であった。投与中止に至った有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ群全体で 6.4%（13 例），プラセボ群で 8.7%（4 例）であった。死亡に至った有害事象は認められなかった（M14-234 試験 SS 1&2 CSR Table 14.3 1.1.1 A）。

SS 1 の追加被験者の全体集団では，有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ群全体で 67.4%（89/132 例）であった。主な有害事象（発現割合 5%以上）は，ウパダシチニブ群全体で上気道感染（6.1%［8 例］），並びに頭痛及びざ瘡（各 5.3%［7 例］）であった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ群全体で 33.3%（44 例）であった。高度の有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ群全体で 3.8%（5 例）であった。重篤な有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ群全体で 3.8%（5 例）であった。投与中止に至った有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ群全体で 3.0%（4 例）であった。死亡に至った有害事象は認められなかった（M14-234 試験 SS 1&2 CSR Table 14.3 1.2.1 A 及び Table 14.3 1.3.3 A）。

SS 1 の主要被験者の日本人部分集団では，有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ群全体で 57.1%（16/28 例），プラセボ群で 75.0%（3/4 例）であった。主な有害事象は表 2.5.5-9 のとおりであった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ群全体で 25.0%（7 例），プラセボ群で 75.0%（3 例）であった。高度の有害事象は，ウパダシチニブ群全体では認められず，プラセボ群で 25.0%（1 例）に認められた。重篤な有害事象は，ウパダシチニブ群全体では認められず，プラセボ群で 25.0%（1 例）に認められた。投与中止に至った有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ群全体で 10.7%（3 例），プラセボ群で 25.0%（1 例）であった。死亡に至った有害事象は認められなかった（M14-234 試験 SS 1&2 Japan population subgroup analysis［以下「JSA」］Table 14.3 1.1.1 A J）。

SS 1 の追加被験者の日本人部分集団では，有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ群全体で 92.3%（12/13 例）であった。ウパダシチニブ群全体で 2 例以上に認められた有害事象は，白血球減少症，血中クレアチンホスホキナーゼ増加及びざ瘡（各 15.4%［2 例］）であった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ群全体で 38.5%（5 例）であった。高度の有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ群全体で 7.7%（1 例）であった。重篤な有害事象の発

現割合は，ウパダシチニブ群全体で 7.7%（1 例）であった。投与中止に至った有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ群全体で 7.7%（1 例）であった。死亡に至った有害事象は認められなかった（M14-234 試験 SS 1&2 JSA Table 14.3　1.2.1_A_J 及び Table 14.3　1.3.3_A_J）。

組み入れられた日本人被験者数は限られており，結果の解釈には注意が必要であるが，M14-234 試験 SS 1 において，日本人部分集団の安全性プロファイルは全体集団とおおむね同様であった。

表 2.5.5-9. 主な有害事象[a]（M14-234 試験 SS 1，SA1A 集団，全体集団及び日本人部分集団）

MedDRA 23.0 Preferred Term	全体						日本人					
		ウパダシチニブ						ウパダシチニブ				
	Placebo (N=46)	7.5 mg QD (N=47)	15 mg QD (N=49)	30 mg QD (N=52)	45 mg QD (N=56)	Total (N=204)	Placebo (N=4)	7.5 mg QD (N=4)	15 mg QD (N=5)	30 mg QD (N=9)	45 mg QD (N=10)	Total (N=28)
Any adverse event	33 (71.7)	31 (66.0)	31 (63.3)	37 (71.2)	36 (64.3)	135 (66.2)	3 (75.0)	1 (25.0)	2 (40.0)	6 (66.7)	7 (70.0)	16 (57.1)
頭痛	5 (10.9)	4 (8.5)	4 (8.2)	5 (9.6)	5 (8.9)	18 (8.8)	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (3.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	3 (6.1)	2 (3.8)	5 (8.9)	10 (4.9)	0	0	0	0	0	0
潰瘍性大腸炎	6 (13.0)	1 (2.1)	3 (6.1)	6 (11.5)	4 (7.1)	14 (6.9)	2 (50.0)	0	0	1 (11.1)	1 (10.0)	2 (7.1)
上咽頭炎	3 (6.5)	1 (2.1)	3 (6.1)	3 (5.8)	3 (5.4)	10 (4.9)	0	0	0	0	2 (20.0)	2 (7.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.2)	2 (4.3)	0	0	3 (5.4)	5 (2.5)	1 (25.0)	0	0	0	0	0
発熱	1 (2.2)	1 (2.1)	0	5 (9.6)	1 (1.8)	7 (3.4)	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (3.6)
ざ瘡	0	1 (2.1)	1 (2.0)	4 (7.7)	1 (1.8)	7 (3.4)	0	0	0	0	0	0
発疹	0	1 (2.1)	0	3 (5.8)	1 (1.8)	5 (2.5)	0	0	0	0	0	0
偶発的過量投与	3 (6.5)	0	2 (4.1)	1 (1.9)	1 (1.8)	4 (2.0)	0	0	0	0	0	0
上気道感染	0	1 (2.1)	4 (8.2)	0	1 (1.8)	6 (2.9)	0	0	0	0	0	0
腹部膨満	0	3 (6.4)	1 (2.0)	0	1 (1.8)	5 (2.5)	0	0	0	0	0	0
四肢痛	3 (6.5)	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
悪心	2 (4.3)	1 (2.1)	1 (2.0)	6 (11.5)	0	8 (3.9)	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (3.6)

MedDRA 23.0 Preferred Term	全体						日本人					
		ウパダシチニブ						ウパダシチニブ				
	Placebo (N=46)	7.5 mg QD (N=47)	15 mg QD (N=49)	30 mg QD (N=52)	45 mg QD (N=56)	Total (N=204)	Placebo (N=4)	7.5 mg QD (N=4)	15 mg QD (N=5)	30 mg QD (N=9)	45 mg QD (N=10)	Total (N=28)
疼痛	1 (2.2)	1 (2.1)	0	3 (5.8)	0	4 (2.0)	0	0	0	0	0	0
貧血	3 (6.5)	0	3 (6.1)	1 (1.9)	0	4 (2.0)	2 (50.0)	0	0	1 (11.1)	0	1 (3.6)

被験者数（%）

a. 全体集団のいずれかの投与群で発現割合が 5.0%以上又は日本人部分集団のいずれかの投与群で発現被験者数が 2 例以上の有害事象

Cross reference：M14-234 試験 SS 1&2 CSR Table 14.3 1.3.1 A, M14-234 試験 SS 1&2 JSA Table 14.3 1.3.1 A J

M14-234 試験 SS 2

SS 2 の Part 1 の全体集団では，有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回群（以下「45 mg 群」）で 56.4%（180/319 例），プラセボ群で 61.9%（96/155 例）であった。主な有害事象は表 2.5.5-10 のとおりであった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，45 mg 群で 27.6%（88 例），プラセボ群で 23.2%（36 例）であった。高度の有害事象の発現割合は，45 mg 群で 2.8%（9 例），プラセボ群で 9.0%（14 例）であった。重篤な有害事象の発現割合は，45 mg 群で 2.5%（8 例），プラセボ群で 5.8%（9 例）であった。投与中止に至った有害事象の発現割合は，45 mg 群で 1.9%（6 例），プラセボ群で 9.0%（14 例）であった。死亡に至った有害事象は認められなかった（M14-234 試験 SS 1&2 CSR Table 14.3　1.1.1_B）。

SS 2 の Part 2 の全体集団では，有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 45 mg/45 mg 1 日 1 回群（以下「45 mg/45 mg 群」）で 52.5%（31/59 例），プラセボ/ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回群（以下「プラセボ/45 mg 群」）で 60.0%（51/85 例）であった。主な有害事象は表 2.5.5-10 のとおりであった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，45 mg/45 mg 群で 23.7%（14 例），プラセボ/45 mg 群で 31.8%（27 例）であった。高度の有害事象の発現割合は，45 mg/45 mg 群で 1.7%（1 例），プラセボ/45 mg 群で 5.9%（5 例）であった。重篤な有害事象の発現割合は，45 mg/45 mg 群で 3.4%（2 例），プラセボ/45 mg 群で 2.4%（2 例）であった。投与中止に至った有害事象は，45 mg/45 mg 群では認められず，プラセボ/45 mg 群で 5.9%（5 例）に認められた。死亡に至った有害事象は認められなかった（M14-234 試験 SS 1&2 CSR Table 14.3　1.1.1_B）。

SS 2 の Part 1 の日本人部分集団では，有害事象の発現割合は，45 mg 群で 56.4%（31/55 例），プラセボ群で 43.5%（10/23 例）であった。主な有害事象は表 2.5.5-10 のとおりであった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，45 mg 群で 32.7%（18 例），プラセボ群で 13.0%（3 例）であった。高度の有害事象の発現割合は，45 mg 群で 3.6%（2 例），プラセボ群で 13.0%（3 例）であった。重篤な有害事象の発現割合は，45 mg 群で 7.3%（4 例），プラセボ群で 4.3%（1 例）であった。投与中止に至った有害事象の発現割合は，45 mg 群で 7.3%（4 例），プラセボ群で 8.7%（2 例）であった。死亡に至った有害事象は認められなかった（M14-234 試験 SS 1&2 JSA Table14.3　1.1.1_B_J）。

SS 2 の Part 2 の日本人部分集団では，有害事象の発現割合は，45 mg/45 mg 群で 42.9%（3/7 例），プラセボ/45 mg 群で 53.3%（8/15 例）であった。主な有害事象は表 2.5.5-10 のとおりであり，45 mg/45 mg 群で 2 例以上に認められた有害事象はなかった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，45 mg/45 mg 群で 14.3%（1 例），プラセボ/45 mg 群で 33.3%（5 例）であった。投与中止に至った有害事象は，45 mg/45 mg 群では認められず，プラセボ/45 mg 群で 6.7%（1 例）に認められた。高度の有害事象，重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった（M14-234 試験 SS 1&2 JSA Table 14.3　1.1.1_B_J）。

組み入れられた日本人被験者数は限られており，結果の解釈には注意が必要であるが，M14-234 試験 SS 2 において，日本人部分集団の安全性プロファイルは全体集団とおおむね同様であった。

表 2.5.5-10. 主な有害事象[a]（M14-234 試験 SS 2，SA1 及び SA2 集団，全体集団及び日本人部分集団）

	----------全体----------				----------日本人----------			
	------Part 1------		------Part 2------		------Part 1------		------Part 2------	
MedDRA 23.0 Preferred Term	PBO (N=155)	45 mg QD (N=319)	PBO /45 mg QD (N=85)	45 mg QD /45 mg QD (N=59)	PBO (N=23)	45 mg QD (N=55)	PBO /45 mg QD (N=15)	45 mg QD /45 mg QD (N=7)
Any adverse event	96 (61.9)	180 (56.4)	51 (60.0)	31 (52.5)	10 (43.5)	31 (56.4)	8 (53.3)	3 (42.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (1.9)	16 (5.0)	5 (5.9)	4 (6.8)	0	1 (1.8)	4 (26.7)	0
上咽頭炎	6 (3.9)	15 (4.7)	4 (4.7)	1 (1.7)	1 (4.3)	6 (10.9)	1 (6.7)	0
ざ瘡	1 (0.6)	15 (4.7)	2 (2.4)	1 (1.7)	0	2 (3.6)	0	0
好中球数減少	0	10 (3.1)	2 (2.4)	1 (1.7)	0	3 (5.5)	1 (6.7)	0
発熱	2 (1.3)	9 (2.8)	6 (7.1)	0	1 (4.3)	1 (1.8)	2 (13.3)	0
貧血	9 (5.8)	8 (2.5)	7 (8.2)	1 (1.7)	2 (8.7)	3 (5.5)	1 (6.7)	0
リンパ球減少症	1 (0.6)	6 (1.9)	0	0	0	2 (3.6)	0	0
好中球減少症	1 (0.6)	6 (1.9)	3 (3.5)	0	0	2 (3.6)	1 (6.7)	0
便秘	0	6 (1.9)	2 (2.4)	0	0	3 (5.5)	0	0
口腔咽頭痛	1 (0.6)	6 (1.9)	1 (1.2)	0	0	2 (3.6)	0	0
白血球数減少	1 (0.6)	5 (1.6)	3 (3.5)	0	0	2 (3.6)	2 (13.3)	0
白血球減少症	0	4 (1.3)	0	0	0	2 (3.6)	0	0
潰瘍性大腸炎	21 (13.5)	3 (0.9)	3 (3.5)	2 (3.4)	3 (13.0)	1 (1.8)	0	0
リンパ球数増加	0	3 (0.9)	0	0	0	2 (3.6)	0	0
帯状疱疹	0	1 (0.3)	5 (5.9)	3 (5.1)	0	1 (1.8)	1 (6.7)	1 (14.3)
そう痒症	4 (2.6)	1 (0.3)	0	0	2 (8.7)	0	0	0

被験者数（%）

a. 全体集団のいずれかの投与群で発現割合が 5.0%以上又は日本人部分集団のいずれかの投与群で発現被験者数が 2 例以上の有害事象

Cross reference：M14-234 試験 SS 1&2 CSR Table 14.3__1.2.1.1_B，M14-234 試験 SS 1&2 JSA Table 14.3__1.2.1.1_B_J

M14-675 試験

Part 1 の全体集団では，有害事象の発現割合は，45 mg 群で 52.9%（182/344 例），プラセボ群で 39.5%（70/177 例）であった。主な有害事象は表 2.5.5-11 のとおりであった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，45 mg 群で 23.5%（81 例），プラセボ群で 6.8%（12 例）であった。高度の有害事象の発現割合は，45 mg 群で 2.6%（9 例），プラセボ群で 4.0%（7 例）であった。重篤な有害事象の発現割合は，45 mg 群で 3.2%（11 例），プラセボ群で 4.5%（8 例）であった。投与中止に至った有害事象の発現割合は，45 mg 群で 1.7%（6 例），プラセボ群で 5.1%（9 例）であった。死亡に至った有害事象は認められなかった（M14-675 試験 CSR Table 14.3　1.1.1）。

Part 2 の全体集団では，有害事象の発現割合は，45 mg/45 mg 群で 41.2%（28/68 例），プラセボ/45 mg 群で 44.8%（52/116 例）であった。主な有害事象は表 2.5.5-11 のとおりであった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，45 mg/45 mg 群で 16.2%（11 例），プラセボ/45 mg 群で 14.7%（17 例）であった。高度の有害事象は，45 mg/45 mg 群では認められず，プラセボ/45 mg 群で 1.7%（2 例）に認められた。重篤な有害事象の発現割合は，45 mg/45 mg 群で 1.5%（1 例），プラセボ/45 mg 群で 3.4%（4 例）であった。投与中止に至った有害事象の発現割合は，45 mg/45 mg 群で 2.9%（2 例），プラセボ/45 mg 群で 1.7%（2 例）であった。死亡に至った有害事象は認められなかった（M14-675 試験 CSR Table 14.3　1.1.1）。

Part 1 の日本人部分集団では，有害事象の発現割合は，45 mg 群で 61.5%（32/52 例），プラセボ群で 37.9%（11/29 例）であった。主な有害事象は表 2.5.5-11 のとおりであった。治験薬と関連ありの有害事象は，45 mg 群で 32.7%（17 例）に認められ，プラセボ群では認められなかった。高度の有害事象の発現割合は，45 mg 群で 3.8%（2 例），プラセボ群で 3.4%（1 例）であった。重篤な有害事象の発現割合は，45 mg 群で 3.8%（2 例），プラセボ群で 6.9%（2 例）であった。投与中止に至った有害事象の発現割合は，45 mg 群で 1.9%（1 例），プラセボ群で 3.4%（1 例）であった。死亡に至った有害事象は認められなかった（M14-675 試験 JSA Table 14.3　1.1.1 J）。

Part 2 の日本人部分集団では，有害事象の発現割合は，45 mg/45 mg 群で 57.1%（4/7 例），プラセボ/45 mg 群で 45.0%（9/20 例）であった。主な有害事象は表 2.5.5-11 のとおりであった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，45 mg/45 mg 群で 28.6%（2 例），プラセボ/45 mg 群で 10.0%（2 例）であった。高度の有害事象，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった（M14-675 試験 JSA Table 14.3　1.1.1 J）。

組み入れられた日本人被験者数は限られており，結果の解釈には注意が必要であるが，M14-675 試験において，日本人部分集団の安全性プロファイルは全体集団とおおむね同様であった。

表 2.5.5-11. 主な有害事象[a]（M14-675 試験，SA1 及び SA2 集団，全体集団及び日本人部分集団）

MedDRA 23.0 Preferred Term	全体 Part 1 PBO (N=177)	全体 Part 1 45 mg QD (N=344)	全体 Part 2 PBO /45 mg QD (N=116)	全体 Part 2 45 mg QD /45 mg QD (N=68)	日本人 Part 1 PBO (N=29)	日本人 Part 1 45 mg QD (N=52)	日本人 Part 2 PBO /45 mg QD (N=20)	日本人 Part 2 45 mg QD /45 mg QD (N=7)
Any adverse event	70 (39.5)	182 (52.9)	52 (44.8)	28 (41.2)	11 (37.9)	32 (61.5)	9 (45.0)	4 (57.1)
ざ瘡	3 (1.7)	24 (7.0)	6 (5.2)	0	0	6 (11.5)	2 (10.0)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.1)	16 (4.7)	5 (4.3)	4 (5.9)	0	4 (7.7)	1 (5.0)	2 (28.6)
貧血	4 (2.3)	14 (4.1)	3 (2.6)	4 (5.9)	0	0	0	0
上咽頭炎	4 (2.3)	13 (3.8)	2 (1.7)	1 (1.5)	2 (6.9)	3 (5.8)	0	0
好中球数減少	0	9 (2.6)	0	1 (1.5)	0	4 (7.7)	0	1 (14.3)
発熱	3 (1.7)	8 (2.3)	4 (3.4)	4 (5.9)	1 (3.4)	4 (7.7)	0	0
頭痛	9 (5.1)	8 (2.3)	2 (1.7)	2 (2.9)	0	2 (3.8)	0	0
毛包炎	0	7 (2.0)	2 (1.7)	0	0	3 (5.8)	0	0
潰瘍性大腸炎	8 (4.5)	6 (1.7)	2 (1.7)	3 (4.4)	2 (6.9)	0	0	0
好中球減少症	0	6 (1.7)	1 (0.9)	0	0	4 (7.7)	0	0
口腔ヘルペス	0	4 (1.2)	2 (1.7)	1 (1.5)	0	2 (3.8)	1 (5.0)	0
口内炎	1 (0.6)	4 (1.2)	3 (2.6)	0	1 (3.4)	4 (7.7)	1 (5.0)	0
インフルエンザ	0	3 (0.9)	3 (2.6)	1 (1.5)	0	1 (1.9)	2 (10.0)	0
脂漏性皮膚炎	0	3 (0.9)	1 (0.9)	0	0	2 (3.8)	1 (5.0)	0
関節炎	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (3.8)	0	0

被験者数（%）

a. 全体集団のいずれかの投与群で発現割合が 5.0%以上又は日本人部分集団のいずれかの投与群で発現被験者数が 2 例以上の有害事象

Cross reference：M14-675 試験 CSR Table 14.3　1.2.1.1，M14-675 試験 JSA Table 14.3　1.2.1.1_J

