2.5 臨床に関する概括評価

目次

2.5.1 製品開発の根拠 6
2.5.1.1 巨細胞性動脈炎の概要 6
2.5.1.2 治療の現状 6
2.5.1.3 ウパダシチニブに関する背景情報 7
2.5.1.4 臨床開発計画 7
2.5.1.4.1 M16-852 試験（第 III 相試験） 8
2.5.1.5 国際共同試験の結果を国内申請に用いることの妥当性 9
2.5.1.6 国内開発への規制当局の助言 10
2.5.1.7 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守 11
2.5.1.8 承認申請に用いた臨床試験データパッケージ 11
2.5.1.9 参考文献 11
2.5.2 生物薬剤に関する概括評価 14
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 15
2.5.3.1 ウパダシチニブの薬物動態 15
2.5.3.2 GCA 患者における有効性及び安全性の曝露-反応解析 15
2.5.3.3 用法・用量の妥当性 15
2.5.4 有効性の概括評価 16
2.5.4.1 有効性の評価に用いた臨床試験 16
2.5.4.2 結果 20
2.5.4.2.1 被験者の内訳及びベースライン特性 20
2.5.4.2.2 有効性の結果 20
2.5.4.2.3 部分集団別の有効性解析 25
2.5.4.2.4 日本人部分集団の結果 25
2.5.4.3 有効性のまとめ 26
2.5.4.4 参考文献 26
2.5.5 安全性の概括評価 27
2.5.5.1 曝露状況 28
2.5.5.2 有害事象 29
2.5.5.2.1 有害事象の概要 29
2.5.5.2.2 比較的よく見られる有害事象 35
2.5.5.2.3 死亡及び重篤な有害事象 35

2.5.5.2.4 特に注目すべき有害事象 36
2.5.5.2.5 他の注目すべき有害事象 55
2.5.5.2.6 部分集団別の安全性解析 56
2.5.5.3 脂質，バイタルサイン及び安全性に関する他の評価項目 57
2.5.5.3.1 脂質 57
2.5.5.3.2 バイタルサイン 57
2.5.5.3.3 妊娠 57
2.5.5.4 安全性の結論 57
2.5.5.5 参考文献 58
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 59
2.5.6.1 治療の背景 59
2.5.6.1.1 疾患又は症状 59
2.5.6.1.2 現行の治療 59
2.5.6.2 プロダクト・プロファイル 60
2.5.6.2.1 ベネフィット 62
2.5.6.2.2 リスク 64
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 65
2.5.6.3 リスク管理のための方策 66
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 67
2.5.6.5 補遺 67
2.5.6.6 参考文献 68
2.5.7 参考文献 71

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 11
表 2.5.4-1. 主要評価項目及び副次評価項目の結果（医薬品医療機器総合機構の多重性を制御した検定手順，M16-852 試験，FAS1） 21
表 2.5.5-1. 有害事象の概要（EAER［件数/100 人年］）（第 1 ピリオド，SS1） 30
表 2.5.5-2. 有害事象の概要（EAER［件数/100 人年］）（第 1 ピリオド，SS1，日本人部分集団） 33
表 2.5.5-3. 特に注目すべき有害事象の概要（EAER［件数/100 人年］）（第 1 ピリオド，SS1） 37
表 2.5.5-4. 特に注目すべき有害事象の概要（EAIR［被験者数/100 人年］）（第 1 ピリオド，SS1） 40

表 2.5.5-5. 特に注目すべき有害事象の概要（EAER［件数/100 人年］）（第 1 ピリオド，SS1，日本人部分集団） 44
表 2.5.5-6. 特に注目すべき有害事象の概要（EAIR［被験者数/100 人年］）（第 1 ピリオド，SS1，日本人部分集団） 47

図一覧

図 2.5.1-1. 試験デザインの概略（M16-852 試験［第 III 相試験］） 9
図 2.5.6-1. GCA に対するウパダシチニブのベネフィット・リスクのバリューツリー 60
図 2.5.6-2. ウパダシチニブ 15 mg QD 群のベネフィット・リスクのフォレストプロット 61

略語及び定義一覧

略語又は用語	省略していない表現又は説明（英語）	省略していない表現又は説明（日本語）
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
AD	atopic dermatitis	アトピー性皮膚炎
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
C_{avg}	average plasma concentration over a dosing interval	投与間隔中の平均血漿中濃度
CD	Crohn's disease	クローン病
CRP	C reactive protein	C 反応性タンパク
CS	corticosteroid	副腎皮質ステロイド
CSR	clinical study report	治験総括報告書
EAER	exposure adjusted event rate	曝露期間で調整した有害事象発現件数（件数/100 人年）
EAIR	exposure adjusted incidence rate	曝露期間で調整した有害事象発現率（被験者数/100 人年）
ESR	erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
FACIT Fatigue	functional assessment of chronic illness therapy fatigue	
FAS1	Full Analysis Set in Period 1	第 1 ピリオドの最大の解析対象集団
GCA	giant cell arteritis	巨細胞性動脈炎
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
IFN	interferon	インターフェロン
IL	interleukin	インターロイキン
IRT	interactive response technology	自動応答技術
JA	Japan Analysis	
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
MACE	major adverse cardiovascular event	主要心血管事象
NMSC	non melanoma skin cancer	非黒色腫皮膚癌
PCS	Physical Component Summary score	身体的側面のサマリースコア
PMR	polymyalgia rheumatica	リウマチ性多発筋痛症
PsA	psoriatic arthritis	乾癬性関節炎
QD	once a day	1 日 1 回
QOL	quality of life	生活の質
RA	rheumatoid arthritis	関節リウマチ
SF 36	36 item short form health survey	

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）
SOC	system organ class	器官別大分類
SS1	Safety Analysis Set in Period 1	第 1 ピリオドの安全性解析対象集団
SS LT	Long Term Safety Analysis Set	長期安全性解析対象集団
TSQM	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication	薬物治療の満足度に関する質問票
UC	ulcerative colitis	潰瘍性大腸炎
VTE	venous thromboembolic events	静脈血栓塞栓症

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 巨細胞性動脈炎の概要

巨細胞性動脈炎（以下「GCA」）は，側頭動脈炎としても知られており，大型血管が侵襲される全身性血管炎であり，頭蓋の大動脈分枝に好発する。罹患者の男女比は 1：3 であり，発症年齢はほぼ例外なく 50 歳以上である[1,2]。GCA の経過の特徴として，突然発症することが多く，その後，慢性の血管炎症及び全身性の炎症を認める[3,4]。GCA の特徴的な症状として，頭痛（側頭部），咀嚼時の顎痛（顎跛行），眼症状及び脳卒中などの血管虚血に関連した症状があげられる[5]。GCA 患者の最大 30%で複視や視力喪失を含む視覚障害が生じ，15%の患者で片側又は両側性の永久的な視力喪失が認められる[2,6]。また，GCA 患者では発熱，疲労及び体重減少などの全身症状が認められるほか，リウマチ性多発筋痛症（以下「PMR」）を併発することも多く，患者の約 50%が PMR としても診断されている[4]。

2021 年に公表されたメタアナリシスの結果によると，GCA の 50 歳以上の年間発症率（95%信頼区間）は人口 10 万人当たりスカンジナビアで 21.6 人（18.9-24.2）と最も高く，次いで北米及び南米で 10.9 人（8.8-13.0），オセアニアで 7.9 人（1.5-17.2），欧州で 7.3 人（6.1-8.5），中東で 5.7 人（4.2-7.3），アフリカで 4.6 人（0.1-9.2）であり，東アジアで 0.34 人（0.1-0.6）と最も低かった[7]。

国内でも，海外と同様の疾患概念であり，頭痛，視覚障害，全身症状及び PMR といった GCA の特徴的な症状が認められる[8]。国内の GCA 患者数は少なく，2017 年の難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班による全国疫学調査では，GCA の推定患者数は約 3200 人であった。また，本疫学調査では，男女比は約 1：1.9 でやや女性に多く，発症の平均年齢は 74 歳と報告されている[9]。GCA は平成 26 年厚生労働省告示第 393 号（2014 年 10 月 21 日）にて指定難病に指定されている。

GCA の診断では，1990 年の米国リウマチ学会（以下「ACR」）の分類基準[10]が発表され，診断に用いられてきた。国内でも，2017 年に日本循環器学会と厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班の合同研究班により発表された血管炎症候群の診療ガイドライン[8]で，1990 年の ACR の分類基準[10]を参考に診断をすることとされており，国内外の診断基準に大きな差異はないと考えらえる。