M14-234 試験 SS 3

SAC 集団の全体集団では，有害事象の発現割合は，15 mg 1 日 1 回群（以下「15 mg 群」）で 75.2%（188/250 例），30 mg 1 日 1 回群（以下「30 mg 群」）で 75.3%（189/251 例），プラセボ群で 73.5%（180/245 例）であった。主な有害事象は表 2.5.5-12 のとおりであった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，15 mg 群で 33.2%（83 例），30 mg 群で 36.7%（92 例），プラセボ群で 33.9%（83 例）であった。高度の有害事象の発現割合は，15 mg 群で 5.6%（14 例），30 mg 群で 7.6%（19 例），プラセボ群で 9.4%（23 例）であった。重篤な有害事象の発現割合は，15 mg 群で 8.0%（20 例），30 mg 群で 8.0%（20 例），プラセボ群で 9.4%（23 例）であった。投与中止に至った有害事象の発現割合は，15 mg 群で 4.0%（10 例），30 mg 群で 4.8%（12 例），プラセボ群で 10.2%（25 例）であった。死亡に至った有害事象は認められなかった（M14-234 試験 SS 3 CSR Table 14.3　1.1.1.3）。

SAC 集団の日本人部分集団では，有害事象の発現割合は，15 mg 群で 71.1%（32/45 例），30 mg 群で 88.9%（40/45 例），プラセボ群で 80.5%（33/41 例）であった。主な有害事象は表 2.5.5-12 のとおりであった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，15 mg 群で 33.3%（15 例），30 mg 群で 48.9%（22 例），プラセボ群で 29.3%（12 例）であった。高度の有害事象の発現割合は，15 mg 群で 4.4%（2 例），30 mg 群で 6.7%（3 例），プラセボ群で 14.6%（6 例）であった。重篤な有害事象の発現割合は，15 mg 群で 6.7%（3 例），30 mg 群で 6.7%（3 例），プラセボ群で 12.2%（5 例）であった。投与中止に至った有害事象の発現割合は，15 mg 群で 2.2%（1 例），30 mg 群で 4.4%（2 例），プラセボ群で 9.8%（4 例）であった。死亡に至った有害事象は認められなかった（M14-234 試験 SS 3 JSA Table 14.3　1.1.1.3_J）。

組み入れられた日本人被験者数は限られており，結果の解釈には注意が必要であるが，M14-234 試験 SS 3 において，日本人部分集団の安全性プロファイルは全体集団とおおむね同様であった。

表 2.5.5-12. 主な有害事象 [a]（M14-234 試験 SS 3，SAC 集団，全体集団及び日本人部分集団）

	----------全体----------			----------日本人----------		
MedDRA 23.0 Preferred Term	Placebo (N=245)	15 mg QD (N=250)	30 mg QD (N=251)	Placebo (N=41)	15 mg QD (N=45)	30 mg QD (N=45)
Any adverse event	180 (73.5)	188 (75.2)	189 (75.3)	33 (80.5)	32 (71.1)	40 (88.9)
上咽頭炎	20 (8.2)	22 (8.8)	26 (10.4)	5 (12.2)	8 (17.8)	11 (24.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (2.0)	14 (5.6)	19 (7.6)	1 (2.4)	5 (11.1)	6 (13.3)
潰瘍性大腸炎	73 (29.8)	28 (11.2)	18 (7.2)	13 (31.7)	1 (2.2)	0
上気道感染	8 (3.3)	12 (4.8)	11 (4.4)	0	3 (6.7)	1 (2.2)
帯状疱疹	0	10 (4.0)	10 (4.0)	0	4 (8.9)	3 (6.7)
毛包炎	4 (1.6)	4 (1.6)	9 (3.6)	1 (2.4)	1 (2.2)	3 (6.7)
ざ瘡	8 (3.3)	8 (3.2)	8 (3.2)	3 (7.3)	2 (4.4)	2 (4.4)
発熱	6 (2.4)	6 (2.4)	8 (3.2)	0	1 (2.2)	3 (6.7)
好中球数減少	2 (0.8)	5 (2.0)	8 (3.2)	1 (2.4)	1 (2.2)	4 (8.9)
関節痛	24 (9.8)	14 (5.6)	7 (2.8)	4 (9.8)	2 (4.4)	1 (2.2)
口腔ヘルペス	3 (1.2)	5 (2.0)	7 (2.8)	0	2 (4.4)	4 (8.9)
不眠症	6 (2.4)	2 (0.8)	7 (2.8)	3 (7.3)	0	2 (4.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	7 (2.8)	6 (2.4)	0	1 (2.2)	3 (6.7)
好中球減少症	3 (1.2)	3 (1.2)	6 (2.4)	1 (2.4)	0	4 (8.9)
便秘	2 (0.8)	3 (1.2)	6 (2.4)	0	1 (2.2)	3 (6.7)
蕁麻疹	2 (0.8)	0	4 (1.6)	0	0	4 (8.9)
背部痛	10 (4.1)	7 (2.8)	1 (0.4)	3 (7.3)	3 (6.7)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	5 (2.0)	1 (0.4)	0	3 (6.7)	0
脂質異常症	0	4 (1.6)	1 (0.4)	0	3 (6.7)	0
脂漏性皮膚炎	6 (2.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (9.8)	1 (2.2)	0
鉄欠乏性貧血	5 (2.0)	0	0	3 (7.3)	0	0

被験者数（%）

a. 全体集団又は日本人部分集団のいずれかの投与群で発現割合が 5.0%以上の有害事象

Cross reference：M14-234 試験 SS 3 CSR Table 14.3 1.2.1.1.3，M14-234 試験 SS 3 JSA Table 14.3 1.2.1.1.3 J

M14-234 試験 SS 3（更新）

SAC 集団の全体集団では，有害事象の発現割合は，15 mg 群で 77.2%（193/250 例），30 mg 群で 78.9%（198/251 例），プラセボ群で 75.9%（186/245 例）であった。主な有害事象は表 2.5.5-13 のとおりであった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，15 mg 群で 34.8%（87 例），30 mg 群で 38.2%（96 例），プラセボ群で 34.3%（84 例）であった。高度の有害事象の発現割合は，15 mg 群で 5.6%（14 例），30 mg 群で 8.0%（20 例），プラセボ群で 9.4%（23 例）であった。重篤な有害事象の発現割合は，15 mg 群で 8.4%（21 例），30 mg 群で 8.4%（21 例），プラセボ群で 9.4%（23 例）であった。投与中止に至った有害事象の発現割合は，15 mg 群で 4.0%（10 例），30 mg 群で 7.2%（18 例），プラセボ群で 10.2%（25 例）であった。死亡に至った有害事象は認められなかった（M14-234 試験 SS 3 CSR final Table 14.3　1.1.1.3）。

SAC 集団の日本人部分集団では，有害事象の発現割合は，15 mg 群で 75.6%（34/45 例），30 mg 群で 91.1%（41/45 例），プラセボ群で 85.4%（35/41 例）であった。主な有害事象は表 2.5.5-13 のとおりであった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，15 mg 群で 35.6%（16 例），30 mg 群で 48.9%（22 例），プラセボ群で 31.7%（13 例）であった。高度の有害事象の発現割合は，15 mg 群で 4.4%（2 例），30 mg 群で 6.7%（3 例），プラセボ群で 14.6%（6 例）であった。重篤な有害事象の発現割合は，15 mg 群で 6.7%（3 例），30 mg 群で 6.7%（3 例），プラセボ群で 12.2%（5 例）であった。投与中止に至った有害事象の発現割合は，15 mg 群で 2.2%（1 例），30 mg 群で 11.1%（5 例），プラセボ群で 9.8%（4 例）であった。死亡に至った有害事象は認められなかった（M14-234 試験 SS 3 JSA update Table 14.3　1.1.1.3 J）。

組み入れられた日本人被験者数は限られており，結果の解釈には注意が必要であるが，M14-234 試験 SS 3 において，日本人部分集団の安全性プロファイルは全体集団とおおむね同様であった。

表 2.5.5-13. 主な有害事象 [a]（M14-234 試験 SS 3，SAC 集団，全体集団及び日本人部分集団，更新）

	----------全体----------			----------日本人----------		
MedDRA 23.0 Preferred Term	Placebo (N=245)	15 mg QD (N=250)	30 mg QD (N=251)	Placebo (N=41)	15 mg QD (N=45)	30 mg QD (N=45)
Any adverse event	186 (75.9)	193 (77.2)	198 (78.9)	35 (85.4)	34 (75.6)	41 (91.1)
上咽頭炎	20 (8.2)	23 (9.2)	26 (10.4)	5 (12.2)	8 (17.8)	11 (24.4)
潰瘍性大腸炎	74 (30.2)	29 (11.6)	19 (7.6)	13 (31.7)	1 (2.2)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (2.0)	15 (6.0)	19 (7.6)	1 (2.4)	5 (11.1)	6 (13.3)
発熱	7 (2.9)	8 (3.2)	15 (6.0)	1 (2.4)	2 (4.4)	7 (15.6)
帯状疱疹	0	11 (4.4)	14 (5.6)	0	4 (8.9)	5 (11.1)
上気道感染	8 (3.3)	12 (4.8)	11 (4.4)	0	3 (6.7)	1 (2.2)
ざ瘡	8 (3.3)	6 (2.4)	9 (3.6)	3 (7.3)	1 (2.2)	3 (6.7)
毛包炎	4 (1.6)	4 (1.6)	9 (3.6)	1 (2.4)	1 (2.2)	3 (6.7)
好中球数減少	2 (0.8)	5 (2.0)	8 (3.2)	1 (2.4)	1 (2.2)	4 (8.9)
不眠症	7 (2.9)	2 (0.8)	8 (3.2)	3 (7.3)	0	2 (4.4)
関節痛	25 (10.2)	14 (5.6)	7 (2.8)	4 (9.8)	2 (4.4)	1 (2.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	7 (2.8)	7 (2.8)	0	1 (2.2)	4 (8.9)
口腔ヘルペス	3 (1.2)	5 (2.0)	7 (2.8)	0	2 (4.4)	4 (8.9)
好中球減少症	3 (1.2)	3 (1.2)	6 (2.4)	1 (2.4)	0	4 (8.9)
便秘	2 (0.8)	3 (1.2)	6 (2.4)	0	1 (2.2)	3 (6.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.8)	9 (3.6)	5 (2.0)	0	2 (4.4)	3 (6.7)
蕁麻疹	2 (0.8)	0	4 (1.6)	0	0	4 (8.9)
脂漏性皮膚炎	7 (2.9)	2 (0.8)	2 (0.8)	4 (9.8)	2 (4.4)	1 (2.2)
背部痛	10 (4.1)	7 (2.8)	1 (0.4)	3 (7.3)	3 (6.7)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	5 (2.0)	1 (0.4)	0	3 (6.7)	0
脂質異常症	0	4 (1.6)	1 (0.4)	0	3 (6.7)	0
鉄欠乏性貧血	5 (2.0)	0	0	3 (7.3)	0	0

被験者数（%）

a. 全体集団又は日本人部分集団のいずれかの投与群で発現割合が 5.0%以上の有害事象

Cross reference：M14-234 試験 SS 3 CSR final Table 14.3 1.2.1.1.3，M14-234 試験 SS 3 JSA final Table 14.3 1.2.1.1.3 J

M14-533 試験

SA2 集団の全体集団では，有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 群（136 例）で 240.6 件/100 人年，30 mg 群（178 例）で 237.2 件/100 人年，プラセボ群（36 例）で 211.8 件/100 人年であった。主な有害事象は表 2.5.5-14 のとおりであった。治験薬と関連ありの有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 群で 54.5 件/100 人年，30 mg 群で 76.4 件/100 人年，プラセボ群で 103.4 件/100 人年であった。高度の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 群で 10.3 件/100 人年，30 mg 群で 9.0 件/100 人年，プラセボ群で 9.9 件/100 人年であった。重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 群で 10.3 件/100 人年，30 mg 群で 10.8 件/100 人年，プラセボ群で 9.9 件/100 人年であった。投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 群で 5.6 件/100 人年，30 mg 群で 2.7 件/100 人年，プラセボ群で 9.9 件/100 人年であった。死亡に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，30 mg 群で 0.9 件/100 人年であり，15 mg 群及びプラセボ群では認められなかった（M14-533 試験 CSR Table 14.3　1.1.2）。

SA1 集団の全体集団では，有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 群（562 例）で 283.6 件/100 人年，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回投与中に効果不十分と判断され，30 mg 1 日 1 回に増量した群（以下「15 mg/30 mg 群」）（222 例）で 269.0 件/100 人年であった。主な有害事象は表 2.5.5-14 のとおりであった。治験薬と関連ありの有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 群で 64.5 件/100 人年，15 mg/30 mg 群で 71.8 件/100 人年であった。高度の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 群で 8.5 件/100 人年，15 mg/30 mg 群で 11.4 件/100 人年であった。重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 群で 12.9 件/100 人年，15 mg/30 mg 群で 19.1 件/100 人年であった。投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 群で 4.5 件/100 人年，15 mg/30 mg 群で 10.5 件/100 人年であった。死亡に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 群で 0.2 件/100 人年であり，15 mg/30 mg 群では認められなかった（M14-533 試験 CSR Table 14.3　1.1.2）。

SA2 集団の日本人部分集団では，有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 群（24 例）で 144.2 件/100 人年，30 mg 群（29 例）で 226.5 件/100 人年，プラセボ群（7 例）で 176.5 件/100 人年であった。主な有害事象は表 2.5.5-15 のとおりであった。治験薬と関連ありの有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 群で 43.3 件/100 人年，30 mg 群で 49.7 件/100 人年，プラセボ群で 88.2 件/100 人年であった。高度の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，30 mg 群で 11.0 件/100 人年，プラセボ群で 58.8 件/100 人年であり，15 mg 群では認められなかった。重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，30 mg 群で 5.5 件/100 人年，プラセボ群で 29.4 件/100 人年であり，15 mg 群では認められなかった。投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，プラセボ群で 29.4 件/100 人年であり，15 mg 群及び 30 mg 群では認められなかった。死亡に至った有害事象は認められなかった（M14-533 試験 JSA Table 14.3　1.1.2_J）。

SA1 集団の日本人部分集団では，有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 群（59 例）で 269.6 件/100 人年，15 mg/30 mg 群（18 例）で 367.0 件/100 人年であった。主な有害事象は表 2.5.5-15 のとおりであった。治験薬と関連ありの有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，

15 mg 群で 64.8 件/100 人年，15 mg/30 mg 群で 79.8 件/100 人年であった。高度の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 群で 3.1 件/100 人年，15 mg/30 mg 群で 5.3 件/100 人年であった。重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 群で 14.6 件/100 人年，15 mg/30 mg 群で 16.0 件/100 人年であった。投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 群で 2.1 件/100 人年，15 mg/30 mg 群で 10.6 件/100 人年であった。死亡に至った有害事象は認められなかった（M14-533 試験 JSA Table 14.3　1.1.2_J）。

組み入れられた日本人被験者数は限られており，結果の解釈には注意が必要であるが，M14-533 試験において，日本人部分集団の安全性プロファイルは全体集団とおおむね同様であった。

表 2.5.5-14.　主な有害事象[a]（M14-533 試験，SA1，SA2 及び SA UPA 集団，全体集団）

	SA1			SA2				SA UPA
MedDRA 23.0 Preferred Term	15 mg QD (N=562) (PYs=660.4)	15 mg QD /30 mg QD (N=222) (PYs=246.5)	Total (N=562) (PYs=906.8)	Placebo (N=36) (PYs=20.3)	7.5 mg QD (N=1) (PYs=2.2)	15 mg QD (N=136) (PYs=106.4)	30 mg QD (N=178) (PYs=111.3)	All UPA (N=877) (PYs=1126.7)
Any adverse event	1873 (283.6)	663 (269.0)	2536 (279.7)	43 (211.8)	1 (45.5)	256 (240.6)	264 (237.2)	3057 (271.3)
潰瘍性大腸炎	97 (14.7)	39 (15.8)	136 (15.0)	2 (9.9)	0	9 (8.5)	7 (6.3)	152 (13.5)
上咽頭炎	64 (9.7)	27 (11.0)	91 (10.0)	1 (4.9)	0	6 (5.6)	7 (6.3)	104 (9.2)
上気道感染	55 (8.3)	12 (4.9)	67 (7.4)	0	0	10 (9.4)	2 (1.8)	79 (7.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	36 (5.5)	18 (7.3)	54 (6.0)	1 (4.9)	0	1 (0.9)	10 (9.0)	65 (5.8)
関節痛	35 (5.3)	19 (7.7)	54 (6.0)	1 (4.9)	0	5 (4.7)	6 (5.4)	65 (5.8)
口腔ヘルペス	34 (5.1)	9 (3.7)	43 (4.7)	1 (4.9)	0	0	6 (5.4)	49 (4.3)
帯状疱疹	25 (3.8)	12 (4.9)	37 (4.1)	2 (9.9)	0	4 (3.8)	4 (3.6)	45 (4.0)
COVID-19	21 (3.2)	10 (4.1)	31 (3.4)	1 (4.9)	0	8 (7.5)	9 (8.1)	48 (4.3)
好中球減少症	9 (1.4)	3 (1.2)	12 (1.3)	2 (9.9)	0	1 (0.9)	2 (1.8)	15 (1.3)

件数（100 人年あたりの発現件数）

PYs = 総曝露期間（人年）

a. SA1 集団の 15 mg QD 若しくは 15 mg QD/30 mg QD 又は SA2 集団の Placebo，15 mg QD 若しくは 30 mg QD のいずれかの投与群で 100 人年あたりの発現件数が 5.0 件/100 人年以上の有害事象

Cross reference：M14-533 試験 CSR Table 14.3　1.2.1.2

表 2.5.5-15. 主な有害事象[a]（M14-533 試験，SA1，SA2 及び SA UPA 集団，日本人部分集団）

	SA1			SA2				SA UPA
MedDRA 23.0 Preferred Term	15 mg QD (N=59) (PYs=95.7)	15 mg QD /30 mg QD (N=18) (PYs=18.8)	Total (N=59) (PYs=114.5)	Placebo (N=7) (PYs=3.4)	7.5 mg QD (N=0) (PYs=0.0)	15 mg QD (N=24) (PYs=20.8)	30 mg QD (N=29) (PYs=18.1)	All UPA (N=112) (PYs=153.4)
Any adverse event	258 (269.6)	69 (367.0)	327 (285.6)	6 (176.5)	0	30 (144.2)	41 (226.5)	398 (259.5)
上咽頭炎	27 (28.2)	4 (21.3)	31 (27.1)	0	0	3 (14.4)	2 (11.0)	36 (23.5)
口腔ヘルペス	14 (14.6)	1 (5.3)	15 (13.1)	0	0	0	5 (27.6)	20 (13.0)
帯状疱疹	8 (8.4)	0	8 (7.0)	2 (58.8)	0	0	2 (11.0)	10 (6.5)
湿疹	4 (4.2)	2 (10.6)	6 (5.2)	0	0	0	1 (5.5)	7 (4.6)
インフルエンザ	4 (4.2)	2 (10.6)	6 (5.2)	0	0	0	0	6 (3.9)
好中球減少症	3 (3.1)	0	3 (2.6)	0	0	0	2 (11.0)	5 (3.3)
関節痛	2 (2.1)	1 (5.3)	3 (2.6)	0	0	1 (4.8)	2 (11.0)	6 (3.9)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (1.0)	5 (26.6)	6 (5.2)	0	0	0	0	6 (3.9)
不眠症	1 (1.0)	4 (21.3)	5 (4.4)	0	0	0	0	5 (3.3)
齲歯	1 (1.0)	2 (10.6)	3 (2.6)	0	0	0	0	3 (2.0)
尿管結石症	0	2 (10.6)	2 (1.7)	0	0	0	0	2 (1.3)
腹部膨満	0	2 (10.6)	2 (1.7)	0	0	0	0	2 (1.3)
肺炎	0	2 (10.6)	2 (1.7)	0	0	0	0	2 (1.3)

	----------SA1----------			----------SA2----------				---SA UPA---
MedDRA 23.0 Preferred Term	15 mg QD (N=59) (PYs=95.7)	15 mg QD /30 mg QD (N=18) (PYs=18.8)	Total (N=59) (PYs=114.5)	Placebo (N=7) (PYs=3.4)	7.5 mg QD (N=0) (PYs=0.0)	15 mg QD (N=24) (PYs=20.8)	30 mg QD (N=29) (PYs=18.1)	All UPA (N=112) (PYs=153.4)
直腸炎	0	2 (10.6)	2 (1.7)	0	0	0	0	2 (1.3)
心室性期外収縮	0	0	0	0	0	0	2 (11.0)	2 (1.3)

発現件数（100 人年あたりの発現件数）

PYs = 総曝露期間（人年）

a. SA1 集団の 15 mg QD 若しくは 15 mg QD/30 mg QD 又は SA2 集団の 15 mg QD 若しくは 30 mg QD のいずれかの投与群で 100 人年あたりの発現件数が 10.0 件/100 人年以上の有害事象

Cross reference：M14-533 試験 JSA Table 14.3　1.2.1.2_J

M14-533 試験（更新）

SA2 集団の全体集団では，有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 群（190 例）で 236.8 件/100 人年，30 mg 群（272 例）で 233.5 件/100 人年，プラセボ群（51 例）で 218.3 件/100 人年であった。主な有害事象は表 2.5.5-16 のとおりであった。治験薬と関連ありの有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 群で 44.9 件/100 人年，30 mg 群で 70.1 件/100 人年，プラセボ群で 74.2 件/100 人年であった。高度の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 群で 7.5 件/100 人年，30 mg 群で 11.8 件/100 人年，プラセボ群で 6.6 件/100 人年であった。重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 群で 10.0 件/100 人年，30 mg 群で 17.2 件/100 人年，プラセボ群で 10.9 件/100 人年であった。投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 群で 5.5 件/100 人年，30 mg 群で 6.7 件/100 人年，プラセボ群で 6.6 件/100 人年であった。死亡に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，30 mg 群で 1.3 件/100 人年であり，15 mg 群及びプラセボ群では認められなかった（M14-533 試験 CSR update Table 14.3　1.1.2）。

SA1 集団の全体集団では，有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 群（574 例）で 280.2 件/100 人年，15 mg/30 mg 群（249 例）で 274.9 件/100 人年であった。主な有害事象は表 2.5.5-16 のとおりであった。治験薬と関連ありの有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 群で 63.3 件/100 人年，15 mg/30 mg 群で 71.4 件/100 人年であった。高度の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 群で 8.6 件/100 人年，15 mg/30 mg 群で 12.6 件/100 人年であった。重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 群で 12.3 件/100 人年，15 mg/30 mg 群で 18.4 件/100 人年であった。投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 群で 5.0 件/100 人年，15 mg/30 mg 群で 9.5 件/100 人年であった。死亡に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 群で 0.1 件/100 人年，15 mg/30 mg 群で 0.3 件/100 人年であった（M14-533 試験 CSR update Table 14.3　1.1.2）。

SA2 集団の日本人部分集団では，有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 群（40 例）で 187.1 件/100 人年，30 mg 群（49 例）で 275.9 件/100 人年，プラセボ群（10 例）で 222.2 件/100 人年であった。主な有害事象は表 2.5.5-17 のとおりであった。治験薬と関連ありの有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 群で 31.2 件/100 人年，30 mg 群で 54.2 件/100 人年，プラセボ群で 55.6 件/100 人年であった。高度の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 群で 2.4 件/100 人年，30 mg 群で 17.2 件/100 人年，プラセボ群で 27.8 件/100 人年であった。重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 群で 4.8 件/100 人年，30 mg 群で 14.8 件/100 人年，プラセボ群で 13.9 件/100 人年であった。投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 群で 4.8 件/100 人年，30 mg 群で 7.4 件/100 人年，プラセボ群で 13.9 件/100 人年であった。死亡に至った有害事象は認められなかった（M14-533 試験 JSA update Table 14.3　1.1.2 J）。

SA1 集団の日本人部分集団では，有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 群（61 例）で 267.4 件/100 人年，15 mg/30 mg 群（19 例）で 344.4 件/100 人年であった。主な有害事象は

表 2.5.5-17 のとおりであった。治験薬と関連ありの有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 群で 57.8 件/100 人年，15 mg/30 mg 群で 85.2 件/100 人年であった。高度の有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 群で 2.5 件/100 人年，15 mg/30 mg 群で 3.7 件/100 人年であった。重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 群で 13.4 件/100 人年，15 mg/30 mg 群で 14.8 件/100 人年であった。投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 群で 2.5 件/100 人年，15 mg/30 mg 群で 11.1 件/100 人年であった。死亡に至った有害事象は認められなかった（M14-533 試験 JSA update Table 14.3　1.1.2_J）。

組み入れられた日本人被験者数は限られており，結果の解釈には注意が必要であるが，M14-533 試験において，日本人部分集団の安全性プロファイルは全体集団とおおむね同様であった。

表 2.5.5-16.　主な有害事象[a]（M14-533 試験，SA1，SA2 及び SA UPA 集団，全体集団，更新）

	SA1			SA2				SA UPA
MedDRA 23.0 Preferred Term	15 mg QD (N=574) (PYs=821.6)	15 mg QD /30 mg QD (N=249) (PYs=348.5)	Total (N=574) (PYs=1170.1)	Placebo (N=51) (PYs=45.8)	7.5 mg QD (N=1) (PYs=2.8)	15 mg QD (N=190) (PYs=200.6)	30 mg QD (N=272) (PYs=238.1)	All UPA (N=1037) (PYs=1611.6)
Any adverse event	2302 (280.2)	958 (274.9)	3260 (278.6)	100 (218.3)	2 (71.4)	475 (236.8)	556 (233.5)	4293 (266.4)
潰瘍性大腸炎	121 (14.7)	50 (14.3)	171 (14.6)	5 (10.9)	0	14 (7.0)	17 (7.1)	202 (12.5)
上咽頭炎	71 (8.6)	31 (8.9)	102 (8.7)	2 (4.4)	0	13 (6.5)	11 (4.6)	126 (7.8)
上気道感染	62 (7.5)	15 (4.3)	77 (6.6)	1 (2.2)	0	13 (6.5)	4 (1.7)	94 (5.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	47 (5.7)	28 (8.0)	75 (6.4)	2 (4.4)	0	3 (1.5)	21 (8.8)	99 (6.1)
関節痛	42 (5.1)	27 (7.7)	69 (5.9)	3 (6.6)	0	7 (3.5)	13 (5.5)	89 (5.5)
頭痛	42 (5.1)	16 (4.6)	58 (5.0)	3 (6.6)	0	9 (4.5)	7 (2.9)	74 (4.6)
COVID-19	36 (4.4)	20 (5.7)	56 (4.8)	3 (6.6)	0	13 (6.5)	24 (10.1)	93 (5.8)
発熱	36 (4.4)	12 (3.4)	48 (4.1)	3 (6.6)	0	7 (3.5)	11 (4.6)	66 (4.1)
尿路感染	27 (3.3)	6 (1.7)	33 (2.8)	3 (6.6)	0	7 (3.5)	6 (2.5)	46 (2.9)
背部痛	23 (2.8)	11 (3.2)	34 (2.9)	3 (6.6)	0	2 (1.0)	2 (0.8)	38 (2.4)
注射部位疼痛	17 (2.1)	24 (6.9)	41 (3.5)	2 (4.4)	0	9 (4.5)	13 (5.5)	63 (3.9)

件数（100 人年あたりの発現件数）

PYs = 総曝露期間（人年）

a. SA1 集団の 15 mg QD 若しくは 15 mg QD/30 mg QD 又は SA2 集団の Placebo，15 mg QD 若しくは 30 mg QD のいずれかの投与群で 100 人年あたりの発現件数が 5.0 件/100 人年以上の有害事象

Cross reference：M14-533 試験 CSR update Table 14.3　1.2.1.2

表 2.5.5-17. 主な有害事象[a]（M14-533 試験，SA1，SA2 及び SA UPA 集団，日本人部分集団，更新）

	SA1			SA2				SA UPA
MedDRA 23.0 Preferred Term	15 mg QD (N=61) (PYs=119.3)	15 mg QD /30 mg QD (N=19) (PYs=27.0)	Total (N=61) (PYs=146.2)	Placebo (N=10) (PYs=7.2)	7.5 mg QD (N=0) (PYs=0.0)	15 mg QD (N=40) (PYs=41.7)	30 mg QD (N=49) (PYs=40.6)	All UPA (N=150) (PYs=228.5)
Any adverse event	319 (267.4)	93 (344.4)	412 (281.8)	16 (222.2)	0	78 (187.1)	112 (275.9)	602 (263.5)
上咽頭炎	28 (23.5)	6 (22.2)	34 (23.3)	1 (13.9)	0	4 (9.6)	3 (7.4)	41 (17.9)
口腔ヘルペス	15 (12.6)	1 (3.7)	16 (10.9)	0	0	0	8 (19.7)	24 (10.5)
発熱	13 (10.9)	1 (3.7)	14 (9.6)	1 (13.9)	0	3 (7.2)	3 (7.4)	20 (8.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6 (5.0)	3 (11.1)	9 (6.2)	0	0	1 (2.4)	3 (7.4)	13 (5.7)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.8)	5 (18.5)	6 (4.1)	0	0	0	0	6 (2.6)
不眠症	1 (0.8)	4 (14.8)	5 (3.4)	0	0	0	1 (2.5)	6 (2.6)
腹部膨満	0	4 (14.8)	4 (2.7)	0	0	0	0	4 (1.8)
アレルギー性鼻炎	0	3 (11.1)	3 (2.1)	0	0	0	0	3 (1.3)

発現件数（100 人年あたりの発現件数）

PYs = 総曝露期間（人年）

a. SA1 集団の 15 mg QD 若しくは 15 mg QD/30 mg QD 又は SA2 集団の 15 mg QD 若しくは 30 mg QD のいずれかの投与群で 100 人年あたりの発現件数が 10.0 件/100 人年以上の有害事象

Cross reference：M14-533 試験 JSA update Table 14.3 1.2.1.2 J

2.5.5.3 その他の臨床検査値

ヘモグロビン，好中球数，リンパ球数，AST，ALT，クレアチンホスホキナーゼ及びクレアチニンについては，平均変化量の経時的推移及び臨床的な意義があると判断した基準に該当した被験者を評価し，特に注目すべき有害事象の各項に示した（2.5.5.2.5 項）。特に注目すべき有害事象で評価した検査項目以外の血液学的検査値及び血液生化学検査値の変化を評価した結果，ウパダシチニブの投与による安全性上の重要な懸念は認められなかった。

日本人部分集団では，特に注目すべき有害事象で評価した検査項目以外の血液学的検査値及び血液生化学検査値の変化を評価した結果，ウパダシチニブの投与による安全性上の重要な懸念は認められなかった（2.7.4.3 項）。

2.5.5.3.1 バイタルサイン

UC を対象としたウパダシチニブの臨床試験では，臨床的に意味のある血圧の変化は認められなかった。ウパダシチニブ投与中に血圧の異常により治験薬を中止した被験者はいなかった。PC IND 集団では，臨床的な意義があると判断した体重高値（ベースラインから> 7%増加）の基準に該当した被験者の割合は，プラセボ併合群（3.5%［13/376 例］）と比較して，45 mg 併合群（8.8%［63/718 例］）の方が高く，臨床的な意義があると判断した体重低値（ベースラインから> 7%減少）の基準に該当した被験者の割合は，プラセボ群（6.1%［23/376 例］）と比較して，45 mg 併合群（2.1%［15/718 例］）の方が低かった。

UC を対象としたウパダシチニブの臨床試験の日本人部分集団では，臨床的に意味のある血圧の変化は認められなかった。血圧の異常により治験薬を中止した被験者はいなかった。PC IND 集団の日本人部分集団では，臨床的な意義があると判断した体重高値（ベースラインから> 7%増加）の基準に該当した被験者の割合は，45 mg 併合群 5.1%（6/117 例），プラセボ併合群 1.8%（1/56 例）であり，臨床的な意義があると判断した体重低値（ベースラインから> 7%減少）の基準に該当した被験者の割合は，45 mg 併合群 0%，プラセボ併合群 8.9%（5/56 例）であった（2.7.4.4 項）。

ウパダシチニブの添付文書では，体重増加は副作用として特定されている。

2.5.5.3.2 妊娠

ウパダシチニブは催奇形性を有することが，ラット（骨格奇形）及びウサギ（心奇形）の両方で示されている。他の適応症も含めたウパダシチニブの臨床開発プログラム全体を通して，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点までの妊娠で，先天性異常や胎児の先天性欠損の報告はなかった。UC を対象とした臨床開発プログラムでは，ウパダシチニブに曝露された女性被験者の妊娠が 8 件報告され，その妊娠転帰は 3 件が先天性異常のない生児の出産，2 件が選択的中絶（胎児欠損症がない又は不明），2 件が妊娠継続中，1 件が追跡不能であった。追跡不能であった 1 例はウパダシチニブ 45 mg，その他の 7 例はウパダシチニブ 15 mg を投与された。

他の適応症も含めたウパダシチニブの臨床試験全体を通して（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで），妊娠初期に妊娠判明までウパダシチニブを投与された女性被験者に合計 64 件の妊娠が報告された。これらの妊娠転帰は，19 件が先天性異常のない生児の出産，14 件が自然流産，13 件が選択的中絶（胎児欠損症がない又は不明），1 件が子宮外妊娠，13 件が妊娠継続中，4 件が追跡不能であった。

M14-234 試験 SS 3 では，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（試験終了）時点で女性被験者の妊娠は 4 件報告され，その転帰は 2 件が先天性異常のない生児の出産，2 件が選択的中絶（胎児欠陥症がない又は不明）であった。妊娠が報告された女性被験者 4 例は，いずれも妊娠時にウパダシチニブ 15 mg を投与されていた。M14-533 試験では，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（データカットオフ日）時点で女性被験者に 7 件の妊娠が報告され，その転帰は 3 件が先天性異常のない生児の出産，2 件が妊娠継続中，1 件が選択的中絶，1 件が自然流産であった。

妊娠可能な女性は，ウパダシチニブ使用中の妊娠を避けるため，避妊法を実施しなければならない。子宮内曝露を介する胎児奇形は，引き続きウパダシチニブの重要な潜在的リスクである。

ウパダシチニブの臨床開発プログラムにおける妊娠転帰の詳細は，2.7.4.5.4 項に示す。

2.5.5.4 安全性のまとめ

2.5.5.4.1 全体的なプロファイル

中等症から重症の活動性 UC を有する成人被験者にウパダシチニブを投与したときの安全性を評価した。この安全性の結論は，UC を対象とした第 IIb 相及び第 III 相試験でウパダシチニブを 1 回以上投与された被験者 1308 例（ウパダシチニブの総曝露期間は 2350.2 人年）から得られた安全性データを包括的に評価した結果に基づいている。短期（導入療法），導入療法延長投与及び長期（維持療法）の曝露に基づく，ウパダシチニブの安全性プロファイルを示す。

全体での安全性

- PC IND 集団では，すべての有害事象の発現割合は 45 mg 併合群とプラセボ併合群で同様であった。重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象及び高度の有害事象の発現割合は，プラセボ併合群と比較して 45 mg 併合群の方が低かった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，プラセボ併合群と比較して 45 mg 併合群の方が高かった。
- EXT IND 集団（ウパダシチニブ 45 mg の 16 週間までの延長投与）では，すべての有害事象，重篤な有害事象，高度の有害事象及び治験薬と関連ありの有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，導入療法期開始から導入療法期終了までと比較して導入療法期開始から延長治療期終了までの方が少ない又は同様であった。
- RESP MAIN 集団では，すべての有害事象，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，高度の有害事象及び治験薬と関連ありの有害事象の 100 人年あたりの発現件数は，プラセボ併合群と比較して 15 mg 併合群及び 30 mg 併合群の方が少なかった。これらの有害事象のカテゴリーの長期投与時の発現率は，維持用量ウパダシチニブ 15 mg と 30 mg でおおむね同様であった。
- 多く認められた有害事象は，ウパダシチニブ投与では，8 週間の導入療法期でざ瘡及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加，維持療法期で上咽頭炎，プラセボ投与では，導入療法期及び維持療法期のいずれも潰瘍性大腸炎（UC の悪化）であった。多く認められた重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は，導入療法期及び維持療法期のいずれも，すべての併合群で潰瘍性大腸炎（UC の悪化）であった。

死亡

- UC を対象とした臨床開発プログラムでは，死亡に至った有害事象は 4 例に 5 件認められた。1 例は，長期継続投与期でウパダシチニブ 15 mg 投与中に脳損傷から急性呼吸不全及び低酸素症に至り，死亡した（過量投与［報告事象名：オピオイド過量投与］発現の 6 日後に死亡）。1 例は，長期継続投与期でウパダシチニブ 30 mg 投与中に膵腺癌により死亡した。1 例は，長期継続投与期でウパダシチニブ 30 mg 投与中に血管肉腫により死亡した。1 例は，長期継続投与期でウパダシチニブ 30 mg 投与中に COVID-19 及び肺塞栓症により死亡した。死亡に至った有害事象は，血管肉腫を除き，いずれも治験薬との因果関係は治験責任医師により「関連なし」と判断された。