2.5.1.2 治療の現状

GCA に対する現行の治療は，副腎皮質ステロイド（以下「CS」）療法が中心となっている[11]。最初に高用量の CS 治療が必要となるが，これにより，ほとんどの場合，炎症を速やかに制御し，視力喪失やその他の不可逆的な症状を防ぐことができる。高用量の CS 治療の後，長期間をかけて CS の用量を漸減する。この漸減期間中に GCA 患者の 50%から 80%で疾患の再燃が認められる[12]。疾患特有の病状に加え，長期間にわたる CS 治療により，GCA 患者の約 80%では診断後 10 年以内に CS に関連した合併症が発現する[13]。高血圧は，CS 治療の一般的な副作用及び長期毒性である[14]。

インターロイキン 6（以下「IL-6」）阻害薬であるトシリズマブは，2017 年に国内，米国及び欧州連合（EU）で GCA の治療薬として承認されている。トシリズマブはステロイドの漸減と併用して投与される。国内でも，CS が GCA 治療の第一選択薬となっており，CS 抵抗例や CS の早期での減量を必要とする患者では，トシリズマブを投与することが推奨されている[8]。

GCA 患者を対象としたトシリズマブの臨床試験及び観察研究の結果では，治療開始後 1 年間で，最大 3 分の 1 の患者で再発することが示されており[15-17]，1 つの後ろ向き研究では，治療期間の中央値が 1 年以上ではあるが，50%を超える患者で再燃が報告されている[15]。トシリズマブは GCA 治療の重要な進歩ではあるが，更なる先進治療の開発が依然として求められている。

皮下投与を必要とする治療法は，注射への恐怖をもつ患者で特に不快感を伴う可能性があり[18]，治療コンプライアンスの維持が困難になる可能性がある。また，GCA 治療のための経口の標的療法は現在承認されておらず，皮下投与と比較して患者に好まれる可能性が高い[19,20]。

2.5.1.3 ウパダシチニブに関する背景情報

ウパダシチニブは成人の関節リウマチ（以下「RA」），乾癬性関節炎（以下「PsA」），強直性脊椎炎，X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎，潰瘍性大腸炎（以下「UC」）及びクローン病（以下「CD」），並びに成人及び青少年のアトピー性皮膚炎（以下「AD」）を適応症として承認されている選択的かつ可逆的なヤヌスキナーゼ（以下「JAK」）阻害薬である。

ウパダシチニブは更に，高安動脈炎，化膿性汗腺炎，非分節型尋常性白斑，円形脱毛症，全身性エリテマトーデス，多関節型若年性特発性関節炎，全身型若年性特発性関節炎，小児 AD，小児 CD 及び小児 UC に対しても開発中である。

GCA の発症機序に対する IL-6 及びインターフェロン γ（以下「IFN-γ」）の役割を強く示唆するメカニズム及び薬力学データが報告されている[21]。JAK 阻害薬であるトファシチニブは，IL-6 及び IFN-γ の両方を低下させるという非臨床のエビデンスを示した[22]。IL-6 を阻害するトシリズマブは，前述のとおり，GCA の徴候及び症状の改善を示し，GCA に対して承認されている。ウパダシチニブの広範な非臨床試験，ex vivo 試験及び in vivo 試験では，JAK1 依存性のサイトカインである IL-6 及び IFN-γ に対して強力な阻害が示された[23]。このことから，ウパダシチニブは，GCA の発症機序に関与する主要なドライバーを直接標的とすると考えられる。

2.5.1.4 臨床開発計画

GCA のグローバル臨床開発プログラムは，現在実施中の国際共同第 III 相試験（M16-852 試験）の 1 試験で構成される。本臨床概括評価では，本承認申請時に提出する申請データに示された全体的なエビデンスを総合的に評価した。

2.5.1.4.1 M16-852 試験（第 III 相試験）

本承認申請では，「既存治療で効果不十分な GCA」を予定適応症とし，「通常，成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回（以下「QD」）経口投与する」を予定用法・用量としている。

ウパダシチニブの，50 歳以上の GCA 被験者を対象としたピボタル試験である第 III 相，二重盲検，プラセボ対照多施設共同試験（M16-852 試験）から，GCA 患者の治療に対するウパダシチニブの有効性及び安全性に対する十分なエビデンスが得られた。

試験デザインの概略を図 2.5.1-1 に示す。

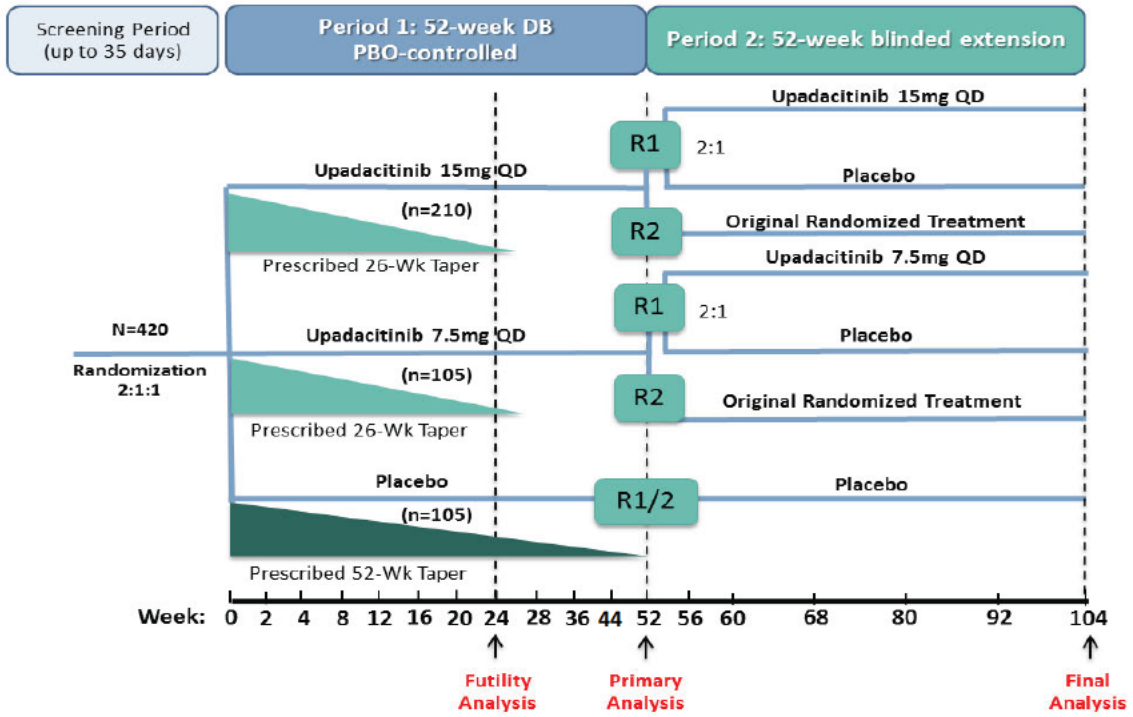
本試験は 2 つの投与期間（第 1 ピリオド及び第 2 ピリオド）で構成された。

第 1 ピリオドは 52 週間のランダム化，二重盲検，並行群投与期間であり，ウパダシチニブ 15 mg QD + 26 週間 CS 漸減併用投与（ウパダシチニブ 15 mg QD 群）及びウパダシチニブ 7.5 mg QD + 26 週間 CS 漸減併用投与（ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群）の有効性をプラセボ QD + 52 週間 CS 漸減併用投与（プラセボ群）と比較して評価し，併せてウパダシチニブの安全性及び忍容性を評価した。

第 2 ピリオドは実施中の 52 週間の盲検継続投与期間であり，寛解維持を達成した被験者はランダム化されるか元の投与群の治療を継続する。第 2 ピリオドでは寛解維持に対するウパダシチニブの投与継続時の有効性及び安全性を，投与中止時と比較して評価する。

試験デザインの詳細は 2.7.3.1.2 項を参照のこと。

図 2.5.1-1. 試験デザインの概略（M16-852 試験［第 III 相試験］）



DB double blind, PBO placebo, R1 sustained remission for 24 consecutive weeks prior to Week 52, R2 remission at Week 52 but not achieving sustained remission for at least 24 consecutive weeks prior to the Week 52 visit, Wk week

Cross reference: M16 852 52w CSR Figure 1

2.5.1.5 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，評価資料として国際共同第 III 相試験（M16-852 試験）の結果を用いた。

内因的要因

日本人及び中国人の健康被験者を対象とした第 I 相試験（M13-543 試験）の結果，用量補正したウパダシチニブの曝露量は，アジア人（日本人及び中国人）被験者と欧米人被験者で同程度であることが示され，ウパダシチニブの薬物動態は民族的要因の影響を受けにくいことが示された。

外因的要因

2.5.1.1 項及び 2.5.1.2 項で述べたとおり，GCA の疾患概念，診断基準及び治療体系では国内外でおおむね同様であり，国内と海外での外因性要因は類似していることから，M16-852 試験の評価では民族的要因による影響は少ないと考えられる。

日本人部分集団と全体集団の一貫性について

M16-852 試験第 1 ピリオドの主要評価項目である「投与 52 週時に寛解維持を達成した被験者の割合」の結果より，日本人集団と全体集団でウパダシチニブ 15 mg の有効性に同様の傾向が示された（2.5.4.3 項）。