特に注目すべき有害事象

- 重篤な感染症：
  導入療法のウパダシチニブ 45 mg 投与とプラセボ投与では，重篤な感染症の発現割合は同じであった。ウパダシチニブ 45 mg 投与の延長治療期では，重篤な感染症は認められなかった。維持療法では，プラセボ投与と比較してウパダシチニブ 15 mg 投与及び 30 mg 投与の方が重篤な感染症の発現率は低かった。重篤な感染症の長期投与の発現率は，維持用量のウパダシチニブ 15 mg 投与と 30 mg 投与で同様であった。発現した重篤な感染症の種類は，中等症から重症の活動性 UC を有する被験者で予想される事象，新型コロナウイルス感染症（COVID-19）パンデミックを反映した事象，又はウパダシチニブで既知の事象であった。
- 日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）：
  UC を対象とした臨床開発プログラムでは，日和見感染はまれであった。導入療法のウパダシチニブ 45 mg 投与とプラセボ投与では，日和見感染の発現割合は同様であった。ウパダシチニブ 45 mg 投与の延長治療期では，日和見感染は認められなかった。維持療法では，プラセボ投与と比較してウパダシチニブ 15 mg 投与及び 30 mg 投与の方が日和見感染の発現率は低かった。日和見感染の長期投与の発現率は，維持用量のウパダシチニブ 15 mg 投与と 30 mg 投与で同様であった。多く認められた日和見感染は，サイトメガロウイルス感染又はサイトメガロウイルス性大腸炎であり，これらは中等症から重症の活動性 UC を有する被験者集団において予測できない事象ではない。
- 帯状疱疹：
  帯状疱疹は導入療法のウパダシチニブ 45 mg 投与で認められ，プラセボ投与では認められなかった。45 mg 投与では，曝露期間の延長に伴い帯状疱疹の発現率が上昇した。維持療法では，帯状疱疹の発現率は，プラセボ投与と比較してウパダシチニブ 15 mg 投与及び 30 mg 投与の方が高く，ウパダシチニブ 15 mg 投与と 30 mg 投与で同様であった。全体として，帯状疱疹の多くが非重篤で，1 つ又は 2 つの皮膚分節のみに認められた。眼周囲病変は 4 例（15–30 mg/プラセボ併合群，< 45 mg/≤ 30 mg 併合群，45 mg/15 mg 併合群及び 45 mg/30 mg 併合群の各 1 例）認められ，中枢神経系の合併症は 1 例（45 mg/30 mg 併合群の帯状疱疹性髄膜炎）認められた。ウパダシチニブの投与中止に至った事象はまれであった（全ウパダシチニブ併合群で 0.4 件/100 人年）。
- 活動性結核：
  UC を対象とした臨床開発プログラムでは，長期継続投与期でのウパダシチニブ 15 mg 投与中の被験者で活動性結核が 1 件認められた。
- 薬剤に関連する肝障害：
  PC IND 集団及び RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，ALT が ULN の 5 倍以上となった被験者又は AST が ULN の 5 倍以上となった被験者の割合は低かった（各ウパダシチニブ併合群で 1.5%未満）。長期投与で ALT 又は AST が ULN の 5 倍以上となった被験者の割合は，ウパダシチニブ 15 mg 投与と 30 mg 投与でおおむね同様であった。ウパダシチニブ 45 mg の導入療法延長投与では，導入療法期開始から導入療法期終了までと導入療法期開始から延長治療期終了までで薬剤に関連する肝障害の発現率は同様であった。薬剤に関連する肝障害の長期投与の発現率は，維持用量のウ

パダシチニブ 30 mg 投与と比較して 15 mg 投与の方がやや高かった。薬剤に関連する肝障害の事象のほとんどは，一過性のトランスアミナーゼ増加であった。ウパダシチニブ投与では，重篤及び投与中止に至った事象はほとんど認められなかった（それぞれ 0.1 件/100 人年及び 0.5 件/100 人年）。Hy's Law と確定された症例はなかった。

- 臨床検査値関連事象：
  - 貧血：
    ヘモグロビンの平均値は，ウパダシチニブの投与 12 から 16 週時にベースラインからの減少が認められ，その後は継続投与により増加が認められた。Grade 3 のヘモグロビン減少及び貧血の有害事象は，導入療法期及び維持療法期のいずれでも，プラセボ投与と比較してウパダシチニブ投与の方が少なかった。全体として，重篤及び投与中止に至った事象はまれであった。
  - 好中球減少症：
    他の JAK 阻害剤と同様に，ウパダシチニブ投与により好中球数の減少が認められた。導入療法期では，Grade 3 の好中球数減少が認められた被験者の割合及び好中球減少症の有害事象の発現割合は，プラセボ投与と比較してウパダシチニブ 45 mg 投与の方が高かった。ウパダシチニブ 45 mg 投与の延長治療期では，Grade 3 以上の好中球数減少は認められなかった。維持療法期では，Grade 3 の好中球数減少が認められた被験者の割合及び好中球減少症の有害事象の発現率は，プラセボ投与及びウパダシチニブ 15 mg 投与と比較してウパダシチニブ 30 mg 投与の方が高かった。全体として，Grade 4 の好中球数減少は長期継続投与期のウパダシチニブ 30 mg 投与中に 1 例で認められた。ウパダシチニブ投与では，重篤な好中球減少症は認められず，投与中止に至った好中球減少症は 1 件（導入用量がウパダシチニブ 45 mg で導入用量後に治験薬の投与を受けていない被験者［45 mg/非移行併合群］）認められた。好中球数減少と感染症との間に明確な相関は認められなかった。
  - リンパ球減少症：
    全体として，ウパダシチニブの導入療法及び維持療法では，リンパ球数の平均値は投与 28 から 36 週時までベースラインからの変化が小さく，その後は継続投与によりやや減少が認められた。導入療法期では，Grade 3 のリンパ球数減少が認められた被験者の割合及びリンパ球減少症の有害事象の発現割合は，プラセボ投与と比較してウパダシチニブ 45 mg 投与の方が高かった。ウパダシチニブ 45 mg 投与の延長治療期では，Grade 3 以上のリンパ球数減少は認められなかった。維持療法期では，Grade 3 以上のリンパ球数減少が認められた被験者の割合及びリンパ球減少症の有害事象の発現率は，プラセボ投与及びウパダシチニブ 30 mg 投与と比較してウパダシチニブ 15 mg 投与の方がやや高かった。全体として，Grade 4 のリンパ球数減少は，ウパダシチニブ投与中の被験者 3 例（< 45 mg/≤ 30 mg 併合群の 2 例及び 45 mg/15 mg 併合群の 1 例）で認められ，単一評価時点での発現であった。重篤なリンパ球減少症は認められず，ウパダシチニブの投与中止に至った事象はまれであった（0.2 件/100 人年）。
  - クレアチンホスホキナーゼ増加：
    クレアチンホスホキナーゼ増加は JAK 阻害剤の既知のリスクであり，ウパダシチニブの投与でも認められており，その発現率はプラセボ投与と比較してウパダ

シチニブ投与で高かった。全体として，重篤なクレアチンホスホキナーゼ増加は認められず，ウパダシチニブの投与中止に至った事象はまれであった（0.1 件/100 人年）。横紋筋融解症は 2 件認められた。1 件（ウパダシチニブ 15 mg 投与中）では，他の要因として水泳が特定された。もう 1 件（ウパダシチニブ 30 mg 投与中）では，横紋筋融解症とウパダシチニブとの因果関係は「関連あり」と判断され，ただし，当該被験者は UC 悪化の徴候及び症状を併発していた。その他の臨床検査値異常及び腎機能不全は報告されなかった。これらの横紋筋融解症は，いずれも治験薬の休薬又は中止により回復した。

- 腎機能障害：
  ウパダシチニブ投与では，クレアチニンの平均値はわずかに増加したが，臨床的に意味のある変化ではないと考えられた。Grade 3 のクレアチニン増加及び腎機能障害の有害事象はまれであった。UC を対象としたウパダシチニブの臨床開発プログラムでは，ウパダシチニブに起因する腎不全は認められなかった。
- 脂質パラメータの変化：
  ウパダシチニブの投与により，脂質パラメータのベースラインからのわずかな増加が認められた。しかしながら，総コレステロール/HDL-C 比及び LDL-C/HDL-C 比は一定であった。

- 悪性腫瘍：
  導入療法期のウパダシチニブ 45 mg 投与では，悪性腫瘍は認められなかった。維持療法期では，NMSC を除く悪性腫瘍の発現率は，ウパダシチニブ投与とプラセボ投与で同様であった。UC を対象とした臨床開発プログラムで報告されたすべての事象において，NMSC を除く悪性腫瘍に一定のパターンは認められなかった。NMSC を除く悪性腫瘍の年齢及び性別で調整した SIR は 1.33（95%CI：0.71–2.28）であり（申請時データ），ウパダシチニブを投与したときの悪性腫瘍のリスクは，一般集団で予測されるリスクと比較して UC 患者で高くないことが示唆された。UC を対象としたウパダシチニブの臨床開発プログラムでは，リンパ腫は認められなかった。NMSC は，最もよく認められた悪性腫瘍の種類であり，維持療法のウパダシチニブ 30 mg 投与で多かった。ALL TRT 集団では，NMSC を発現した 65 歳以上の被験者は 45 mg/30 mg 併合群に偏っていた。ウパダシチニブに曝露された被験者（全ウパダシチニブ併合群）での NMSC の 100 人年あたりの発現被験者数は，0.6 例/100 人年であった。
- 消化管穿孔：
  UC を対象としたウパダシチニブの臨床開発プログラム全体で，消化管穿孔は，事象発現時にプラセボ投与中の 2 例（大腸穿孔が 1 例 1 件，大腸穿孔及び腹部膿瘍が 1 例に各 1 件），ウパダシチニブ 15 mg 投与中の 1 例（大腸穿孔 1 件）及びウパダシチニブ 30 mg 投与中の 1 例（腹部膿瘍 1 件）に認められた。ウパダシチニブ投与中の被験者で認められた大腸穿孔は，試験で規定されている大腸内視鏡検査の合併症として発現した。
- 主要心血管事象（MACE）：
  16 週間までの導入療法のウパダシチニブ 45 mg 投与では，MACE は認められなかった。維持療法期又は長期継続投与期では，MACE は事象発現時にウパダシチニブ 15 mg 投与中の 3 例，ウパダシチニブ 30 mg 投与中の 2 例，及びプラセボ投与中の 1 例に認められた。UC を対象とした臨床開発プログラム全体で，ウパダシチニブを 1

回以上投与された被験者（全ウパダシチニブ併合群）での MACE の 100 人年あたりの発現被験者数は，0.2 例/100 人年であった。MACE を発現したいずれの被験者も，既知の心血管リスク因子を 1 つ以上有していた。

- 血栓症：
  導入療法期では，45 mg 併合群及びプラセボ併合群の各 1 例で静脈血栓塞栓症が認められた。ウパダシチニブ 45 mg 投与の延長治療期では，静脈血栓塞栓症は認められなかった。52 週間までの維持療法期では，ウパダシチニブ 15 mg 投与中及びウパダシチニブ 30 mg 投与中の各 2 例に静脈血栓塞栓症が認められ，プラセボ投与中の被験者では認められなかった。静脈血栓塞栓症の長期投与の発現率は，維持用量のウパダシチニブ 15 mg 投与と 30 mg 投与で同様であった。ウパダシチニブを 1 回以上投与された被験者（全ウパダシチニブ併合群）での静脈血栓塞栓症の 100 人年あたりの発現被験者数は，0.6 例/100 人年であった。静脈血栓塞栓症を発現したほとんどの被験者が，血栓症で特定されているリスク因子を 1 つ以上有していた。

以上より，導入用量のウパダシチニブ 45 mg，並びに維持用量のウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg の安全性プロファイルは，中等症から重症の活動性 UC を有する成人患者に対する治療として許容できることが支持された。

2.5.5.4.2 日本人被験者のプロファイル

PC IND 集団及び EXT IND 集団では，日本人における安全性は全体集団とおおむね同様であった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，有害事象の概要の 100 人年あたりの発現件数は日本人部分集団と全体集団との間でおおむね同様であった。日本人部分集団の特に注目すべき有害事象の 100 人年あたりの発現件数を全体集団と比較すると，帯状疱疹，クレアチンホスホキナーゼ増加及び薬剤に関連する肝障害は 30 mg 併合群でわずかに多く，好中球減少症は 30 mg 併合群で多かったが，これらを除き，特に注目すべき有害事象のパターンは，日本人部分集団と全体集団との間でおおむね同様であった。

ALL $TRT_{[subj]}$集団の日本人部分集団のうち，申請用法・用量（導入療法としてウパダシチニブを 45 mg，維持療法としてウパダシチニブを 30 mg 又は 15 mg）を投与された日本人被験者は 103 例であった。このうち，ウパダシチニブを 26 週以上投与された被験者は 99 例で，52 週間以上投与された被験者は 94 例であった（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。この用量範囲を投与された被験者における全般的な有害事象と特に注目すべき有害事象のパターンは，日本人部分集団と全体集団との間で同様であった。

中等症から重症の活動性 UC を有する被験者では，導入療法及び長期投与を含む維持療法における安全性プロファイルは，日本人部分集団と全体集団でおおむね同様であった。また，日本人部分集団における安全性プロファイルは，これまで他の疾患で認められているものと同様であり，新たな安全性上の懸念は認められなかった。

2.5.5.5 参考文献

該当なし

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

潰瘍性大腸炎（以下「UC」）は，大腸に発生する慢性・再発性の炎症性疾患であり，腸粘膜及び粘膜下層の炎症・潰瘍を特徴とする。臨床症状の特徴として，便意逼迫及びしぶりを伴う出血性下痢がある。臨床経過は，再燃と寛解を特徴とする。

UC でみられる腸管症状で最も重度なものは中毒性巨大結腸及び穿孔である。腸管外合併症には，関節炎，皮膚症状，ぶどう膜炎，及び原発性硬化性胆管炎がある。UC 患者は結腸癌のリスクが高く，そのリスクは罹病期間及び結腸の罹患範囲と共に上昇する[1]。

UC は，30 歳以下の成人に多く発症するものの，小児や 50 歳以上の年齢層にもみられる疾患である[2]。様々な地域で実施された研究の結果から，UC の有病率は，年代の経過に伴って増加する傾向が認められる[3–5]。地域別では，欧州で 10 万人あたり 505 人と最も高く，北米では 10 万人あたり 286.3 人，アジア及び中東では 10 万人あたり 106.2 人[6]，本邦では 10 万人あたり 172.9 人である[7][8]。2017 年の報告では，UC の罹患率は，欧州で 10 万人年あたり 57.9 人と最も高く，北米では 10 万人年あたり 23.1 人，アジア及び中東では 10 万人年あたり 6.5 人であった[6]。

2.5.6.1.2 現行の治療

UC の治療では，炎症を抑制し症状を緩和することを目標とする。UC の治療薬は限られており，利用できる薬物治療であっても，炎症過程が必ずしも寛解するとは限らず，重大な有害事象の危険性を伴う。

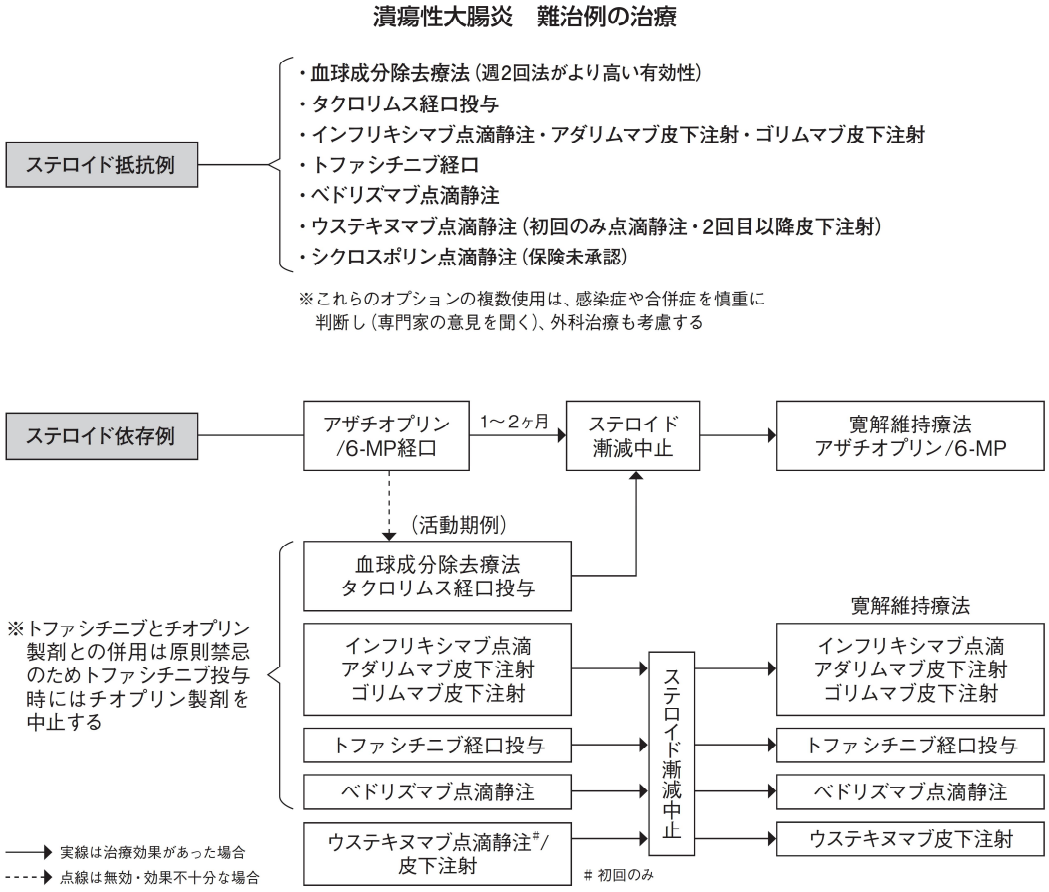
軽症から中等症の活動性 UC に対する治療薬として，5-アミノサリチル酸誘導体製剤や免疫調節薬などが投与される。より重症化した患者には，副腎皮質ステロイドが投与されるが，長期投与には不向きである[9]。副腎皮質ステロイドの投与で，感染症，情動障害，精神障害，皮膚損傷，代謝性骨疾患などの副作用の発現頻度や重症度が高まる。副腎皮質ステロイドは寛解の維持に有効ではなく，米国消化器病学会の UC 治療指針では，副腎皮質ステロイドの長期投与は推奨されていない[9]。中等症から重症の症状が認められる患者では，免疫調節薬（アザチオプリン，6-メルカプトプリン［以下「6-MP」］又はメトトレキサート［以下「MTX」］）での治療が有効なことがある（本邦において 6-MP 及び MTX は UC に対して保険適応外である）。しかし，免疫調節薬は，導入療法として使用するには効果の発現が遅く（3–6 ヵ月），維持療法として使用するには骨髄抑制，感染症，肝毒性，膵炎，悪性腫瘍などの有害事象が発現する危険性があることから，その投与は限定的である[9,10]。これらの治療を実施した場合にも，10 年間で約 10%–15%の UC 患者は再発率の高い重度の臨床経過をたどり，約 10%–15%の UC 患者は，炎症経過の原因部分を除去するために結腸/直腸の切除が必要となるが，重大な術後合併症を伴うことがある[10]。

特定の免疫学的経路を標的とする生物学的製剤も，中等症から重症の UC 患者で治療効果が評価されてきた。抗腫瘍壊死因子（以下「TNF」）製剤は，初めて炎症性腸疾患に使用された生物

学的製剤である。抗ヒト TNF-α 抗体製剤であるインフリキシマブ，アダリムマブ，及びゴリムマブは，UC に対する治療薬として使用されている。抗ヒト α4β7 インテグリン抗体製剤であるベドリズマブや，最近では，抗ヒトインターロイキン 12/23 p40 抗体製剤であるウステキヌマブの炎症性腸疾患への適応が承認された[11]。その他，ヤヌスキナーゼ（以下「JAK」）阻害剤であるトファシチニブも UC の適応症を有している。

国内では，厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（久松班）潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針（2021 年 3 月改訂）[2]において，UC の難治例の治療として，血球成分除去療法，タクロリムス，インフリキシマブ，アダリムマブ，ゴリムマブ，トファシチニブ，ベドリズマブ，ウステキヌマブ，シクロスポリン，手術が挙げられている（図 2.5.6-1）。これらのうち，シクロスポリンは UC に対する適応を有していない。

図 2.5.6-1.　　UC　難治例の治療



注：厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（久松班）潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針（2021 年 3 月改訂）から引用[2]

UC の治療において，生物学的製剤は，非経口投与のため，注入又は注射部位反応を引き起こす可能性がある。その他の副作用は重篤な感染症であり，抗 TNF 製剤及びウステキヌマブ製剤では，黒色腫及びリンパ腫などの稀な悪性腫瘍が発現する可能性がある[12, 13]。また，生物学的製剤を投与された患者の 17%–45%のみが臨床的寛解を達成するが，一部の生物学的製剤では，有効性の発現が遅く，最大の有効性が得られるまでに 3 ヵ月以上かかることがある。更に，抗薬物抗体は効果の減弱及び過敏症反応の増加につながる可能性がある[14–17]。これらの治療法が利用可能であっても，UC 患者の最大 25%は入院が必要となる可能性があり，約 15%の患者は生命を脅かす疾患である急性重症潰瘍性大腸炎を発症する。本疾患には入院及び入院治療が推奨され，効果の早期発現が極めて重要である[18]。最近承認された薬剤（ベドリズマブ，ウステキヌマブ，トファシチニブ）を投与された UC 患者での臨床的寛解率は，導入療法で最大で約 19%，維持療法で最大で約 45%と限定的であった[19–21]。このため，生物学的製剤を含む既存の薬物治療に対して効果不十分又は不耐容の UC 患者では，メディカルニーズとして新たな治療の選択肢が求められている。

2.5.6.1.3 治療状況に関する不確実性

粘膜治癒は中等症から重症の UC に対する長期的な治療目標であるが，内視鏡検査による粘膜の炎症の確認のみで粘膜治癒を評価することが最適な方法であるかどうかについては，まだ定かではない。組織学的検査及び内視鏡検査に基づく粘膜の改善に関する評価項目（つまり，組織学的な評価と内視鏡的な評価の組み合わせからなる評価項目）を臨床試験に組み入れることで，内視鏡検査のみで粘膜の改善を評価するよりも不確実性を減らすことができる。しかしながら，UC 患者を対象に実施された過去の第 III 相開発プログラムでは，このような評価項目は必ずしも含まれていない。ウパダシチニブの UC 患者を対象とした臨床試験で評価項目として設定した粘膜治癒（内視鏡サブスコアが 0 かつ Geboes スコアが 2 未満と定義）は，深いレベルでの粘膜治癒を意味するもので，UC 患者を対象とした過去の第 III 相開発プログラムでは使われていないものである。

中等症から重症の UC 患者では直腸出血が主な症状であり，直腸出血をなくすことは臨床的に重要である。直腸出血が認められないという条件は，UC 患者を対象とした過去の第 III 相開発プログラムでは必ずしも評価項目に含まれていない。

2.5.6.2 プロダクト・プロファイル

ウパダシチニブは，選択的かつ可逆的な JAK 阻害薬である。ウパダシチニブは，関節リウマチに対する治療薬として本邦，米国，欧州を含む世界各国で承認されている。更に本邦では，関節症性乾癬及びアトピー性皮膚炎に対する治療薬としても承認されている（2021 年 10 月現在）。

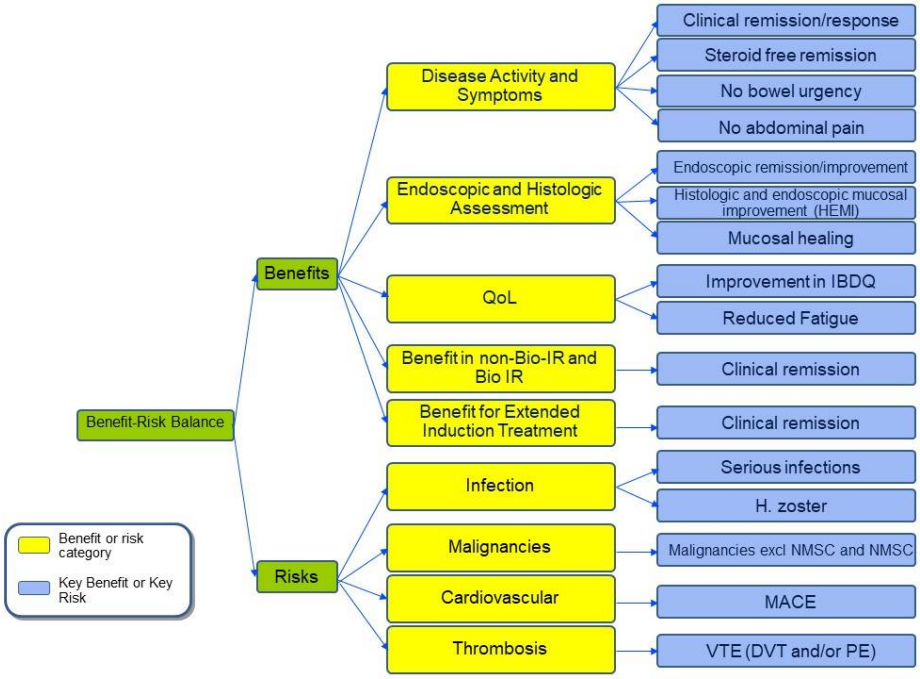
UC に対するウパダシチニブの開発計画は，中等症から重症の活動性 UC 患者を対象に，ウパダシチニブの有効性及び安全性を評価する目的で計画された。生物学的製剤に対して効果不十

分，効果減弱又は不耐容である患者（以下「Bio-IR」），及び従来の治療（経口アミノサリチル酸製剤，免疫調節薬又は副腎皮質ステロイド）に対して効果不十分，効果減弱又は不耐容を示すものの生物学的製剤は無効ではない患者（以下「Non-bio-IR」）の両方を対象とした。

ベネフィット・リスク評価は主に同じ試験デザインによる 2 つの第 III 相導入療法試験（M14-234 試験 Substudy［以下「SS」］2［5.3.5.1-1 項］及び M14-675 試験［5.3.5.1-2 項］），第 III 相維持療法試験（M14-234 試験 SS 3［5.3.5.1-3 項］）及び第 III 相長期継続投与試験（M14-533 試験［5.3.5.2-1 項］）から得たエビデンスに基づいた。

ウパダシチニブ投与の主なベネフィット及びリスクを，評価の分類（図 2.5.6-2），フォレストプロット（図 2.5.6-3–図 2.5.6-5）により以下に示し，詳細を 2.5.6.2.1 項及び 2.5.6.2.2 項に示した。

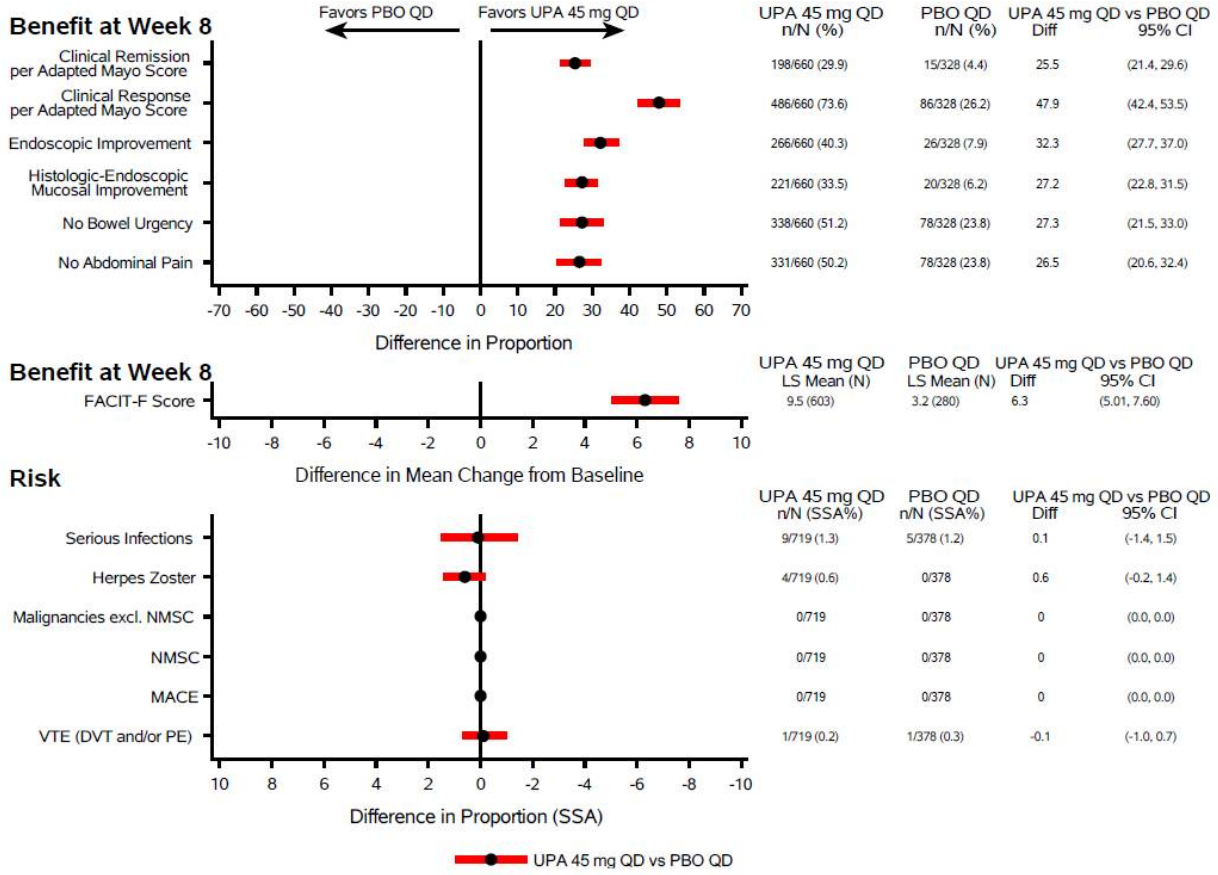
図 2.5.6-2.　　UC でのウパダシチニブのベネフィット・リスク評価の分類



Bio-IR = subjects who had an inadequate response, loss of response, or intolerance to biologic therapy; DVT = deep vein thrombosis; excl = excluding; IBDQ = Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; MACE = major adverse cardiovascular event; NMSC = non-melanoma skin cancer; PE = pulmonary embolism; QoL = quality of life; VTE = venous thromboembolic event

Note:　Key benefits and risks (yellow boxes) will be discussed using key evidence substantiating these benefits and risks (blue boxes) in Section 2.5.6.2.1 and 2.5.6.2.2.

図 2.5.6-3. ウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回投与対プラセボの投与 8 週時までの導入療法におけるベネフィット・リスクのフォレストプロット

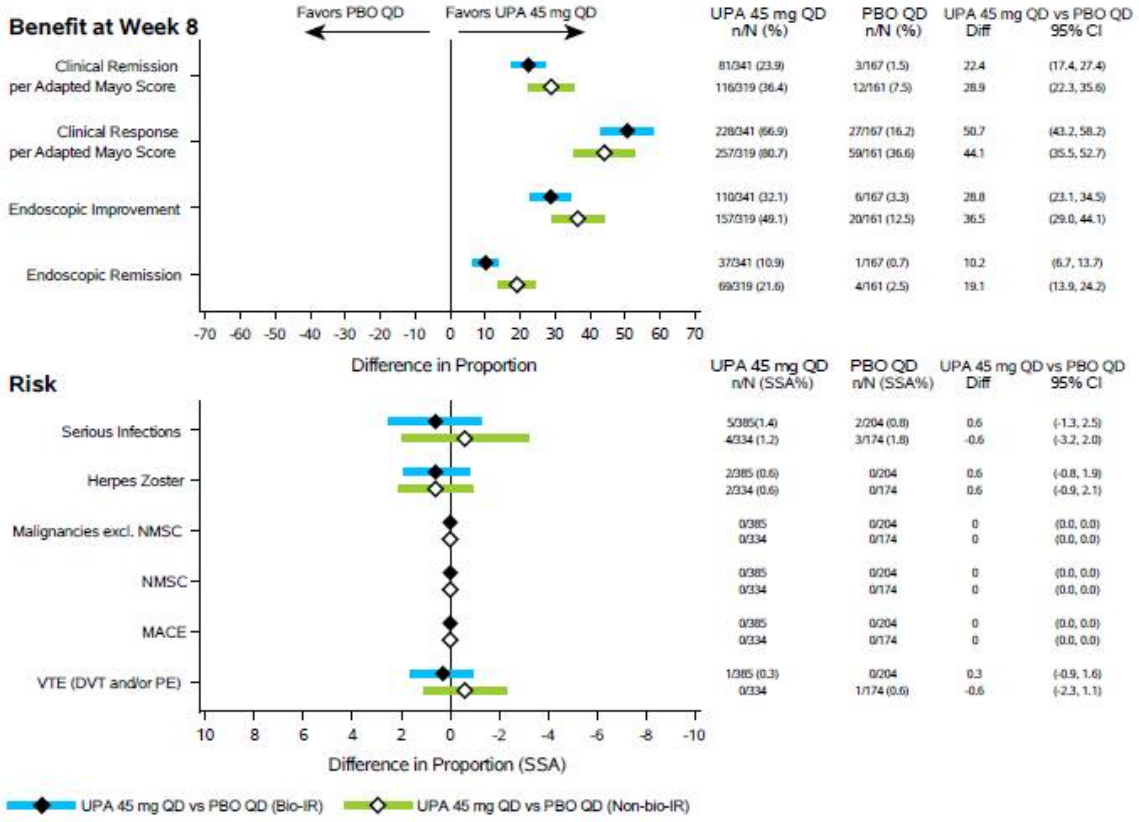


CI = confidence interval; Diff = difference; DVT = deep vein thrombosis; FACIT-F = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; LS = least square; MACE = major adverse cardiovascular event; NMSC = non melanoma skin cancer; PBO = placebo; PE = pulmonary embolism; SSA = study-size adjusted; QD = once daily; UPA = upadacitinib; VTE = venous thromboembolic events

Note: Benefits were based on the subjects who were randomized to either PBO QD or UPA 45 mg QD treatment group and received at least 1 dose of DB study drug in Part 1 of the Phase 3 induction studies. Risks were based on all subjects who have been exposed to at least 1 dose of PBO QD or UPA 45 mg QD during the 8 week PBO controlled induction period from the Phase 2b and Phase 3 studies.

Cross reference：ISE Table 1.2 1.1.1, Table 1.2 1.2.1, Table 1.2 1.4.1, Table 1.2 1.6.1, Table 1.2 1.7.1, Table 1.2 1.8.1, Table 1.2 1.12.1, ISS Table 2.4 1.2.1

図 2.5.6-4. Bio-IR の状態別（Bio-IR，Non-bio-IR）のウパダシチニブ 45 mg 1 日 1 回投与対プラセボの投与 8 週時までの導入療法におけるベネフィット・リスクのフォレストプロット



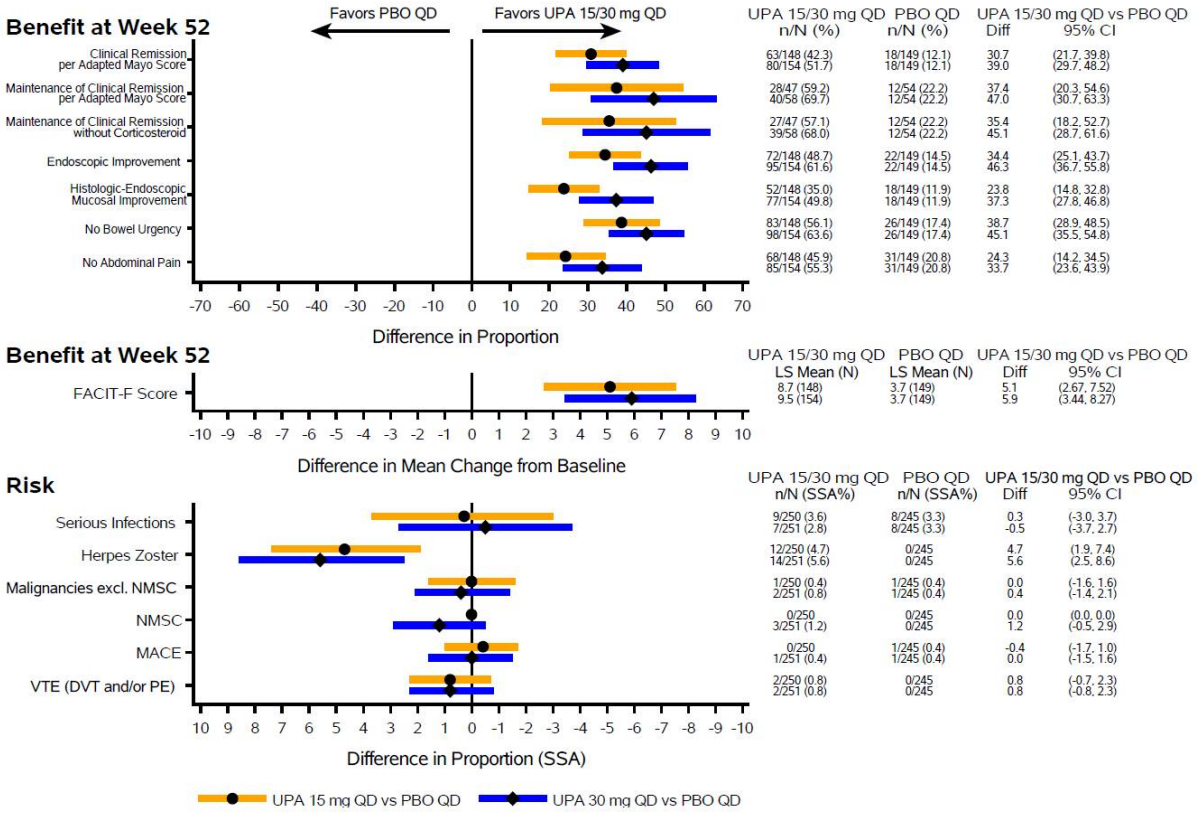
Bio-IR = subjects who had an inadequate response, loss of response, or intolerance to biologic therapy; CI = confidence interval; Diff = difference; DVT = deep vein thrombosis; MACE = major adverse cardiovascular event; NMSC = non melanoma skin cancer; Non-Bio-IR = subjects who did not have an inadequate response, loss of response, or intolerance to biologic therapy; PBO = placebo; PE = pulmonary embolism; SSA = study-size adjusted; QD = once daily; UPA = upadacitinib; VTE = venous thromboembolic events

Notes: Benefits were based on the subjects who were randomized to either PBO QD or UPA 45 mg QD treatment group and received at least 1 dose of DB study drug in Part 1 of the Phase 3 induction studies. Risks were based on all subjects who have been exposed to at least 1 dose of PBO QD or UPA 45 mg QD during the 8 week PBO controlled induction period from the Phase 2b and Phase 3 studies.