以上より，日本人集団と全体集団でウパダシチニブ 15 mg の有効性に一貫性が示されたことから，日本人患者での有効性及び安全性を評価する目的で，海外データを含む M16-852 試験の臨床試験成績を国内承認申請に用いることは妥当と判断した。

2.5.1.6 国内開発への規制当局の助言

ウパダシチニブの GCA 患者を対象とする臨床開発計画に対して，医薬品医療機器総合機構からの主な助言は以下のとおりである。

医薬品[redacted]相談（[redacted]）（受付日・番号：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日・[redacted]）

[redacted]（[redacted]）の[redacted]，及び[redacted]のために必要な[redacted]の妥当性について相談した。

- [redacted]と考えるが，[redacted]必要がある。
- [redacted]に基づき，[redacted]はあると考える。ただし，[redacted]ことから，[redacted]が認められる場合や，[redacted]によっては，[redacted]があることに留意する必要がある。なお，最終的な[redacted]については，審査時に判断されることにも留意する必要がある。
- [redacted]として，[redacted]を，[redacted]を踏まえると，[redacted]は，[redacted]することが適切と考える。

2.5.1.7 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守

本承認申請に使用した国内外で行われたウパダシチニブの国際共同第 III 相試験（M16-852 試験）は，医薬品規制調和国際会議の医薬品の臨床試験の実施に関する基準（ICH-GCP 及び J-GCP）に準拠して実施された。

2.5.1.8 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 に示すとおりである。

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

開発の相	試験番号	日本人の参加の有無	盲検性 / 比較試験	試験のカテゴリ（評価 / 参考）
第 III 相試験	M16 852 試験（5.3.5.1 1 項）	○	二重盲検 / 比較試験	評価資料

2.5.1.9 参考文献

1. Buttgereit F, Dejaco C, Matteson EL, et al. Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis: A Systematic Review. Jama. 2016;315(22):2442-58.
2. Weyand CM, Goronzy JJ. Clinical practice. Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica. N Engl J Med. 2014;371(1):50-7.
3. Borchers AT, Gershwin ME. Giant cell arteritis: a review of classification, pathophysiology, geoepidemiology and treatment. Autoimmun Rev. 2012;11(6-7):A544-54.
4. Gonzalez-Gay MA. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: two different but often overlapping conditions. Semin Arthritis Rheum. 2004;33(5):289-93.
5. Gonzalez-Gay MA, Vazquez-Rodriguez TR, Lopez-Diaz MJ, et al. Epidemiology of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. Arthritis Rheum. 2009;61(10):1454-61.
6. Kermani TA, Warrington KJ. Prognosis and monitoring of giant cell arteritis and associated complications. Expert Rev Clin Immunol. 2018;14(5):379-88.
7. Li KJ, Semenov D, Turk M, et al. A meta-analysis of the epidemiology of giant cell arteritis across time and space. Arthritis Res Ther. 2021;23(1):82.
8. 厚生労働省合同研究班. 血管炎症候群の診療ガイドライン（2017 年改訂版）. 2018;p28-39.
9. Konda N, Sakai R, Saeki K, et al. Nationwide clinical and epidemiological study of large-vessel vasculitis in Japan in 2017. Mod Rheumatol. 2023;34(1):167-74.

10. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. Arthritis Rheum. 1990;33(8):1122-8.
11. Man-Ger Sun M, Pope JE. Unmet need in the treatment of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2022;36(4):101822.
12. Alba MA, García-Martínez A, Prieto-González S, et al. Relapses in patients with giant cell arteritis: prevalence, characteristics, and associated clinical findings in a longitudinally followed cohort of 106 patients. Medicine (Baltimore). 2014;93(5):194-201.
13. Proven A, Gabriel SE, Orces C, et al. Glucocorticoid therapy in giant cell arteritis: duration and adverse outcomes. Arthritis Rheum. 2003;49(5):703-8.
14. Chatzigeorgiou C, Taylor JC, Elliott F, et al. Common co-morbidities in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: cross-sectional study in UK Biobank. Rheumatol Adv Pract. 2023;7(3):rkad095.
15. Samec MJ, Rakholiya J, Langenfeld H, et al. Relapse Risk and Safety of Long-Term Tocilizumab Use Among Patients With Giant Cell Arteritis: A Single-Enterprise Cohort Study. J Rheumatol. 2023:50(10):1310-7.
16. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. N Engl J Med. 2017;377(4):317-28.
17. Unizony SH, Bao M, Han J, et al. Treatment failure in giant cell arteritis. Ann Rheum Dis. 2021;80(11):1467-74.
18. Alsbrooks K, Hoerauf K. Prevalence, causes, impacts, and management of needle phobia: An international survey of a general adult population. PLoS One. 2022;17(11):e0276814.
19. Taylor PC, Betteridge N, Brown TM, et al. Treatment Mode Preferences in Rheumatoid Arthritis: Moving Toward Shared Decision-Making. Patient Prefer Adherence. 2020;14:119-31.
20. Murdan S, Wei L, van Riet-Nales DA, et al. Association between culture and the preference for, and perceptions of, 11 routes of medicine administration: A survey in 21 countries and regions. Explor Res Clin Soc Pharm. 2023;12:100378.
21. Schäfer VS, Brossart P, Warrington KJ, et al. The role of autoimmunity and autoinflammation in giant cell arteritis: A systematic literature review. Autoimmun Rev. 2023;22(6):103328.
22. Rathore U, Thakare DR, Patro P, et al. A systematic review of clinical and preclinical evidences for Janus kinase inhibitors in large vessel vasculitis. Clin Rheumatol. 2022;41(1):33-44.

23. McInnes IB, Byers NL, Higgs RE, et al. Comparison of baricitinib, upadacitinib, and tofacitinib mediated regulation of cytokine signaling in human leukocyte subpopulations. Arthritis Res Ther. 2019;21(1):183.

2.5.2 生物薬剤に関する概括評価

「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は先の初回承認時に評価済みであり，新たに提出する試験成績はない。第 III 相試験（M16-852 試験）で用いた製剤は，M20-017 試験（乾癬性関節炎申請時に提出済み）で市販製剤と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別な患者集団における薬物動態の評価を目的とした第 I 相試験の結果は，関節リウマチの承認申請時に提出している。本申請において，新たな第 I 相臨床薬理試験は実施しなかった。

2.5.3.1 ウパダシチニブの薬物動態

M16-852 試験から得られたデータを用いて母集団薬物動態解析を行い，GCA 患者にウパダシチニブ 7.5 mg QD 及び 15 mg QD 投与した時のウパダシチニブの薬物動態を評価した。GCA 患者におけるウパダシチニブの薬物動態は先に評価済みの関節リウマチ患者と類似していた。疾患関連及び人口統計学関連の共変量がウパダシチニブの薬物動態に及ぼす影響を検討したところ，臨床的に意味のある影響は認められなかった。

2.5.3.2 GCA 患者における有効性及び安全性の曝露-反応解析

M16-852 試験から得られたデータを用いて曝露-反応解析を行い，GCA 患者におけるウパダシチニブ血漿中曝露量と有効性及び安全性との関係を検討した（R&D/24/0051）。有効性はウパダシチニブ血漿中曝露量の上昇に伴い増加する明らかな傾向が認められた。シミュレーションから，ウパダシチニブ 15 mg QD 投与時の投与 52 週時に寛解維持及び完全寛解維持を達成する被験者の割合は，7.5 mg QD 投与時と比較してそれぞれ 9%及び 10%高いと予測された。CS 累積曝露量は，プラセボ被験者と比較してウパダシチニブ被験者で明らかな差が認められたが，ウパダシチニブ血漿中曝露量の上昇に伴う明らかな傾向は認められなかった。安全性の曝露-反応解析の結果より，帯状疱疹を発現した被験者は，ウパダシチニブ C_{avg} 増加に伴う緩やかな上昇傾向が認められたが，統計学的に有意ではなかった。ヘモグロビンのベースラインからの 2 g/dL を超える減少，好中球減少症，リンパ球減少症，貧血，肺炎及び重篤な感染症に関しては，明らかな曝露-反応傾向は認められなかった。

2.5.3.3 用法・用量の妥当性

M16-852 試験から得られた有効性，安全性及び曝露-反応解析の結果より，GCA 患者において良好なベネフィット　リスクプロファイルを示す用法・用量として 15 mg QD 投与が支持された。

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臨床試験

ウパダシチニブの有効性は，巨細胞性動脈炎（以下「GCA」）を対象とした第 III 相試験である M16-852 試験（評価資料，M16-852 試験 52 週治験総括報告書［以下「M16-852 52w CSR」］，5.3.5.1-1 項）から評価した。