Key benefits for Bio-IR and Non-Bio-IR are based on available integrated endpoints for these populations.

Cross reference：ISE Table 1.2　4.4, Table 1.2　4.17, Table 1.2　4.18, Table 1.2　4.19, ISS Table 2.4　1.5.2.5

図 2.5.6-5. ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg 1 日 1 回投与対プラセボの投与 52 週時までの維持療法におけるベネフィット・リスクのフォレストプロット



CI = confidence interval; Diff = difference; DVT = deep vein thrombosis; FACIT-F = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; LS = least square; MACE = major adverse cardiovascular event; NMSC = non melanoma skin cancer; PBO = placebo; PE = pulmonary embolism; SSA = study-size adjusted; QD = once daily; UPA = upadacitinib; VTE = venous thromboembolic events

Note: Benefits and risks were based on Cohort 1 subjects in Study M14-234 SS3. Benefits were based on the first 450 (actual number of subjects was 451) randomized and treated subjects with 8 week UPA 45 mg QD induction treatment and who were enrolled for 52-week maintenance treatment period in Cohort 1. Risks were based on subjects who received UPA 45 mg QD during any induction period in the Phase 2b or Phase 3 study (Part 1 or Part 2) and who were re-randomized and exposed to at least 1 dose of study drug during the 44- or 52-week maintenance period in M14-234 SS3 Cohort 1.

Cross reference：M14-234 試験 SS 3 CSR Table 14.2　1.2, Table 14.2　2.1.1, Table 14.2　2.2.1, Table 14.2　2.3.1, Table 14.2　2.7.1, Table 14.2　2.10.1, Table 14.2　2.11.1, Table 14.2　2.12.1, ISS Table 2.4　3.2.1

2.5.6.2.1 ベネフィット

主なベネフィットを表 2.5.6-1 並びに図 2.5.6-3，図 2.5.6-4 及び図 2.5.6-5 に示す。

導入療法でのウパダシチニブ 45 mg の投与は，高い有効性を示した。また，維持療法では，主要及び主な副次評価項目について，ウパダシチニブの 15 mg 投与と比較して，30 mg 投与は数値的に高い有効性を示した。有効性の評価項目，解析対象集団及び統計解析の詳細は，2.7.3.1.2 項，2.7.3.1.3 項及び 2.7.3.1.4 項に示した。

表 2.5.6-1. 中等症から重症の活動性 UC に対する導入療法及び維持療法におけるウパダシチニブのベネフィット

	8-Week Induction[a]		Maintenance Week 52[b]			16-Week Extended Induction[c]	Maintenance (Week 52) Among Responders to Extended Induction[d]	
Endpoint	PBO N = 328 n (%)	UPA 45 mg[e] N = 660 n (%)	PBO N = 149 n (%)	UPA 15 mg[e] N = 148 n (%)	UPA 30 mg[e] N = 154 n (%)	UPA 45 mg N = 125 n (%)	UPA 15 mg N = 21 n (%)	UPA 30 mg N = 24 n (%)
Disease Activity and Symptoms								
Clinical remission per Adapted Mayo score	15 (4.4%)	198 (29.9%)	18 (12.1%)	63 (42.3%)	80 (51.7%)	7 (5.6%)	4 (19.0%)	8 (33.3%)
Clinical response per Adapted Mayo score	86 (26.2%)	486 (73.6%)	N = 134 25 (18.8%)	N = 135 85 (63.0%)	N = 144 110 (76.6%)	60 (48.3%)	N = 14 5 (35.7%)	N = 21 14 (66.7%)
Corticosteroid free clinical remission	N/A	N/A	N = 54 12 (22.2%)	N = 47 27 (57.1%)	N = 58 39 (68.0%)	N/A	N = 1 0%	N = 2 2 (100%)
No bowel urgency	78 (23.8%)	338 (51.2%)	26 (17.4%)	83 (56.1%)	98 (63.6%)	38 (30.4%)	6 (28.6%)	10 (41.7%)
No abdominal pain	78 (23.8%)	331 (50.2%)	31 (20.8%)	68 (45.9%)	85 (55.3%)	50 (40.0%)	8 (38.1%)	10 (41.7%)
Endoscopic and Histologic Assessment								
Endoscopic improvement	26 (7.9%)	266 (40.3%)	22 (14.5%)	72 (48.7%)	95 (61.6%)	18 (14.3%)	5 (23.8%)	9 (37.5%)
Histologic/endoscopic mucosal improvement (HEMI)	20 (6.2%)	221 (33.5%)	18 (11.9%)	52 (35.0%)	77 (49.8%)	14 (11.0%)	2 (9.5%)	6 (25.0%)
Mucosal healing (defined as endoscopic subscore = 0 and Geboes score < 2)	5 (1.5%)	80 (12.2%)	7 (4.7%)	26 (17.6%)	29 (19.0%)	4 (3.4%)	1 (4.8%)	2 (8.3%)

Endpoint	8-Week Induction		Maintenance Week 52			16-Week Extended Induction	Maintenance (Week 52) Among Responders to Extended Induction	
	PBO N = 328 n (%)	UPA 45 mg[e] N = 660 n (%)	PBO N = 149 n (%)	UPA 15 mg[e] N = 148 n (%)	UPA 30 mg[e] N = 154 n (%)	UPA 45 mg N = 125 n (%)	UPA 15 mg N = 21 n (%)	UPA 30 mg N = 24 n (%)
Quality of Life								
Change from Baseline in FACIT-F score (LS Mean)	N = 280 3.2	N = 603 9.5	3.7	8.7	9.5	N = 102 8.7	9.0	10.6
Change from Baseline in IBDQ total score (LS Mean)	N = 281 21.4	N = 607 53.7	17.9	49.2	58.9	N = 104 46.0	42.6	43.5

FACIT-F = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; IBDQ = Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; N/A = not applicable; PBO = placebo; UC = ulcerative colitis; UPA = upadacitinib

a. Placebo-Controlled Induction Treatment Analysis Set

b. ITT_A Population

c. Extended Induction Treatment Analysis Set

d. ITT_B Population

e. *P* value < 0.001.

Cross reference：ISE Table 1.2__1.1.1, Table 1.2__1.2.1, Table 1.2__1.4.1, Table 1.2__1.6.1, Table 1.2__1.7.1, Table 1.2__1.8.1, Table 1.2__1.10.1, Table 1.2__1.11.1, Table 1.2__1.12.1, Table 1.2__1.24, Table 1.2__2.1.1, Table 1.2__2.2.1, Table 1.2__2.4.1, Table 1.2__2.5.1, Table 1.2__2.6.1, Table 1.2__2.7.1, Table 1.2__2.9, Table 1.2__2.10.1, Table 1.2__2.11, M14-234 試験 SS 3 CSR Table 14.2__1.2, Table 14.2__2.1.1, Table 14.2__2.3.1, Table 14.2__2.6.1, Table 14.2__2.7.1, Table 14.2__2.8.1, Table 14.2__2.9.1, Table 14.2__2.10.1, Table 14.2__2.11.1, Table 14.2__2.12.1, Table 14.2__4.1.1, Table 14.2__4.2.1, Table 14.2__4.4.1, Table 14.2__4.7.1, Table 14.2__4.8.1, Table 14.2__4.9.1, Table 14.2__4.10.1, Table 14.2__4.11.1, Table 14.2__4.12.1, Table 14.2__4.13.1

2.5.6.2.1.1 ベネフィット 1 – 疾患活動性及び症状

臨床的重要性

出血性下痢は UC を特徴づける症状であり，ウパダシチニブの臨床試験では，排便回数が減少し，直腸出血が認められず，粘膜の脆弱性所見がない状態を，Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解と定義した。Adapted Mayo スコアには内視鏡所見が含まれており，これは，症状の緩和が粘膜の改善と関連していることを確認するために重要である。特記すべき点として，ウパダシチニブの臨床試験では，臨床的寛解の定義で直腸出血が認められないことを必須としており，過去にベドリズマブ（GEMINI I）及びウステキヌマブ（UNIFI）の臨床試験で用いられた臨床的寛解の定義と比較して，より厳格な基準であった。臨床的改善は，臨床的寛解ほど厳格ではないが，被験者にとって臨床的に意味のある Adapted Mayo スコアの全般的な改善を評価した。UC に対する治療による寛解/改善を維持することは重要であり，特に，副腎皮質ステロイドの長期的な投与には日和見感染などのリスクを伴うため，副腎皮質ステロイドから離脱した状態での寛解は重要性が高い[22]。

また，その他の UC の症状で，影響力が強く患者にかなりの苦痛をもたらす症状として，便意切迫感及び腹痛があり，これらの症状は UC 患者の約 70%–80%に認められる。これらの症状の評価は Adapted Mayo スコアに含まれないことから，別途，便意切迫感及び腹痛を評価し，副次評価項目とした。

主要なエビデンス

導入療法

ウパダシチニブ 45 mg 投与による治療効果は，投与 2 週時と早期に認められ，投与 2 週時の部分的 Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率は，プラセボ投与での 26.5%と比較してウパダシチニブ 45 mg 投与で高く，61.8%であった（$P < 0.001$）。群間差は時間経過に伴って大きくなり，投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率は，プラセボ投与での 26.2%と比較して，ウパダシチニブ 45 mg 投与では 73.6%であった。主要評価項目とした投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率は，プラセボ投与での 4.4%と比較してウパダシチニブ 45 mg 投与で高く，29.9%であった（$P < 0.001$）（表 2.5.6-1）。更に，投与 8 週時に便意切迫感及び腹痛を報告しなかった被験者の割合は，プラセボ投与（いずれも 23.8%）と比較してウパダシチニブ 45 mg 投与で有意に高かった（それぞれ 51.2%及び 50.2%，いずれも $P < 0.001$）。

維持療法

導入療法で臨床的改善を達成し，維持療法を開始した被験者に対し，ウパダシチニブ投与による治療効果は，維持療法での用量 30 mg 及び 15 mg のいずれでも経時的に上昇し，プラセボに対して有意な改善を示した。投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率は，プラセボ投与で 12.1%であったのに対し，ウパダシチニブ 30 mg 及び 15 mg 投与では，それぞれ 51.7%及び 42.3%であった（いずれも $P < 0.001$）。ウパダシチニブ投与による有意に高い治療効

果は，臨床的改善の維持に対しても一貫して認められ，導入療法の終了時に臨床的改善を達成した被験者での投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率は，プラセボ投与での 18.8%と比較してウパダシチニブ 30 mg 及び 15 mg 投与で高く，それぞれ 76.6%及び 63.0%であった（いずれも $P < 0.001$）。更に，導入療法の終了時に臨床的寛解を達成した被験者のうち，副腎皮質ステロイドを離脱し，かつ投与 52 週時に Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解を達成した被験者の割合は，プラセボ投与での 22.2%と比較してウパダシチニブ 30 mg 及び 15 mg 投与で高く，それぞれ 68.0%及び 57.1%であった（表 2.5.6-1）。

また，投与 52 週時に便意切迫感を報告しなかった被験者の割合は，プラセボ投与（17.4%）と比較してウパダシチニブ投与で有意に高く（30 mg 投与：63.6%，15 mg 投与：56.1%），腹痛を報告しなかった被験者の割合は，プラセボ投与（20.8%）と比較してウパダシチニブ投与で有意に高かった（30 mg 投与：55.3%，15 mg 投与：45.9%）。

注目すべき点として，各評価項目において，ウパダシチニブ 30 mg 投与での改善率は，15 mg 投与と比較して一貫して数値的に高かった（図 2.5.6-5）。

2.5.6.2.1.2 ベネフィット 2 – 内視鏡的及び組織学的評価

臨床的重要性

粘膜治癒は，UC 治療の長期的な目標であり，治癒した粘膜の内視鏡所見は，症状の改善，及び副腎皮質ステロイドを離脱した状態での臨床的寛解の維持と関連付けられている。内視鏡的改善（内視鏡サブスコアが 1 以下，粘膜の脆弱性なし）は，ウパダシチニブの臨床試験における主な副次評価項目の 1 つである。UC を対象とした過去の試験（GEMINI I［ベドリズマブ］及び OCTAVE［トファシチニブ］）では，内視鏡的基準のみ（組織学的評価を伴わない）により粘膜治癒を定義していた。しかし，組織学的寛解（無再発生存期間を予測できる可能性がある）を内視鏡的寛解と組み合わせることにより，粘膜治癒について，より包括的かつより深く示すことができることが明らかとなった[23]。そこで，ウパダシチニブの臨床試験では，内視鏡的寛解（内視鏡サブスコアが 0）に組織学的寛解（Geboes スコアが 2 未満）を組み合わせることにより，粘膜治癒を定義した。また，組織学的－内視鏡的粘膜改善の定義は，内視鏡サブスコアが 1 以下及び Geboes スコアが 3.1 以下（Geboes スコアが 3.1 超は UC 再発と関連付けられている）であった[24]。

主要なエビデンス

導入療法

投与 8 週時の内視鏡的改善率（粘膜の脆弱性なし）及び組織学的－内視鏡的粘膜改善率は，プラセボ投与でのそれぞれ 7.9%及び 6.2%と比較して，ウパダシチニブ 45 mg 投与でそれぞれ 40.3%及び 33.5%であった（いずれも $P < 0.001$）（表 2.5.6-1）。最も厳格な基準（内視鏡的寛解と組織学的寛解の組み合わせ）による投与 8 週時の粘膜治癒率は，プラセボ投与（1.5%）と比較して，ウパダシチニブ 45 mg 投与（12.2%）で高かった（$P < 0.001$）（表 2.5.6-1）。

維持療法

導入療法で臨床的改善を達成し，維持療法を開始した被験者に対し，維持療法でのウパダシチニブ 30 mg 及び 15 mg 投与による治療効果は，プラセボと比較して有意に高かった（表 2.5.6-1）。投与 52 週時の内視鏡的改善率は，プラセボ投与での 14.5%と比較して，ウパダシチニブ 30 mg 及び 15 mg 投与でそれぞれ 61.6%及び 48.7%であった（いずれも $P < 0.001$）。投与 52 週時の組織学的－内視鏡的粘膜改善率は，プラセボ投与での 11.9%と比較して，ウパダシチニブ 30 mg 及び 15 mg 投与でそれぞれ 49.8%及び 35.0%であった（いずれも $P < 0.001$）。また，最も厳格な基準による投与 52 週時の粘膜治癒率は，プラセボ投与での 4.7%と比較して，ウパダシチニブ 30 mg 及び 15 mg 投与でそれぞれ 19.0%及び 17.6%であった（いずれも $P < 0.001$）。

注目すべき点として，これらの 3 つの評価項目において，ウパダシチニブ 30 mg 投与での改善率は，15 mg 投与と比較して一貫して数値的に高かった（表 2.5.6-1）。

2.5.6.2.1.3 ベネフィット 3 – 生活の質（QOL）

臨床的重要性

UC 患者の生活の質（QOL）は，再燃及び症状が予測不能であることに起因する不安や恐れに関連している場合がある [25]。Inflammatory Bowel Disease Questionnaire（以下「IBDQ」）による QOL の評価では，下位尺度として，UC に伴う腸症状及び全身症状だけではなく，患者の情緒機能及び社会的機能（不安や，予測不能な症状に関する懸念に起因して社会的活動を避けることなど）を評価する [26]。すなわち，IBDQ により，患者の視点から疾患の負荷を総合的に評価することができる。

また，疲労は，UC に高頻度にみられる症状の 1 つであり，赤血球沈降速度や C 反応性タンパクなどの炎症性疾患のマーカーと相関性があることが示されている。疲労の評価には，Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue（以下「FACIT-F」）を用いた。公表文献によると，FACIT-F の臨床的に意義のあるベースラインからの最小変化量の範囲は，2.8–6.8 ポイントである。申請者は，更に UC 患者で FACIT-F を使用することの妥当性を検証し，UC 患者における FACIT-F の臨床的に意義のあるベースラインからの最小変化量は 5 ポイントと特定した（COA Dossier for FACIT-F［5.3.5.4-7 項］参照）。

主要なエビデンス

導入療法

投与 8 週時の IBDQ 合計スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，プラセボ投与での 21.4 と比較して，ウパダシチニブ 45 mg 投与では 53.7 であり，より大きな改善が認められた（$P < 0.001$）（表 2.5.6-1）。更に，この投与 8 週時の変化量の群間差（各群の最小二乗平均の差）は 32.4 であり，臨床的に意味のある差であった [27]。

投与 8 週時の FACIT-F スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，プラセボ投与での 3.2 と比較して，ウパダシチニブ 45 mg 投与では 9.5 であり，より大きな改善が認められた（$P < 0.001$）（表 2.5.6-1）。この投与 8 週時の変化量の群間差（各群の最小二乗平均の差）は 6.3 であり，統計学的に有意かつ臨床的に意味のある差であった。

維持療法

投与 52 週時の IBDQ 合計スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，プラセボ投与での 17.9 と比較して，ウパダシチニブ 30 mg 及び 15 mg 投与ではそれぞれ 58.9 及び 49.2 であり，有意に大きい改善が認められた（いずれも $P < 0.001$）（表 2.5.6-1）。

投与 52 週時の FACIT-F スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，プラセボ投与での 3.7 と比較して，ウパダシチニブ 30 mg 及び 15 mg 投与ではそれぞれ 9.5 及び 8.7 であり，有意に大きい改善が認められた（いずれも $P < 0.001$）（表 2.5.6-1）。この投与 52 週時の変化量の群間差（各群の最小二乗平均の差）は，統計学的に有意かつ臨床的に意味のある差であった。

2.5.6.2.1.4 ベネフィット 4 – Non-bio-IR 及び Bio-IR の患者に対するベネフィット

臨床的重要性

UC の罹患率は，欧州で 10 万人年あたり 57.9 人，北米で 10 万人年あたり 23.1 人であり，相当数の患者が新たに UC と診断されていることを示している。様々な症状及び治療選択肢を考慮し，臨床経過の初期段階では患者は従来の治療法を開始するが，従来の治療法に対して効果不十分又は不耐容を示す患者がみられる。過去 15 年間に UC を対象とする抗 TNF 製剤及びその他の生物学的製剤が複数承認されてきたのに伴い，これまでに抗 TNF 製剤及びその他の生物学的製剤に対して効果不十分又は不耐容を示したことがある患者もみられる [6]。したがって，ウパダシチニブの開発プログラムでは，Non-bio-IR と，Bio-IR の両方を対象として有効性を検討した。ウパダシチニブの臨床試験の被験者の内訳は，Non-bio-IR 及び Bio-IR の患者が約 50%ずつであった。