M16-852 試験は，データカットオフ時点（2024 年 2 月 6 日）で継続中である。本概括評価では，投与 52 週時まで（第 1 ピリオド）の有効性の結果を示す。

試験デザイン

M16-852 試験は第 III 相，国際共同，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験であった。

試験対象集団は，ベースライン前 8 週間以内に活動性 GCA（新規発症又は再発性）と診断された 50 歳以上の成人被験者で構成された。活動性 GCA は，GCA の明確な頭蓋症状，リウマチ性多発筋痛症（以下「PMR」）の明確な症状，又は治験責任医師により GCA 若しくは PMR の再燃に合致すると判断されるその他の特徴的所見のいずれかひとつ以上を有し，かつ赤血球沈降速度（以下「ESR」）が 30 mm/hr 以上又は C-反応性タンパク（以下「CRP」）が 1 mg/dL 以上であると定義した。

新規発症 GCA は，ベースライン前 8 週間以内に診断された GCA と定義した。再発性 GCA は，副腎皮質ステロイド（以下「CS」）漸減投与を 1 回以上試みたが失敗した活動性 GCA と定義した。

本試験では，新規発症被験者の割合を 30%以上，再発性被験者の割合を 70%以下として組入れ可能とした。また，本試験では，インターロイキン（以下「IL」）-6 阻害薬を過去に使用していたが，再燃以外の理由で使用を中止した被験者も最大 20%組入れ可能とした。

試験期間は，最大 35 日間のスクリーニング期，52 週間のランダム化，二重盲検，並行群投与期間（第 1 ピリオド），被験者が再ランダム化された又は当初割り付けられた治験薬の投与を継続する 52 週間の盲検継続投与期間（第 2 ピリオド），及び 30 日間の追跡期間で構成した。

第 1 ピリオド（52 週間）

適格基準に該当した被験者を以下の 3 つの投与群のいずれかひとつに 2：1：1 の割合でランダム化した。

- ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回（以下「QD」） + 26 週間 CS 漸減併用投与（ウパダシチニブ 15 mg QD 群）
- ウパダシチニブ 7.5 mg QD + 26 週間 CS 漸減併用投与（ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群）
- プラセボ QD + 52 週間 CS 漸減併用投与（プラセボ群）

ベースライン時にすべての被験者に prednisone（又はプレドニゾロン）20 mg QD 以上を投与した。prednisone 又はプレドニゾロンの初回用量は，治験責任医師が疾患重症度や併存症に基づいて判断し，規定されたスケジュールに従ってウパダシチニブ群の被験者では 26 週間，プラセボ群の被験者では 52 週間かけて漸減した。

第 2 ピリオド（52 週間）

第 1 ピリオドでウパダシチニブのいずれかの用量に割り付けられ，投与 52 週時の来院（第 1 ピリオド終了時）前に 24 週間以上の寛解維持を達成した被験者は，第 2 ピリオドでウパダシチニブの継続投与又はプラセボへの切替えに 2：1 の割合で再ランダム化することとした。

第 1 ピリオドでプラセボに割り付けられ，投与 52 週時来院（第 1 ピリオド終了時）前に 24 週間以上の寛解維持を達成した被験者は，第 2 ピリオドで引続きプラセボ投与を受けることとした。

投与 52 週時に GCA の徴候及び症状が認められず，かつ投与 52 週時に CS の併用を必要としない状態にあるが，投与 52 週時来院前に 24 週間以上の寛解維持を達成しなかった被験者は，当初ランダム化された治験薬の投与を第 2 ピリオドで継続することとした。

それ以外のすべての被験者は，第 1 ピリオド終了時に治験薬の投与及び試験を中止した。

なお，寛解は，GCA の徴候及び症状が認められず，かつ M16-852 試験治験実施計画書（M16-852 52w CSR Appendix 16.1　1）に規定された CS 漸減投与を遵守している又は CS の併用を必要としない状態と定義した。

M16-852 試験の試験デザインの詳細は 2.7.3.1.2 項に示した。

主要評価項目及び多重性を制御した副次評価項目

主要評価項目は，投与 52 週時に寛解維持を達成した被験者の割合とした。寛解維持は，下記の条件をいずれも満たしていることと定義した。

- 投与 12 週時から投与 52 週時までの期間に GCA の徴候及び症状が認められない
- 治験実施計画書に規定された CS 漸減投与を遵守している

以下のいずれかのカテゴリーに含まれる被験者は，治験実施計画書に規定された CS 漸減投与を遵守していないと見なした。

- 第 1 ピリオドのいずれかの時点で，治験責任医師により CS エスケープ療法（非盲検下での CS の増量）を開始した
- 第 1 ピリオドの間に，CS エスケープ療法と認められることなく，GCA に対して 100 mg 超の prednisone（又は同等の CS）の追加の全身性 CS による治療を受けた。追加の全身性 CS は，自動応答技術（以下「IRT」）で処方された CS 漸減投与以外の併用薬として記録されたすべての全身性 CS と定義した

多重性を制御した副次評価項目には下記を含めた。

1. 投与 12 週時から投与 52 週時までの期間に完全寛解維持を達成した被験者の割合。完全寛解維持は，下記のすべての条件を満たしていることと定義した。 • 投与 12 週時から投与 52 週時までの期間に GCA の徴候及び症状が認められない • 投与 12 週時から投与 52 週時までの期間に ESR が（30 mm/hr 以下まで）正常化している（ESR が 30 mm/hr を超え，上昇が GCA によるものでない場合，この基準に該当する可能性がある） • 投与 12 週時から投与 52 週時までの期間に高感度 CRP（以下「hsCRP」）が（［連続する 2 回の来院時に］1 mg/dL 以上に上昇することなく，1 mg/dL 未満に）正常化している • 治験実施計画書に規定された CS 漸減投与を遵守している
2. 投与 52 週時までの CS の累積曝露量
3. 投与 52 週時までの最初の再燃までの期間。再燃は，治験責任医師により GCA の徴候若しくは症状の再発と判断される事象が発現する，又は ESR が（GCA により）30 mm/hr を超え，かつ CS の増量を要する場合と定義した。
4. 投与 52 週時までの期間に 1 回以上の再燃をきたした被験者の割合
5. 投与 52 週時に完全寛解を達成した被験者の割合。完全寛解は，下記のすべての条件を満たしていることと定義した。 • GCA の徴候及び症状が認められない • ESR が（30 mm/hr 以下まで）正常化している（ESR が 30 mm/hr を超え，上昇が GCA によるものでない場合，この基準に該当する可能性がある） • hsCRP が（1 mg/dL 未満に）正常化している • 治験実施計画書に規定された CS 漸減投与を遵守している
6. 投与 24 週時に完全寛解を達成した被験者の割合
7. 投与 52 週時の 36-item short-form health survey（以下「SF-36」）身体的側面のサマリースコア（以下「PCS」）のベースラインからの変化量
8. グループとして扱う 4 つの評価項目 [a] • 投与 52 週時までの被験者あたりの再燃回数 • 投与 52 週時の functional assessment of chronic illness therapy - fatigue（以下「FACIT-Fatigue」）のベースラインからの変化量 • 投与 52 週時の薬物治療の満足度に関する質問票（以下「TSQM」）の患者の全般的満足度下位尺度の評価 • 投与 52 週時までの CS に関連した有害事象 [b] の発現率

a. 独立した 4 つの評価項目を，ひとつのグループにまとめ，Hochberg 法を用いて多重性を調整した。

b. CS に関連した有害事象は，prednisone / プレドニゾロン（又はプラセボ）と関連ありの有害事象と定義した。

寛解に関連した副次評価項目（投与 24 週時の完全寛解の評価項目を除く）では，以下のいずれかのカテゴリーに含まれる被験者は，治験実施計画書に規定された CS 漸減投与を遵守していないと見なした。

- 第 1 ピリオドのいずれかの時点で，治験責任医師により CS エスケープ療法を開始した
- 第 1 ピリオドの間に，CS エスケープ療法と認められることなく，GCA に対して 100 mg 超の prednisone（又は同等の CS）の追加の全身性 CS による治療を受けた。

追加の全身性 CS は，IRT で処方された CS 漸減投与以外の併用薬として記録されたすべての全身性 CS と定義した

投与 24 週時の完全寛解の評価項目では，以下のいずれかのカテゴリーに含まれる被験者は，治験実施計画書に規定された CS 漸減投与を遵守していないと見なした。

- 投与 24 週時までに，治験責任医師により CS エスケープ療法を開始した
- 投与 24 週時までに，GCA に対して 100 mg 超の prednisone（又は同等の CS）の追加の全身性 CS による治療を受けた

再燃は，投与 52 週時までに以下の 3 条件のすべてが満たされた被験者を対象に検討した。

- GCA の徴候及び症状の再発が認められない
- ESR が正常化している
- CS の増量がない

再燃の評価項目では，CS の増量は以下のとおり定義した。

- 第 1 ピリオドで，治験責任医師により CS エスケープ療法を開始した
- 第 1 ピリオドで，GCA に対して追加の全身性 CS による治療を受けた

投与 52 週時までの被験者あたりの再燃回数の評価項目では，投与 52 週時までに認められたすべての再燃をカウントした。

統計解析

第 1 ピリオドの有効性解析は，CS に関連した有害事象の発現率の評価項目を除き，第 1 ピリオドの最大の解析対象集団（以下「FAS1」）を対象とした。FAS1 は，ランダム化された全被験者のうち，第 1 ピリオドで治験薬を 1 回以上投与した被験者とした。CS に関連した有害事象の発現率の評価項目の解析では第 1 ピリオドの安全性解析対象集団（以下「SS1」）を用い，SS1 は，第 1 ピリオドで治験薬を 1 回以上投与した全被験者とした。

評価資料とした M16-852 試験は，日本人を含む国際共同試験であり，日本人部分集団を解析対象とした部分集団解析を実施した（M16-852 試験 52 週 Japan Analysis［以下「M16-852 52w JA」］：5.3.5.4-1 項）。

M16-852 試験では，2 つのウパダシチニブ群の主要評価項目及び多重性を制御した副次評価項目の試験全体での第 1 種の過誤率は，graphical multiplicity adjustment method により厳密に制御した。

事前に規定した有効性の解析に加え，主要評価項目である寛解維持での過去の PMR の明確な症状の有無別の部分集団，寛解維持及び完全寛解維持の評価項目の各要素，並びに追加の CS の累積曝露量（治験実施計画書に規定された CS 漸減投与を除く）の有効性の追加解析を行った。

詳細は 2.7.3.1.8 項に示した。

2.5.4.2 結果

2.5.4.2.1 被験者の内訳及びベースライン特性

M16-852 試験でランダム化した被験者は 428 例であり，全被験者に治験薬を 1 回以上投与した（表 2.7.3-3）。M16-852 試験の被験者は，全体として GCA 患者集団を代表するもので [1]，多くの被験者が女性（73.1%），白人（93.7%），及び 65 歳以上（81.8%）であり，新規発症又は再発性の GCA 被験者で構成された（2.7.3.2.1 項）。

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（2.7.3.2.1 項）。組入れ基準に応じて，組み入れられた被験者は，新規発症 GCA（69.9%）又は再発性 GCA（30.1%）のいずれかであった（M16-852 52w CSR Table 14.1　5.1）。IL-6 阻害薬を過去に使用していた被験者の割合は 5.4%であった（治験実施計画書の組入れ基準に従い，被験者は，IL-6 阻害薬投与中に再燃が認められてはならないこととした）。

全体で，第 1 ピリオドの治験薬の投与を完了した被験者の割合は 69.9%であった。第 1 ピリオドでは，治験薬の投与を中止した被験者の割合は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群（25.8%）及び 7.5 mg QD 群（31.8%）と比較してプラセボ群（36.6%）の方が高かった。第 1 ピリオドでは，治験薬の投与中止の主な理由が有効性の欠如であった被験者の割合は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群（3.3%）及び 7.5 mg QD 群（3.7%）と比較してプラセボ群（7.1%）の方が数値的に高かった（2.7.3.2.2 項）。

2.5.4.2.2 有効性の結果

主要評価項目及び副次評価項目の結果を表 2.5.4-1 に示す。これらは，GCA の重要な側面（寛解と再燃，CS の累積曝露量及び生活の質［以下「QOL」］）を反映するものである。詳細は，2.7.3.2.3 項を参照。

主要評価項目である投与 52 週時に寛解維持を達成した被験者の割合は，プラセボ群（29.0%）と比較してウパダシチニブ 15 mg QD 群（46.4%）の方が統計学的に有意に高かった（プラセボ群との割合の差 17.1%［$P = 0.0019$］）。重要な点としては，主要評価項目を達成した被験者は，投与 52 週時に CS の併用を必要としない状態にあったことである。ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群の投与 52 週時に寛解維持を達成した被験者の割合（41.1%）は，プラセボ群（29.0%）と比較して数値的に高かった（プラセボ群との割合の差 12.1%［$P = 0.0579$］）が，統計学的に有意ではなかった。

副次評価項目では，全体として，投与 52 週時までの CS に関連した有害事象の発現率（治験責任医師による判断）を除き，いずれの副次評価項目でも，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg QD 群及び 7.5 mg QD 群の方が数値的に高い有効性が認められたが，統計学的に有意ではなかった。なお，有効性の数値的な差は，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群とプラセボ群との差と比較してウパダシチニブ 15 mg QD 群とプラセボ群との差の方がおおむね大きかった。

表 2.5.4-1. 主要評価項目及び副次評価項目の結果（医薬品医療機器総合機構の多重性を制御した検定手順，M16-852 試験，FAS1）

Endpoint[#] / Treatment	N	Within Group PE [95% CI]	Between Group Difference (UPA - PBO) PE [95% CI][$]	P-value	Statistical Significance[@]
Proportion of subjects achieving sustained remission at Week 52 (%)					
PBO + 52 WK CS T	112	29.0 [20.6, 37.5]			
UPA 7.5 + 26 WK CS T	107	41.1 [31.8, 50.4]	12.1 [0.4, 24.6]	0.0579	Not Significant
UPA 15 + 26 WK CS T	209	46.4 [39.6, 53.2]	17.1 [6.3, 27.8]	0.0019**	Significant
Proportion of subjects achieving sustained complete remission from Week 12 through Week 52 (%)					
PBO + 52 WK CS T	112	16.1 [9.3, 22.9]			
UPA 7.5 + 26 WK CS T	107	26.2 [17.8, 34.5]	9.9 [0.8, 20.6]	0.0699	Not Significant
UPA 15 + 26 WK CS T	209	37.1 [30.5, 43.7]	20.7 [11.3, 30.2]	<0.0001***	Not Significant
Cumulative CS exposure through Week 52 (mg)					
PBO + 52 WK CS T	90	2882.0 [2762.00, 3253.00]			
UPA 7.5 + 26 WK CS T	86	1905.0 [1615.00, 2265.00]		<0.0001***	Not Significant
UPA 15 + 26 WK CS T	180	1615.0 [1615.00, 1635.00]		<0.0001***	Not Significant
Time to first GCA flare through Week 52 (days)					
PBO + 52 WK CS T	112	323.0 [249.00, NE]			
UPA 7.5 + 26 WK CS T	107	NE [316.00, NE]	0.75 [0.499, 1.136]	0.1778	Not Significant
UPA 15 + 26 WK CS T	209	NE [NE, NE]	0.57 [0.399, 0.826]	0.0025**	Not Significant

Endpoint[#] Treatment	N	Within Group PE [95% CI]	Between Group Difference (UPA - PBO) PE [95% CI][$]	P-value	Statistical Significance[@]
Proportion of subjects who experience at least 1 GCA flare through Week 52 (%)					
PBO + 52 WK CS T	112	55.6 [42.9, 69.2]			
UPA 7.5 + 26 WK CS T	107	41.3 [32.2, 51.7]	0.60 [0.35, 1.03]	0.0633	Not Significant
UPA 15 + 26 WK CS T	209	34.3 [27.4, 42.4]	0.47 [0.29, 0.74]	0.0014**	Not Significant
Proportion of subjects in complete remission at Week 52 (%)					
PBO + 52 WK CS T	112	19.6 [12.3, 27.0]			
UPA 7.5 + 26 WK CS T	107	43.0 [33.6, 52.4]	23.5 [11.7, 35.3]	<0.0001***	Not Significant
UPA 15 + 26 WK CS T	209	50.2 [43.4, 57.1]	30.3 [20.4, 40.2]	<0.0001***	Not Significant
Proportion of subjects in complete remission at Week 24 (%)					
PBO + 52 WK CS T	112	36.1 [27.2, 45.1]			
UPA 7.5 + 26 WK CS T	107	39.3 [30.0, 48.5]	3.2 [9.6, 16.0]	0.6276	Not Significant
UPA 15 + 26 WK CS T	209	57.2 [50.5, 64.0]	20.8 [9.7, 31.9]	0.0002***	Not Significant
Change from Baseline in the SF 36 PCS at Week 52					
PBO + 52 WK CS T	44	1.2892 [3.3093, 0.7309]			
UPA 7.5 + 26 WK CS T	49	1.3202 [0.6553, 3.2957]	2.6094 [0.1841, 5.4028]	0.0670	Not Significant
UPA 15 + 26 WK CS T	123	2.4634 [1.1707, 3.7561]	3.7526 [1.3932, 6.1119]	0.0019**	Not Significant