主要なエビデンス

導入療法

Bio-IR の被験者では，投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率は，プラセボ投与では 1.5%のみであったのに対し，ウパダシチニブ 45 mg 投与では 23.9%であった。また，副次評価項目とした投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率及び内視鏡的改善率は，プラセボ投与でのそれぞれ 16.2%及び 3.3%と比較してウパダシチニブ 45 mg 投与で高く，それぞれ 66.9%及び 32.1%であった。Non-bio-IR の被験者で群間比較した結果からも同様に一貫してウパダシチニブ 45 mg 投与による改善が示された（図 2.5.6-4）。

維持療法

Bio-IR の被験者では，投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率は，プラセボ投与では 7.5%のみであったのに対し，ウパダシチニブ 30 mg 及び 15 mg 投与ではそれぞれ 49.1%及び 40.5%であった。「導入療法試験で Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解を達成した被験者のうち，投与 52 週時に Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解を達成し，かつ副腎皮質ステロイドを投与 52 週時までに 90 日間以上離脱していた被験者の割合」，「導入療法の終了時に臨床的改善を達成した被験者での投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率」，「内視鏡的改善率」，「組織学的－内視鏡的粘膜改善率」及び「粘膜治癒率」は，プラセボ投与でそれぞれ 13.6%，15.6%，7.8%，5.2%及び 2.5%であったのに対し，ウパダシチニブ 30 mg ではそれぞれ 73.0%，68.8%，56.1%，47.6%及び 16.1%，ウパダシチニブ 15 mg 投与ではそれぞれ 70.6%，60.9%，43.3%，32.9%及び 17.2%であり，これらを含む投与 52 週時のすべての副次評価項目について，ウパダシチニブ投与による改善が示された。Non-bio-IR の被験者で群間比較した結果からも同様に一貫してウパダシチニブ投与による改善が示された（M14-234 試験 SS 3 CSR Table 14.2　5.4，Table 14.2　5.16 - Table 14.2　5.23，UC labeling support tables Table 5）。

2.5.6.2.1.5　　ベネフィット 5 – 導入療法延長投与におけるベネフィット

臨床的重要性

ウパダシチニブの臨床試験では，45 mg を 8 週間投与する導入療法期を実施し，その終了時に臨床的改善を達成した被験者を維持療法試験で再ランダム化する試験デザインとした。導入療法に対して最初は反応しない場合があることが知られている。UC に対する経口剤による治療の選択肢は限られていることから，ウパダシチニブ 45 mg を更に 8 週間投与する延長治療期を設定し，最初の 8 週間の導入療法では臨床的改善を達成しなかった被験者が，ウパダシチニブを更に 8 週間延長投与することにより臨床的改善を達成することができるか検討した。

主要なエビデンス

導入療法延長の有効性

導入療法としてウパダシチニブ 45 mg を 8 週間延長投与（計 16 週間投与）した被験者 125 例のうち，投与 16 週時に Adapted Mayo スコアによる臨床的改善を達成した被験者の割合は 48.3%であった。また，投与 16 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率，内視鏡的改善率，組織学的－内視鏡的粘膜改善率及び粘膜治癒率はそれぞれ 5.6%，14.3%，11.0%及び 3.4%であった。延長した導入療法で臨床的改善を達成した被験者に認められた IBDQ 及び FACIT-F の改善は，8 週間の導入療法で臨床的改善を達成した被験者に認められた結果と同様であった（表 2.5.6-1）。

延長した導入療法で臨床的改善を達成した集団に対する維持療法

投与 52 週時のデータを用いた予備的な解析の結果，延長した導入療法で臨床的改善を達成した被験者のうち，維持療法でウパダシチニブ 30 mg を投与した被験者の 66.7%及びウパダシチニ

ブ 15 mg を投与した被験者の 35.7%が，投与 52 週時に Adapted Mayo スコアによる臨床的改善を維持していた。

同じ被験者集団を対象とした投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率は，ウパダシチニブ 30 mg 及び 15 mg 投与でそれぞれ 33.3%及び 19.0%であった。これらの臨床症状に関する結果と同様に，投与 52 週時の内視鏡的改善率，組織学的－内視鏡的粘膜改善率及び粘膜治癒率は，ウパダシチニブ 30 mg 投与（それぞれ 37.5%，25.0%及び 8.3%）の方が 15 mg 投与（それぞれ 23.8%，9.5%及び 4.8%）と比較して数値的に高かった（表 2.5.6-1）。

2.5.6.2.1.6 日本人患者におけるベネフィット

日本人部分集団における有効性評価の結果は 2.7.3.3.3.1 項に示した。

導入療法プラセボ対照併合解析集団（以下「PC IND 集団」）の日本人部分集団での投与 8 週時における Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率は，プラセボ投与と比較して 45 mg 投与の方が数値的に高かった。また，副次評価項目（11 項目）の全項目で，プラセボ投与と比較して 45 mg 投与で改善が認められた。

導入療法としてウパダシチニブ 45 mg を 8 週間投与した後，更に 8 週間延長投与（計 16 週間投与）した導入療法延長投与併合解析集団（以下「EXT IND 集団」）の日本人被験者の数は限られており結果の解釈には注意が必要であるが，日本人部分集団の投与 16 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率は全体集団と同様であった。また，投与 16 週時の粘膜治癒率（0%）を除き，Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率，内視鏡的改善率，組織学的－内視鏡的粘膜改善率，IBDQ の改善及び FACIT-F の改善は，全体集団と同様であった。

第 III 相維持療法試験の主要評価項目である，投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解において，プラセボ投与と比較して 30 mg 投与及び 15 mg 投与で数値的に高かった。順位付き副次評価項目では，投与 52 週時の内視鏡的寛解及び粘膜治癒を除き，プラセボ投与と比較して 30 mg 投与及び 15 mg 投与で改善が認められた。延長した導入療法で臨床的改善を達成した日本人部分集団は，対象となる被験者数が少ないため結果の解釈には注意が必要であるものの，日本人部分集団で認められた有効性は全体集団とおおむね同様であった。

日本人部分集団における Bio-IR 及び Non-bio-IR の被験者数は限られており，結果解釈には注意が必要であるが，第 III 相導入療法試験及び第 III 相維持療法試験における日本人 Bio-IR 及び Non-bio-IR の被験者で群間比較した結果から，おおむねウパダシチニブ投与による改善が示された（ISE Table 1.2　4.4 J，Table 1.2　4.17 J，Table 1.2　4.18 J，Table 1.2　4.19 J，M14-234 試験 SS 3 JSA Table 14.2　5.4 J，Table 14.2　5.16 J – Table 14.2　5.23 J）。

日本人部分集団における有効性は全体集団と同様であり，一貫性が示された。これより，日本人患者においても全体集団と同様のベネフィットが期待できると考えられた。

2.5.6.2.2 リスク

UC 患者を対象としたウパダシチニブの臨床開発プログラムにおける主要リスクについて，短期投与時の発現割合及び長期投与時（投与 52 週時まで）の 100 人年あたりの発現件数又は 100 人年あたりの発現被験者数を表 2.5.6-2 に示す（ベネフィット・リスクのフォレストプロットは図 2.5.6-3–図 2.5.6-5 に示した）。解析対象集団の詳細は 2.7.4.1.1.2.1 項に示した。

表 2.5.6-2. 中等症から重症の活動性 UC 患者を対象としたウパダシチニブの導入療法及び維持療法における主要リスク

	Induction (Week 8) (PBO-Controlled Period)[a]		Extended Induction (Week 16)[b]	Maintenance (Week 52) (PBO-Controlled Period)[c]			Maintenance + LTE[d]	
	Placebo (N = 378) n (%)	UPA 45 mg QD (N = 719) n (%)	UPA 45 mg QD (N = 127) (PY = 39.1) n (E/100 PY or n/100 PY)	Placebo (N = 245) (PY = 135.0) n (E/100 PY or n/100 PY)	UPA 15 mg QD (N = 250) (PY = 199.4) n (E/100 PY or n/100 PY)	UPA 30 mg QD (N = 251) (PY = 218.5) n (E/100 PY or n/100 PY)	UPA 15 mg QD (N = 285) (PY = 413.8) n (E/100 PY or n/100 PY)	UPA 30 mg QD (N = 291) (PY = 425.2) n (E/100 PY or n/100 PY)
Serious infections	5 (1.3)	9 (1.3)	1 (2.6)	8 (5.9)	10 (5.0)	7 (3.2)	18 (4.3)	19 (4.5)
Herpes zoster	0	4 (0.6)	6 (15.3)	0	12 (6.0)	16 (7.3)	22 (5.3)	28 (6.6)
Malignancies excl NMSC	0	0	0/39.1*	1/135.0 (0.7)*	1/199.4 (0.5)*	2/218.4 (0.9)*	1/413.8 (0.2)*	3/425.1 (0.7)*
NMSC	0	0	0/39.1*	0/135.0*	0/199.4*	3/217.4 (1.4)*	0/413.8*	6/418.6 (1.4)*
MACE	0	0	0/39.1*	1/135.0 (0.7)*	0/199.4*	1/217.7 (0.5)*	0/413.8*	2/422.1 (0.5)*
VTE	1 (0.3)	1 (0.1)	0/39.1*	0/135.0*	2/199.1 (1.0)*	2/218.5 (0.9)*	4/410.3 (1.0)*	3/425.1 (0.7)*

E/100 PYs = Number of events per 100 patient-years; EAER = Exposure-Adjusted Event Rate, EAIR = Exposure-Adjusted Incidence Rates, LTE = long-term extension; MACE = major adverse cardiovascular event; n/100 PYs = Number of subjects per 100 patient-years, NMSC = non-melanoma skin cancer; PBO = placebo; PY = patient year; QD = once daily; UC = ulcerative colitis; UPA = upadacitinib; VTE = venous thromboembolic event

a. Placebo-Controlled Induction Analysis Set

b. Extended Induction Analysis Set

c. Responders Maintenance Analysis Set M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1)

d. Responders Maintenance Analysis Set M14-234 Substudy 3 (Cohorts 1 and 3)

* n/100 PYs

Notes: Subgroup analysis was performed in subjects who received > 1 prior biologic and those who received ≤ 1 prior biologic, but not included here.
Sample Size adjusted rates were similar to EAER or EAIR so not included in table.

Cross reference：ISS Table 2.4　1.2.1, Table 2.4　2.2.2, Table 2.4　2.2.3, Table 2.4　3.2.2, Table 2.4　3.2.3

2.5.6.2.2.1 リスク 1 – 重篤な感染症

臨床的重要性

免疫調節療法を受けていない場合，UC の全身性免疫不全への寄与の程度は不明であるが [28]，UC 患者は，異常な粘膜免疫を介して，本質的に感染性合併症を発現しやすい可能性がある [29]。UC 患者は，治療のために使用している様々な免疫抑制剤によって重篤な感染症のリスクが増加している。

主要なエビデンス

導入療法期（PC IND 集団）では，重篤な感染症の発現割合は，45 mg 1 日 1 回併合群（以下「45 mg 併合群」）とプラセボ 1 日 1 回併合群［以下「プラセボ併合群」）で同じであった（表 2.5.6-2）。ウパダシチニブの導入療法延長投与を受けた被験者（EXT IND 集団）では，延長治療期に重篤な感染症は発現しなかった。

維持療法期（改善例維持療法併合解析集団［以下「RESP MAIN 集団」］の Cohort 1）では，重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数は，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回併合群（以下「15 mg 併合群」）（5.0 件/100 人年）とウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回併合群（以下「30 mg 併合群」）（3.2 件/100 人年）で同程度であり，プラセボ併合群（5.9 件/100 人年）と比較して少なかった（表 2.5.6-2 及び図 2.5.6-5）。発現した重篤な感染症の種類にパターンは認められなかった。いずれかの併合群で 2 件以上発現した重篤な感染症は，肺炎（プラセボ併合群 3 件），COVID-19 肺炎（15 mg 併合群 1 件，30 mg 併合群 2 件，プラセボ併合群 1 件）及びクリプトコッカス性肺炎（30 mg 併合群 2 件）であった。本結果は，同用量で長期継続投与試験を継続した被験者のウパダシチニブ曝露も含めた場合（RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3）でも同様であった。

2.5.6.2.2.2 リスク 2 – 帯状疱疹

臨床的重要性

帯状疱疹を引き起こす水痘ウイルスの再活性化は，高齢者及び免疫不全患者で頻繁に起こる。米国での全国的な大規模退役軍人コホート研究で，炎症性腸疾患（以下「IBD」）患者は，免疫抑制療法と関係なく帯状疱疹のリスクが高いことが明らかとなった。IBD 患者では，高齢，プレドニゾンの累積使用量の増加，チオプリン製剤の単剤使用又はチオプリン製剤と抗 TNF 製剤の併用療法が，帯状疱疹の発症の独立したリスク因子であった [30]。更に，JAK 阻害は帯状疱疹のリスク増加に関連しているため，帯状疱疹の評価は，ウパダシチニブの安全性の重要な評価であった [31–35]。

主要なエビデンス

導入療法期（PC IND 集団）では，帯状疱疹はウパダシチニブ 45 mg 併合群で 4 例（0.6%）に認められたのに対し，プラセボ併合群では認められなかった。高度又は重篤な事象は認められなかったが，中枢神経系の合併症のない非重篤な播種性事象が 1 件報告され，本事象は回復した。また，ヘルペス後神経痛を伴って投与中止に至った事象が 1 件認められた。計 16 週間の延長治療を受けた EXT IND 集団の被験者では，帯状疱疹は，導入療法期で 1 件発現したのに対し，延長治療期では更に 5 件発現した。

維持療法期（RESP MAIN 集団の Cohort 1）では，帯状疱疹の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群（6.0 件/100 人年）と 30 mg 併合群（7.3 件/100 人年）で同程度であり，プラセボ併合群では認められなかった（表 2.5.6-2 及び図 2.5.6-5）。重篤な事象は 2 件認められた。1 件は，15 mg 併合群で発現し，第 5 脳神経に認められた帯状疱疹（PT），治療及びウパダシチニブの休薬により回復した。もう 1 件は，30 mg 併合群で発現した帯状疱疹性髄膜炎であり，治療及びウパダシチニブの休薬により回復した。同用量で長期継続投与試験を継続した被験者のウパダシチニブ曝露も含めた場合（RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3），重篤な事象は追加で報告されたが，帯状疱疹の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群と 30 mg 併合群で同程度であった。部分集団解析では，帯状疱疹の 100 人年あたりの発現件数は概ね日本人で多く，また，65 歳以上の年齢区分の被験者が最も多かった。

2.5.6.2.2.3 リスク 3 – 悪性腫瘍

臨床的重要性

UC 患者では，癌全般及び非黒色腫皮膚癌（以下「NMSC」）に対してわずかにリスクが高い[36, 37]。また，免疫抑制療法は，免疫監視機構の障害をもたらし，悪性腫瘍のリスクを増大させる可能性がある。チオプリン製剤の元使用者及び現使用者では，NMSC のリスク増加が認められている。50 歳以上で，追加の心血管リスク因子を 1 つ以上有しており，トファシチニブ又は抗 TNF 製剤を投与している関節リウマチ患者を対象とした市販後調査から得られた最近のデータでは，NMSC を除く悪性腫瘍の評価項目について，トファシチニブの抗 TNF 製剤に対する非劣性は示されなかった[38]。したがって，UC の基礎疾患及び治療の両方により，悪性腫瘍のリスクが変化する可能性がある。

主要なエビデンス

導入療法期又は延長治療期では，NMSC を除く悪性腫瘍又は NMSC は認められなかった。

維持療法期（RESP MAIN 集団の Cohort 1）では，NMSC を除く悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現被験者数は，15 mg 併合群（0.5 例/100 人年），30 mg 併合群（1.0 例/100 人年）及びプラセボ併合群（0.8 例/100 人年）で同程度であった。悪性腫瘍の種類に顕著なパターンは認められなかった（表 2.5.6-2 及び図 2.5.6-5）。

維持療法期のウパダシチニブ 15 mg 投与又はプラセボ投与中に，NMSC は認められなかった。同用量で長期継続投与試験を継続した被験者のウパダシチニブ曝露も含めた場合（RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3），NMSC の 100 人年あたりの発現被験者数は，30 mg 併合群で 1.4 例 /100 人年であった。65 歳以上の被験者の NMSC の発現は，ウパダシチニブ 30 mg を投与された被験者で多かった。

2.5.6.2.2.4 リスク 4 – 主要心血管事象（MACE）

臨床的重要性

IBD 患者は慢性炎症を有することから，アテローム性動脈硬化症及び心血管疾患のリスクが高い可能性がある [39]。IBD 患者を対象とした研究では，アテローム性頚動脈硬化症のリスクは，心血管疾患のリスク因子で調整した場合にも，健康対照者と比較して高かった。また，ウパダシチニブを含む JAK 阻害剤は，低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）を含む血清脂質の増加に関連している。大規模市販後臨床試験では，50 歳以上で心血管リスク因子を 1 つ以上有する被験者でのすべての原因による死亡（心血管突然死を含む）の発現率は，トファシチニブ 5 mg 及び抗 TNF 製剤と比較してトファシチニブ 10 mg の方が高かった [40]。これと同じ市販後臨床試験（ORAL Surveillance）から得られた最近のデータでは，主要心血管事象（以下「MACE」）の評価項目について，50 歳以上で心血管リスク因子を 1 つ以上有する被験者でトファシチニブの抗 TNF 製剤に対する非劣性は示されなかった [38]。

主要なエビデンス

導入療法期又は延長治療期では，MACE は認められなかった。

維持療法期（RESP MAIN 集団の Cohort 1）では，30 mg 併合群の 1 例で非致死性脳卒中 1 件，プラセボ併合群の 1 例で非致死性心筋梗塞 1 件が認められ，MACE の 100 人年あたりの発現被験者数は，30 mg 併合群で 0.5 例/100 人年，プラセボ併合群で 0.7 例/100 人年であった。同用量で長期継続投与試験を継続した被験者（RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3）では，上述の Cohort 1 で報告されていない MACE は，30 mg 併合群の 1 例で非致死性脳卒中 1 件が認められた。MACE を発現したいずれの被験者も，既知の心血管リスク因子を 1 つ以上有していた（表 2.5.6-2 及び図 2.5.6-5）。

2.5.6.2.2.5 リスク 5 – 血栓症

臨床的重要性

静脈血栓塞栓症は，併存症及び死亡率と関連がある。血栓塞栓症は，静脈及び動脈のいずれも，IBD の合併症及び腸管外症状であることが認められており，ほとんどの場合に深部静脈に発現する。IBD 患者では，静脈血栓塞栓症のリスクが非 IBD の健康対照者と比較して約 3 倍高い

[41]。また，JAK 阻害剤であるバリシチニブ（臨床試験）及びトファシチニブ（市販後臨床試験，ORAL Surveillance）のデータから，静脈血栓塞栓症のリスクが懸念された[40]。

主要なエビデンス

導入療法期（PC IND 集団）では，45 mg 併合群及びプラセボ併合群で静脈血栓塞栓症が各 1 例 1 件発現した。45 mg 併合群の 1 例は，ウイルス性咽頭炎及び潰瘍性大腸炎（潰瘍性大腸炎の悪化）によりウパダシチニブの投与を中止した 25 日後に静脈血栓塞栓症（肺塞栓症及び深部静脈血栓症）を発現した。当該被験者は体位固定し，副腎皮質ステロイドの投与を受けており，元喫煙者であった。延長治療期では，静脈血栓塞栓症は認められなかった。