Endpoint[#] Treatment	N	Within Group PE [95% CI]	Between Group Difference (UPA - PBO) PE [95% CI][$]	P-value	Statistical Significance[@]
Number of GCA flares per subject through Week 52					
PBO + 52 WK CS T	112	0.7 [0.5, 0.9]			
UPA 7.5 + 26 WK CS T	107	0.6 [0.4, 0.7]	0.8 [0.6, 1.2]	0.2722	Not Significant
UPA 15 + 26 WK CS T	209	0.4 [0.3, 0.5]	0.6 [0.4, 0.8]	0.0010***	Not Significant
Change from Baseline in FACIT Fatigue at Week 52					
PBO + 52 WK CS T	45	2.4 [4.71, 0.07]			
UPA 7.5 + 26 WK CS T	49	1.1 [1.17, 3.37]	3.5 [0.27, 6.70]	0.0338*	Not Significant
UPA 15 + 26 WK CS T	123	1.7 [0.18, 3.14]	4.0 [1.33, 6.76]	0.0036**	Not Significant
Assessment of TSQM patient global satisfaction subscale at Week 52					
PBO + 52 WK CS T	45	68.8428 [63.8310, 73.8547]			
UPA 7.5 + 26 WK CS T	52	74.2644 [69.4483, 79.0805]	5.4216 [1.4269, 12.2701]	0.1203	Not Significant
UPA 15 + 26 WK CS T	126	71.5753 [68.3375, 74.8131]	2.7325 [3.1020, 8.5670]	0.3573	Not Significant
Rate of CS related AEs through Week 52^ (E/PY)					
PBO + 52 WK CS T	112	1.7 [1.3, 2.3]			
UPA 7.5 + 26 WK CS T	107	1.7 [1.2, 2.2]	0.9 [0.6, 1.4]	0.7749	Not Significant
UPA 15 + 26 WK CS T	209	2.0 [1.7, 2.4]	1.1 [0.8, 1.6]	0.4371	Not Significant

Results for categorical endpoints (except for proportion of subjects who experience at least 1 GCA flare) are based on CMH with non responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID 19 (NRI MI).

Number of GCA flares per subject and rate of CS related AEs are assessed as events per patient years based on Poisson model adjusted by stratification factors, with log (duration of study participation in years) as an offset. Robust standard error is used in inference.

Results for continuous endpoints (except for cumulative CS dose) were based on MMRM. Cumulative CS exposure was assessed using van Elteren test stratified by stratification factors. Time to first GCA flare was based on Kaplan Meier Method and P values were based on stratified log rank test.

$ Point estimate and 95% CI for treatment difference are based on CMH for categorical endpoints, MMRM for continuous endpoints (except for cumulative CS exposure), Cox model for time to first GCA flare, and Poisson model for Number of GCA flares per subject and Rate of CS related AEs.

@ Statistical significance is determined via the graphical multiple testing procedure controlling the overall type I error rate of all primary and multiplicity controlled secondary endpoints at the 0.05 level.

PBO + 52 WK CS T placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS T upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS T Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper

^ Analysis set for endpoint 'Rate of CS related AEs through Week 52' was SS1.

* P value ≤ 0.05.

** P value ≤ 0.01.

*** P value ≤ 0.001.

Note: Within group estimate: Percentage for categorical endpoints, median for cumulative CS exposure and time to first GCA flare, least squares mean for continuous endpoints, and mean number of event rate per patient year for number of GCA flares per subject and rate of CS related AEs. Between group estimate: hazard ratio for time to first GCA flare, odds ratio for proportion of subjects who experience at least 1 GCA flare, difference in least squares means for continuous endpoints, difference in percentages for categorical endpoints.

Cross reference: M16 852 52w CSR Appendix 16.1 9.4 Table 1

完全寛解維持の評価項目の各要素を通して一貫して有効性が認められたことから，ウパダシチニブ 15 mg QD 投与が GCA の徴候及び症状の消失，バイオマーカーの正常化及び CS 漸減投与の遵守に対して有効であることが示された（追加解析，2.7.3.2.3.2.1 項）。

投与 52 週時までの治験実施計画書に規定された CS 漸減投与以外の追加の CS の累積曝露量の中央値は，プラセボ群（512.5 mg）と比較してウパダシチニブ 15 mg QD 群（20.0 mg）の方が少なかった（追加解析，2.7.3.2.3.2.3 項）。CS の長期使用は CS に関連した合併症を引き起こすことが知られている [2]。

2.5.4.2.3 部分集団別の有効性解析

主要評価項目の部分集団解析の結果，ウパダシチニブ 15 mg QD 群では，一連の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を通して一貫した有効性が認められた（2.7.3.2.3.4 項，M16-852 52w CSR Figure 14.2 19）。

主要評価項目について，FAS1 を対象に，GCA 患者の臨床的に重要な特徴を反映する部分集団（性別，年齢，人種，ベースラインの体容量指数，たばこ製品の使用歴［全般的リスクの上昇を反映する可能性がある］，IL-6 阻害薬の前治療歴，新規発症 / 再発性 GCA，ベースライン時の CS 用量，ベースライン前 8 週間以内の虚血に関連した視力喪失［より重症の疾患を反映するものとして選択した］，及び過去の PMR の明確な症状［追加解析］など）を用いて，部分集団解析を実施した。

2.5.4.2.4 日本人部分集団の結果

M16-852 試験の第 1 ピリオドでは，ランダム化した日本人被験者は 20 例（ウパダシチニブ 15 mg QD 群 10 例，7.5 mg QD 群 5 例，プラセボ群 5 例）であり，全被験者に治験薬を 1 回以上投与した（2.7.3.2.3.5.2 項）。

日本人部分集団のベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は，投与群間でおおむね均衡しており，全体集団とおおむね同様であった。なお，日本人部分集団の症例数は限られており，解釈には注意が必要である（2.7.3.2.3.5.1 項）。

第 1 ピリオドの治験薬の投与を完了した被験者の割合は 90.0%であった。第 1 ピリオドでは，試験を中止した被験者の割合は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群が 10.0%（1/10 例），7.5 mg QD 群が 20.0%（1/5 例），プラセボ群が 0%（0/5 例）であり，試験中止の主な理由はいずれも同意撤回であった（2.7.3.2.3.5.2 項）。

主要評価項目である投与 52 週時に寛解維持を達成した被験者の割合は，プラセボ群（40.0%）と比較してウパダシチニブ 15 mg QD 群（70.0%）の方が高かった。主要評価項目である投与 52 週時に寛解維持を達成した被験者の割合は，プラセボ群（40.0%）と比較してウパダシチニブ 7.5 mg QD 群（20.0%）の方が低かった（2.7.3.2.3.5.3.1 項）。

完全寛解，再燃及び CS の累積曝露量に関連する副次評価項目では，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg QD 群の方がおおむね高い有効性が認められた（2.7.3.2.3.5.3.2 項）。

以上より，日本人部分集団の有効性は全体集団とおおむね同様の傾向を示した。なお，日本人集団は症例数が限られており，解釈には注意が必要である。

2.5.4.3 有効性のまとめ

GCA 被験者では，プラセボ QD + 52 週間 CS 漸減併用投与と比較してウパダシチニブ 15 mg QD + 26 週間 CS 漸減併用投与の方が寛解，再燃，CS の累積曝露量及び QOL の臨床的に重要な項目を通して高い有効性が示された。主要評価項目である投与 52 週時に寛解維持を達成した被験者の割合は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg QD 群の方が統計学的に有意に高く，これは，被験者が，投与 52 週時に CS の併用を必要としない状態にあったことを意味する。投与 52 週時までの CS の累積曝露量は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg QD 群の方が数値的に少なかった。追加解析での補足により，治験実施計画書に規定された CS 漸減投与以外の追加の CS の累積曝露量は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg QD 群の方が少なかったことが示された。投与 52 週時までの CS に関連した有害事象の発現率（治験責任医師による判断）を除き，いずれの副次評価項目でも，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg QD 群の方が数値的に高い有効性が認められた。主要評価項目の部分集団解析では，ウパダシチニブ 15 mg QD 群で GCA 患者の臨床的に重要な特徴を反映する部分集団を通して一貫した結果が認められ，申請効能又は効果を裏付けるものであった。ウパダシチニブ 7.5 mg QD + 26 週間 CS 漸減併用投与の結果は統計学的に有意ではなかった。

日本人部分集団での主要評価項目の結果は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg QD 群の方が数値的に高い有効性を示し，全体集団と同様の傾向が認められた。ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群では，プラセボ群と比較して数値的に低かった。日本人部分集団での主な副次評価項目の結果は，全体集団とおおむね同様の傾向を示した。なお，日本人部分集団は症例数が限られており，解釈には注意が必要である。

2.5.4.4 参考文献

1. Sharma A, Mohammad AJ, Turesson C. Incidence and prevalence of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: A systematic literature review. Semin Arthritis Rheum. 2020;50(5):1040-8.
2. Proven A, Gabriel SE, Orces C, et al. Glucocorticoid therapy in giant cell arteritis: duration and adverse outcomes. Arthritis Rheum. 2003;49(5):703-8.

2.5.5 安全性の概括評価

ウパダシチニブの安全性は，巨細胞性動脈炎（以下「GCA」）を対象とした第 III 相試験である M16-852 試験（評価資料，M16-852 試験 52 週治験総括報告書［以下「M16-852 52w CSR」］，5.3.5.1-1 項）から評価した。

M16-852 試験は，日本人被験者を含む第 III 相，国際共同，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験であり，成人 GCA 患者を対象にウパダシチニブの安全性及び有効性を評価した。試験期間は，最大 35 日間のスクリーニング期，52 週間のランダム化，二重盲検，並行群投与期間（第 1 ピリオド），被験者が再ランダム化された又は当初割り付けられた治験薬の投与を継続する 52 週間の盲検継続投与期間（第 2 ピリオド），及び 30 日間の追跡期間で構成した。第 1 ピリオドでは，適格基準に該当した被験者をウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回（以下「QD」） + 26 週間副腎皮質ステロイド（以下「CS」）漸減併用投与（ウパダシチニブ 15 mg QD 群），ウパダシチニブ 7.5 mg QD + 26 週間 CS 漸減併用投与（ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群）又はプラセボ QD + 52 週間 CS 漸減併用投与（プラセボ群）の 3 つの投与群のいずれかひとつに 2：1：1 の割合でランダム化した。第 1 ピリオドでウパダシチニブのいずれかの用量に割り付けられ，投与 52 週時の来院（第 1 ピリオド終了時）前に 24 週間以上の寛解維持を達成した被験者は，第 2 ピリオドでウパダシチニブの継続投与又はプラセボへの切替えに 2：1 の割合で再ランダム化することとした。第 1 ピリオドでプラセボに割り付けられ，投与 52 週時来院（第 1 ピリオド終了時）前に 24 週間以上の寛解維持を達成した被験者は，第 2 ピリオドで引続きプラセボ投与を受けることとした。試験デザインの概要は 2.7.3.1.2 項を参照のこと。M16-852 試験は，データカットオフ時点（2024 年 2 月 6 日）で継続中である。

安全性の解析方法，解析対象集団及び安全性に関する評価方法は，それぞれ 2.7.4.1.1.2 項，2.7.4.1.1.3 項及び 2.7.4.1.1.4 項に記載した。

ウパダシチニブの安全性解析には以下の集団を用いた。

- 第 1 ピリオドの安全性解析対象集団（以下「SS1」）は，第 1 ピリオドで治験薬を 1 回以上投与した全被験者
- 長期安全性解析対象集団（以下「SS LT」）は，第 1 ピリオドで治験薬を 1 回以上投与し，第 2 ピリオドで同じ治験薬を投与した全被験者

特に記載のない限り，安全性データの要約は，第 1 ピリオドでは SS1，第 1 ピリオド及び第 2 ピリオドの全体では SS LT を対象に実施することとした。

本概括評価では，第 1 ピリオド（投与 52 週時まで）の安全性の結果（SS1）と，データカットオフまでの第 1 ピリオド及び第 2 ピリオドを通した長期安全性データの結果（SS LT：第 1 ピリオドと第 2 ピリオドで同じ治験薬を投与した被験者）を示す。

安全性は，有害事象，身体的所見，臨床検査値，心電図及びバイタルサインの結果により評価した。投与群ごとの有害事象の発現被験者数及び発現割合を，ICH 国際医薬用語集

version 26.1 の器官別大分類（以下「SOC」）及び基本語別に集計した。また，重篤な有害事象及び有害事象を，重症度及び治験薬との因果関係別に集計した。重篤な有害事象，高度の有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象を要約した。各来院時のバイタルサイン，身体的所見及び臨床検査値のベースラインからの変化量を要約した。ベースラインから規定された時点までの臨床検査値の変化のシフトテーブルを作成した。

有害事象の要約では発現割合に加え，曝露期間で調整した有害事象発現件数（件数/100 人年）（以下「EAER」）及び曝露期間で調整した有害事象発現率（被験者数/100 人年）（以下「EAIR」）を算出した。

特に注目すべき有害事象として，重篤な感染症，日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く），帯状疱疹，活動性結核，悪性腫瘍，非黒色腫皮膚癌（以下「NMSC」），NMSC を除く悪性腫瘍，リンパ腫，消化管穿孔，貧血，好中球減少症，リンパ球減少症，腎機能障害，薬剤に関連する肝障害，クレアチンホスホキナーゼ増加，主要心血管事象（以下「MACE」），並びに静脈血栓塞栓症（以下「VTE」）及び動脈血栓塞栓症を評価した。また，特に注目すべき有害事象に加え，骨折及び網膜剥離の有害事象も評価した。特に注目すべき有害事象の定義を表 2.7.4-1 に，骨折及び網膜剥離の有害事象の定義を表 2.7.4-2 に示した。

M16-852 試験の安全性解析では，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。日本人部分集団の結果は，M16-852 試験 52 週 Japan Analysis（以下「M16-852 52w JA」：5.3.5.4-1 項）に示した。

2.5.5.1 曝露状況

全体集団

M16-852 試験の第 1 ピリオドで，ウパダシチニブを 1 回以上投与された被験者は 316 例であり，第 1 ピリオドの総曝露期間は 266.5 人年であった。そのうち，ウパダシチニブ 15 mg の投与を 1 回以上受けた被験者は 209 例であり，ウパダシチニブ 15 mg の総曝露期間は 178.1 人年であった（2.7.4.1.2.2 項）。316 例のうち，ウパダシチニブの曝露期間が 24 週間以上であった被験者はウパダシチニブ 15 mg QD 群で 167 例（79.9%），ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群で 81 例（75.7%）であり，ウパダシチニブの曝露期間が 52 週間以上であった被験者はウパダシチニブ 15 mg QD 群で 122 例（58.4%），ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群で 60 例（56.1%）であった。

ウパダシチニブ 15 mg QD 群の 92 例及びウパダシチニブ 7.5 mg QD 群の 39 例が，第 2 ピリオドで第 1 ピリオドと同じ投与を受けた（2.7.4.1.2.2 項）。

日本人部分集団

日本人部分集団の第 1 ピリオドで，ウパダシチニブを 1 回以上投与された被験者は 15 例であり，第 1 ピリオドの総曝露期間は 13.6 人年であった。そのうち，ウパダシチニブ 15 mg の投与を 1 回以上受けた被験者は 10 例であり，ウパダシチニブ 15 mg の総曝露期間は 9.2 人年であった（2.7.4.1.2.2 項）。15 例のうち，ウパダシチニブの曝露期間が 24 週間以上であった被験者はウパダシチニブ 15 mg QD 群で 9 例（90.0%），ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群で 4 例（80.0%）であり，ウパダシチニブの曝露期間が 52 週間以上であった被験者はウパダシチニブ 15 mg QD 群で 6 例（60.0%），ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群で 3 例（60.0%）であった。

ウパダシチニブ 15 mg QD 群の 4 例及びウパダシチニブ 7.5 mg QD 群の 3 例が，第 2 ピリオドで第 1 ピリオドと同じ投与を受けた。

2.5.5.2 有害事象

2.5.5.2.1 有害事象の概要

全体集団

第 1 ピリオドの有害事象の概要（EAER［件数/100 人年］）を表 2.5.5-1 に示す。

第 1 ピリオドでは，有害事象全体の EAER は，各投与群でおおむね同様であったが，治験薬の投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg QD 群及びウパダシチニブ 7.5 mg QD 群の方が低かった（2.7.4.2.1.1.1 項）。

長期安全性データでは，有害事象及び重篤な有害事象の EAER は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群及びウパダシチニブ 7.5 mg QD 群と比較してプラセボ群の方が高かった。治験薬の投与中止に至った有害事象は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群とプラセボ群で同様であり，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群の方が低かった（2.7.4.2.1.1.2 項）。