維持療法期（RESP MAIN 集団の Cohort 1）では，静脈血栓塞栓症の 100 人年あたりの発現被験者数は，15 mg 併合群（1.0 例/100 人年）と 30 mg 併合群（0.9 例/100 人年）で同程度であり，プラセボ併合群では認められなかった（表 2.5.6-2 及び図 2.5.6-5）。同用量で長期継続投与試験を継続した被験者（RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3）では，上述の Cohort 1 で報告されていない静脈血栓塞栓症は，15 mg 併合群の非致死性の深部静脈血栓症及び非致死性の肺塞栓症（それぞれ 1 例 1 件）であり，30 mg 併合群での非致死性肺塞栓症（1 例 1 件）であった。事象発現までの期間にパターンは認められなかった。ウパダシチニブを投与され，静脈血栓塞栓症を発現したほとんどの被験者で，血栓症で特定されたリスク因子を 1 つ以上有していた。

2.5.6.2.2.6 日本人患者におけるリスク

日本人部分集団での安全性を 2.7.4.2.1.9 に示した。

日本人部分集団での重篤な感染症の発現割合は，PC IND 集団の 45 mg 併合群で 1.7%（2/117 例）であり，プラセボ併合群では認められなかった。EXT IND 集団では，重篤な感染症は認められなかった。

RESP MAIN 集団の Cohort 1 での重篤な感染症の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 4.8 件/100 人年，30 mg 併合群で 2.5 件/100 人年，プラセボ併合群で 8.6 件/100 人年であった。RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 では，100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 2.4 件 /100 人年，30 mg 併合群で 6.0 件/100 人年であった。

日本人部分集団での帯状疱疹の発現割合は，PC IND 集団の 45 mg 併合群で 0.9%（1/117 例）であり，プラセボ併合群では認められなかった。EXT IND 集団では，延長治療期に 1 件の帯状疱疹（PT）が発現し，100 人年あたりの発現件数は 23.2 件/100 人年であった。RESP MAIN 集団の Cohort 1 では，帯状疱疹の 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 9.7 件/100 人年（帯状疱疹［PT］4 件），30 mg 併合群で 14.9 件/100 人年（帯状疱疹［PT］5 件，帯状疱疹性髄膜炎 1 件）であり，プラセボ併合群では認められなかった。RESP MAIN 集団の Cohort 1 及び 3 における 100 人年あたりの発現件数は，15 mg 併合群で 6.1 件/100 人年，30 mg 併合群で 13.3 件 /100 人年であった。

日本人部分集団で報告された悪性腫瘍（NMSC を除く悪性腫瘍及び NMSC）及び MACE は，RESP MAIN 集団の Cohort 1 の 30 mg 併合群でのみ報告されており，それぞれ，結腸腺癌 1 例（2.5 例/100 人年）及び非致死性脳卒中 1 例（2.5 例/100 人年）であった。

日本人部分集団の静脈血栓塞栓症は，PC IND 集団，EXT IND 集団，RESP MAIN 集団の Cohort 1 又は Cohort 3 のいずれでも報告されなかった。

日本人集団におけるウパダシチニブの安全性プロファイルは，帯状疱疹は日本人部分集団で多く認められたものの全体集団の安全性プロファイルと同様であり，日本の UC 患者においても全体集団と同様のリスクが考えられる。

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

ウパダシチニブの主なベネフィット及びリスクに関する不確実性を以下に示す。

- ウパダシチニブの臨床試験は，新型コロナウイルス感染症（以下「COVID-19」）感染拡大の間に実施し，有効性データの一部には「COVID-19 による欠測」が生じた。しかしながら，欠測データは最小限であり，主要評価項目及び順位付き副次評価項目の解釈には影響を及ぼさなかった。
- ウパダシチニブ 45 mg を導入療法期に投与し，臨床的改善を達成しなかった被験者のうち，ウパダシチニブ 45 mg を更に 8 週間投与後の投与 16 週時に Adapted Mayo スコアによる臨床的改善を達成した被験者の割合は 48.3%であった。この評価の対象となった被験者数は限定的であり，投与 16 週時にプラセボ投与の対照群はないが，臨床的改善の大きさ及び良好な安全性プロファイルを考慮すると，投与 8 週時に臨床的改善を達成しなかった被験者に対し，導入療法延長を選択肢とすることを支持するデータである。
- 65 歳以上の被験者数は限られており，本集団でのベネフィット・リスクの評価に不確実性が残る。
- 死亡率，静脈血栓塞栓症，MACE 及び NMSC を除く悪性腫瘍に関して，ウパダシチニブの安全性への影響をトファシチニブで知られている影響と比較してその差異をより確実に裏付けるため，長期安全性データが必要である。

2.5.6.3 リスク管理のための方策

国内で市販されている他の 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」の項に血球減少，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，トランスアミナーゼ上昇を記載し注意喚起を行っている。また，ウパダシチニブ投与開始直前及び投与中に生ワクチン接種は避けることを注意喚起している。加えて，妊婦又は妊娠している可能性のある女性は禁忌とし，かつ催奇形性に対する情報を記載している。

UC 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。

UC 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 45 mg，30 mg 及び 15 mg の安全性プロファイルに，既承認の関節リウマチ，関節症性乾癬及びアトピー性皮膚炎で特定されているものと異なる安全性上のリスクは認められなかったため，医薬品リスク管理計画を遂行することで，十分に管理できると考える。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

UC は，大腸に発生する慢性・再発性の炎症性疾患であり，腹痛及び便意切迫感を伴う出血性下痢を特徴とし，薬物治療が必要で，手術が必要となる場合もある。近年承認された薬剤の効果には期待が持てる一方で，従来の治療により効果が得られなかった患者及び生物学的製剤により効果が得られなかった患者における臨床的寛解率は依然として低い。更に安全で有効性の高い治療法として，効果の発現が速やかで，副腎皮質ステロイドを離脱した状態での臨床的寛解率が高く，経口投与ができる治療法が求められている。ウパダシチニブの UC を対象とした第 III 相試験では，Bio-IR 及び Non-bio-IR の両方の患者を含む中等症から重症の活動性 UC 患者を対象として，ウパダシチニブの有効性及び安全性を検討した。更に，厳格な評価項目として，組織学的－内視鏡的粘膜改善，粘膜治癒（内視鏡的寛解かつ組織学的寛解の状態）及び副腎皮質ステロイドを離脱した状態での臨床的寛解などを評価した。

UC を対象とした第 III 相試験の結果から，プラセボと比較して，ウパダシチニブ 45 mg 投与の導入療法は，疾患活動性及び症状，内視鏡的及び組織学的評価並びに健康関連 QOL の各領域で有効性が高いことが示された。主要及びすべての順位付き副次評価項目を達成し，プラセボに対するウパダシチニブ 45 mg 投与の優越性が認められた。ウパダシチニブ 45 mg 投与の有効性は Bio-IR と Non-bio-IR の被験者集団間で一貫しており，いずれの被験者集団内でもプラセボ投与との群間差の 95%信頼区間は 0 を含まなかった。ウパダシチニブ 45 mg 投与による改善は，投与 2 週時と早期に認められた。このような結果は，疾患再燃により入院及び手術に至る可能性のある疾患で重要である。

維持療法の投与 52 週時では，ウパダシチニブ 30 mg 及び 15 mg 投与のいずれでも，主要及びすべての副次評価項目を達成し，臨床的寛解の維持，及び厳格な評価項目（組織学的－内視鏡的粘膜改善及び粘膜治癒など）を用いた組織学的な改善及び粘膜の改善を達成した被験者の割合は，プラセボ投与と比較して，ウパダシチニブ 30 mg 及び 15 mg 投与で統計学的に有意に高かった。維持療法試験の結果から，ウパダシチニブ投与によるベネフィットは，用量 30 mg 及び 15 mg のいずれでも認められた。また，維持療法試験の結果から，有効性の維持が示されたことに加え，投与 52 週時までに，一部の評価項目で更なる改善効果が認められると共に，多くの被験者が副腎皮質ステロイドを減量又は中止した。

全体的に，ウパダシチニブ 15 mg 投与と比較して，30 mg 投与での改善率は数値的に高かった。投与 52 週時の臨床的寛解率などの評価項目では，ウパダシチニブ 15 mg 投与と比較して，

30 mg 投与での改善率は約 10%高く，副腎皮質ステロイドを離脱した状態での臨床的寛解率も同様であった。更に，内視鏡的改善率や組織学的－内視鏡的粘膜改善率などの内視鏡的評価項目では，ウパダシチニブ 15 mg と 30 mg 投与での改善率の差は 10%を超えていた。この結果は，ウパダシチニブ 30 mg 投与ではウパダシチニブ 15 mg 投与と比べて，投与 52 週時に 10%以上の被験者が，中等症から重症の UC をコントロールし，副腎皮質ステロイドから離脱した状態にあることを示唆している。粘膜の改善を達成できた被験者の割合がウパダシチニブ 30 mg の投与でより高かったことと合わせて考えると，この結果は，無再発状態を維持する可能性がより高い UC の症状に対する有効な治療をより多くの患者に提供することができるウパダシチニブの用量が 30 mg であることを明確に裏付けている。ウパダシチニブ 15 mg 投与の維持療法も有効性は高いが，30 mg 投与でみられた効果には及ばなかった。

以上のベネフィットは，IBDQ 及び FACIT-F により評価した QOL の臨床的に意味のある改善につながっていた。すなわち，ウパダシチニブの投与を継続した被験者では，UC に関連した症状のコントロール及び粘膜の改善に伴って明らかなベネフィットが得られ，それにより QOL が改善した。

最初の 8 週間の導入療法で臨床的改善を達成しなかった被験者の約半数が，ウパダシチニブを更に 8 週間延長投与することにより臨床的改善を達成した。このことから，導入療法に対して最初の治療に反応しない患者に対しては，導入療法の 16 週間までの延長を検討してもよいことが示唆された。投与 52 週時におけるウパダシチニブの有効性は，導入療法の延長を必要とした被験者でも認められ，ウパダシチニブ 15 mg 投与と比較して，30 mg 投与による結果の方が数値的に良好であることが示された。

日本人部分集団における有効性は全体集団とおおむね同様であった。第 III 相導入療法試験の日本人部分集団解析の結果から，主要評価項目及び副次評価項目（11 項目）は，プラセボ投与と比較して，45 mg 投与で高い改善が認められた。また，第 III 相維持療法試験の日本人部分集団解析の結果から，主要評価項目では，プラセボ投与と比較して 30 mg 投与及び 15 mg 投与で改善が認められた。順位付き副次評価項目では，30 mg 投与による一部の評価項目を除き，30 mg 投与及び 15 mg 投与で改善が認められた。日本人部分集団の結果は全体集団の結果と一貫していたことから，日本人患者においても全体集団と同様のベネフィットが期待できる。

安全性の評価は，導入療法としてウパダシチニブ 45 mg を投与した被験者（プラセボとの比較），導入療法を延長投与した被験者，及び維持療法としてウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg を投与した被験者（プラセボとの比較）を対象に実施した。導入療法期及び延長治療期では，重篤な感染症，帯状疱疹，悪性腫瘍，MACE 又は静脈血栓症塞栓症はほとんど認められなかった。ただし，帯状疱疹の発現率はプラセボ併合群と比較してウパダシチニブ併合群の方が高かった。52 週間の維持療法期では，重篤な感染症，MACE，NMSC を除く悪性腫瘍及び静脈血栓症塞栓症の発現率は，15 mg 併合群，30 mg 併合群及びプラセボ併合群で同程度であった。維持療法期では，帯状疱疹の発現率はプラセボ併合群と比較してウパダシチニブ併合群の方が高かったが，15 mg 併合群と 30 mg 併合群で同程度であった。

NMSC は，維持療法のウパダシチニブ 15 mg 投与と比較して 30 mg 投与で多く，また，65 歳以上でウパダシチニブ 30 mg を投与された被験者に偏っていた。

全体として，NMSC の発現率が 65 歳以上の被験者でやや高かったことを除き，ウパダシチニブの既知の安全性プロファイルと比較して UC 患者に対するウパダシチニブ投与で新たに認められた重要な安全性リスクはなかった。中等症から重症の活動性 UC 患者における導入用量でのウパダシチニブ 45 mg，及び維持用量でのウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg の両用量は，忍容性が良好であり，リスクプロファイルは許容可能であった。導入療法の延長投与が必要であった被験者の安全性評価，及び Bio-IR の被験者の部分集団解析によっても，全体集団から得られた結論に変更は生じなかった。

日本人部分集団における，重篤な感染症，帯状疱疹，悪性腫瘍，MACE，及び静脈血栓症塞栓症を含む安全性プロファイルは，全体集団とおおむね同様であった。また，これまでに他の疾患で認められているウパダシチニブの既知の安全性プロファイルとも同様であり，新たな重要な安全性リスクは認められなかった。

65 歳以上の被験者のデータは限られており，中等症から重症の活動性 UC 患者に対するウパダシチニブのベネフィット・リスクは本ベネフィット・リスク評価に含まれない。しかし，ウパダシチニブ 15 mg 投与は 65 歳以上の被験者で有効性が認められており，本集団に対する 30 mg 投与では追加のベネフィットはなかった。また，65 歳以上の被験者では，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象及び帯状疱疹の発現率が 15 mg 投与と比較して 30 mg 投与で高かった。これらのデータに基づき，65 歳以上では，比較的短期間の 8 週間から最大 16 週間の導入用量 45 mg 投与後，推奨維持用量は 15 mg とする。

すべてのデータから，中等症から重症の活動性 UC 患者に対するウパダシチニブ 45 mg の導入療法，及び 15 mg 及び 30 mg の維持療法の良好なベネフィット・リスクプロファイルが支持された。

2.5.6.5 補遺

該当なし。

2.5.6.6 参考文献

1. Beaugerie L, Itzkowitz SH. Cancers complicating inflammatory bowel disease. N Engl J Med. 2015;372(15):1441-52.
2. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（久松班）潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針（2021 年 3 月改訂）.
3. Benchimol EI, Manuel DG, Guttmann A, et al. Changing age demographics of inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: a population-based cohort study of epidemiology trends. Inflamm Bowel Dis. 2014;20(10):1761-9.
4. Ye Y, Manne S, Treem WR, et al. Prevalence of inflammatory bowel disease in pediatric and adult populations: recent estimates from large national databases in the United States, 2007-2016. Inflamm Bowel Dis. 2019 Aug 24 [epub ahead of print].
5. Yen HH, Weng MT, Tung CC, et al. Epidemiological trend in inflammatory bowel disease in Taiwan from 2001 to 2015: a nationwide populationbased study. Intest Res. 2019;17(1):54-62.
6. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. Lancet. 2017;390(10114):2769-78.
7. Murakami Y, Nishiwaki Y, Oba MS, et al. Estimated prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Japan in 2014: an analysis of a nationwide survey. J Gastroenterol. 2019;54:1070–7.
8. Murakami Y, Nishiwaki Y, Oba MS, et al. Correction to: Estimated prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Japan in 2015: an analysis of a nationwide survey. J Gastroenterol. 2020;55:131.
9. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, et al. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. Am J Gastroenterol. 2019;114(3):384-413.
10. Fumery M, Singh S, Dulai PS, et al. Natural History of Adult Ulcerative Colitis in Population-based Cohorts: A Systematic Review. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018;16(3):343-56.e3.
11. Stelara (ustekimumab) Injection, for Subcutaneous or Intravenous Use - US Prescribing Information - Oct 2019.
12. Bonovas S, Fiorino G, Allocca M, et al. Biologic Therapies and Risk of Infection and Malignancy in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14(10):1385-97.e10.

13. Lemaitre M, Kirchgesner J, Rudnichi A, et al. Association between use of thiopurines or tumor necrosis factor antagonists alone or in combination and risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. JAMA. 2017;318(17):1679-86.
14. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med. 2005;353(23):2462-76.
15. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology. 2012;142(2):257-65.e1-3.
16. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, et al. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. N Engl J Med. 2005;352(24):2499-507.
17. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology. 2014;146(1):85-95; quiz e14-5.
18. Carvello M, Watfah J, Włodarczyk M, et al. The Management of the Hospitalized Ulcerative Colitis Patient: the Medical-Surgical Conundrum. Curr Gastroenterol Rep. 2020;22(3):11.
19. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med. 2013;369(8):699-710.
20. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med. 2019;381(13):1201-14.
21. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med. 2017;376(18):1723-36.
22. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology Consensus Guidelines on the Management of Inflammatory Bowel Disease in Adults. Gut. 2019;68:s1-s106.
23. Christensen B, Hanauer SB, Erlich J, et al. Histologic Normalization Occurs in Ulcerative Colitis and Is Associated With Improved Clinical Outcomes. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2017;15(10):1557-64.e1.
24. Jauregui-Amezaga A, Geerits A, Das Y, et al. A Simplified Geboes Score for Ulcerative Colitis. J Crohns Colitis. 2017;11(3):305-13.
25. Waljee AK, Joyce JC, Wren PA, et al. Patient reported symptoms during an ulcerative colitis flare: a Qualitative Focus Group Study. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2009;21(5):558-64.

26. Guyatt G, Mitchell A, Irvine EJ, et al. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 1989;96(3):804-10.

27. Irvine EJ. Quality of life of patients with ulcerative colitis: past, present, and future. Inflamm Bowel Dis. 2008;14(4):554-65.

28. Côté-Daigneault J, Peerani F, MacMahon E, et al. Management and Prevention of Herpes Zoster in the Immunocompromised Inflammatory Bowel Disease Patient: A Clinical Quandary. Inflamm Bowel Dis. 2016;22(10):2538-47.

29. Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 2014;8(6):443-68.

30. Khan N, Patel D, Trivedi C, et al. Overall and Comparative Risk of Herpes Zoster With Pharmacotherapy for Inflammatory Bowel Diseases: A Nationwide Cohort Study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018;16(12):1919-27.e3.

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

32. Veetil BM, Myasoedova E, Matteson EL, et al. Incidence and time trends of herpes zoster in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. Arthritis Care Res (Hoboken). 2013;65(6):854-61.

33. 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.

34. 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.

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

36. Kappelman MD, Farkas DK, Long MD, et al. Risk of cancer in patients with inflammatory bowel diseases: a nationwide population-based cohort study with 30 years of follow-up evaluation. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12(2):265-73.e1.

37. Long MD, Martin CF, Pipkin CA, et al. Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2012;143(2):390-9.e1.

38. Pfizer shares co-primary endpoint results from post-marketing required safety study of Xeljanz® (tofacitinib) in subjects with rheumatoid arthritis (RA) [press release]. 2021.

39. Biondi RB, Salmazo PS, Bazan SGZ, et al. Cardiovascular Risk in Individuals with Inflammatory Bowel Disease. Clin Exp Gastroenterol. 2020;13:107-13.

40. European Medicines Agency. Xeljanz to be used with caution for all patients at high risk of blood clots. 2019.

41. Zhu L, Cheng J, Gu P, et al. Therapeutic strategies of thromboembolic events in patients with inflammatory bowel diseases: Two case reports. Medicine (Baltimore). 2019;98(9):e14622.

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。