死亡は 2.5.5.2.3.1 項に示す。

表 2.5.5-1. 有害事象の概要（EAER［件数/100 人年］）（第 1 ピリオド，SS1）

	PBO + 52 WK CS T (N 112) (PYS 94.3) Events (E/100PY)	UPA 7.5 + 26 WK CS T (N 107) (PYS 88.5) Events (E/100PY)	UPA 15 + 26 WK CS T (N 209) (PYS 178.1) Events (E/100PY)	Total (N 316) (PYS 266.5) Events (E/100PY)	Treatment Difference UPA 7.5 PBO (95% CI &)	Treatment Difference UPA 15 PBO (95% CI &)
Any treatment emergent						
Adverse events (AE)	706 (748.6)	597 (674.8)	1456 (817.7)	2053 (770.3)	73.8 (151.1, 3.5)	69.1 (0.3, 138.4)
AE with reasonable possibility of being related to upadacitinib (or matching placebo)	103 (109.2)	85 (96.1)	247 (138.7)	332 (124.6)	13.1 (42.5, 16.2)	29.5 (2.2, 56.8)
AE with reasonable possibility of being related to prednisone/prednisolone (or matching placebo)	171 (181.3)	152 (171.8)	367 (206.1)	519 (194.7)	9.5 (48.0, 29.0)	24.8 (9.6, 59.2)
AE with CTCAE Grade > 3	53 (56.2)	35 (39.6)	99 (55.6)	134 (50.3)	16.6 (36.7, 3.4)	0.6 (19.3, 18.1)
Serious AE	40 (42.4)	25 (28.3)	65 (36.5)	90 (33.8)	14.2 (31.3, 3.0)	5.9 (21.8, 9.9)
AE leading to withdrawal of upadacitinib (or matching placebo)	31 (32.9)	27 (30.5)	41 (23.0)	68 (25.5)	2.4 (18.7, 14.0)	9.8 (23.4, 3.7)
COVID 19 related AE	12 (12.7)	12 (13.6)	33 (18.5)	45 (16.9)	0.8 (9.7, 11.4)	5.8 (3.8, 15.4)
AE results in death	2 (2.1)	0	2 (1.1)	2 (0.8)	2.1 (5.1, 0.8)	1.0 (4.3, 2.3)

Note: Treatment emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
E/100PY Events per 100 patient years.
& 95% CI for treatment difference is based on the normal approximation to Poisson distribution.
PBO + 52 WK CS T Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS T Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS T Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.
UPA 7.5 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
UPA 15 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.

	PBO + 52 WK CS T (N 112) (PYS 94.3) Events (E/100PY)	UPA 7.5 + 26 WK CS T (N 107) (PYS 88.5) Events (E/100PY)	UPA 15 + 26 WK CS T (N 209) (PYS 178.1) Events (E/100PY)	Total (N 316) (PYS 266.5) Events (E/100PY)	Treatment Difference UPA 7.5 PBO (95% CI &)	Treatment Difference UPA 15 PBO (95% CI &)
All deaths	2 (2.1)	0	3 (1.7)	3 (1.1)	2.1 (5.1, 0.8)	0.4 (3.9, 3.1)
Occurring < 30 days after last dose of study drug	2 (2.1)	0	2 (1.1)	2 (0.8)	2.1 (5.1, 0.8)	1.0 (4.3, 2.3)
COVID 19 related	0	0	1 (0.6)	1 (0.4)	0.0	0.6 (0.5, 1.7)
Occurring > 30 days after last dose of study drug	0	0	1 (0.6)	1 (0.4)	0.0	0.6 (0.5, 1.7)
COVID 19 related	0	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
E/100PY Events per 100 patient years.
& 95% CI for treatment difference is based on the normal approximation to Poisson distribution.
PBO + 52 WK CS T Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS T Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS T Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.
UPA 7.5 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
UPA 15 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.

Cross reference: M16 852 52w CSR Table 14.3__1.2.1.1

日本人部分集団

日本人部分集団の第 1 ピリオドの有害事象の概要（EAER［件数/100 人年］）を表 2.5.5-2 に示す。

第 1 ピリオドでは，有害事象の EAER は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群で 488.3 件/100 人年，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群で 252.7 件/100 人年，プラセボ群で 369.5 件/100 人年であった。重篤な有害事象の EAER は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群で 32.6 件/100 人年であり，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群及びプラセボ群では認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象の EAER は，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群で 23.0 件/100 人年であり，ウパダシチニブ 15 mg QD 群及びプラセボ群では認められなかった（2.7.4.2.1.1.1 項）。

長期安全性データでは，有害事象の EAER は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群で 555.2 件/100 人年，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群で 229.9 件/100 人年，プラセボ群で 253.0 件/100 人年であった。重篤な有害事象の EAER は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群で 60.4 件/100 人年であり，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群及びプラセボ群では認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象の EAER は，プラセボ群で 23.0 件/100 人年であり，ウパダシチニブ 15 mg QD 群及びウパダシチニブ 7.5 mg QD 群では認められなかった（2.7.4.2.1.1.2 項）。

なお，第 1 ピリオド及び長期安全性データでは，日本人の症例数は少数であり，解釈には注意が必要である。

表 2.5.5-2. 有害事象の概要（EAER［件数/100 人年］）（第 1 ピリオド，SS1，日本人部分集団）

	PBO + 52 WK CS T (N 5) (PYS 5.1) Events (E/100PY)	UPA 7.5 + 26 WK CS T (N 5) (PYS 4.4) Events (E/100PY)	UPA 15 + 26 WK CS T (N 10) (PYS 9.2) Events (E/100PY)	Total (N 15) (PYS 13.6) Events (E/100PY)	Treatment Difference UPA 7.5 PBO (95% CI &)	Treatment Difference UPA 15 PBO (95% CI &)
Any treatment emergent						
Adverse events (AE)	19 (369.5)	11 (252.7)	45 (488.3)	56 (412.7)	116.8 (340.2, 106.6)	118.8 (100.2, 337.8)
AE with reasonable possibility of being related to upadacitinib (or matching placebo)	0	2 (45.9)	5 (54.3)	7 (51.6)	45.9 (17.7, 109.6)	54.3 (6.7, 101.8)
AE with reasonable possibility of being related to prednisone/prednisolone (or matching placebo)	1 (19.4)	2 (45.9)	9 (97.7)	11 (81.1)	26.5 (47.7, 100.7)	78.2 (3.9, 152.5)
AE with CTCAE Grade > 3	0	0	3 (32.6)	3 (22.1)	0.0	32.6 (4.3, 69.4)
Serious AE	0	0	3 (32.6)	3 (22.1)	0.0	32.6 (4.3, 69.4)
AE leading to withdrawal of upadacitinib (or matching placebo)	0	1 (23.0)	0	1 (7.4)	23.0 (22.1, 68.0)	0.0
COVID 19 related AE	0	0	0	0	0.0	0.0
AE results in death	0	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
E/100PY Events per 100 patient years.
& 95% CI for treatment difference is based on the normal approximation to Poisson distribution.
PBO + 52 WK CS T Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS T Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS T Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.
UPA 7.5 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
UPA 15 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.

	PBO + 52 WK CS T (N 5) (PYS 5.1) Events (E/100PY)	UPA 7.5 + 26 WK CS T (N 5) (PYS 4.4) Events (E/100PY)	UPA 15 + 26 WK CS T (N 10) (PYS 9.2) Events (E/100PY)	Total (N 15) (PYS 13.6) Events (E/100PY)	Treatment Difference UPA 7.5 PBO (95% CI &)	Treatment Difference UPA 15 PBO (95% CI &)
All deaths	0	0	0	0	0.0	0.0
Occurring < 30 days after last dose of study drug	0	0	0	0	0.0	0.0
COVID 19 related	0	0	0	0	0.0	0.0
Occurring > 30 days after last dose of study drug	0	0	0	0	0.0	0.0
COVID 19 related	0	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
E/100PY Events per 100 patient years.
& 95% CI for treatment difference is based on the normal approximation to Poisson distribution.
PBO + 52 WK CS T Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS T Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS T Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.
UPA 7.5 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
UPA 15 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.

Cross reference: M16 852 52w JA Table 14.3__1.2.1.1 J

2.5.5.2.2 比較的よく見られる有害事象

全体集団

第 1 ピリオド及び長期安全性データを通して，いずれのウパダシチニブ群でも発現割合が最も高かった SOC は「感染症および寄生虫症」であった（2.7.4.2.1.2 項）。第 1 ピリオドでは，発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で 10%以上）は，巨細胞性動脈炎，頭痛，高血圧，COVID-19，関節痛，尿路感染，背部痛，上咽頭炎及び下痢であった。巨細胞性動脈炎の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群及びウパダシチニブ 7.5 mg QD 群と比較してプラセボ群の方が高かった（2.7.4.2.1.2.1 項）。

日本人部分集団

第 1 ピリオドでは，発現割合が高かった有害事象（全ウパダシチニブ群で 2 例以上）は，結膜出血，ドライアイ，巨細胞性動脈炎，背部痛，帯状疱疹及び上咽頭炎であった（2.7.4.2.1.2.1 項）。

長期安全性データでは，EAER が高かった有害事象（いずれかのウパダシチニブ群で 20 件/100 人年以上）は，心不全，結膜出血，ドライアイ，腹痛，末梢性浮腫，膀胱炎，歯肉炎，上咽頭炎，肺炎，背部痛，四肢痛及び頭痛であった（2.7.4.2.1.2.2 項）。

2.5.5.2.3 死亡及び重篤な有害事象

2.5.5.2.3.1 死亡

第 1 ピリオドでは，期間中に 4 例の死亡が報告され（ウパダシチニブ 15 mg QD 群 2 例，プラセボ群 2 例），加えて，1 例の治験薬の最終投与後 30 日より後に発現した死亡が認められた（ウパダシチニブ 15 mg QD 群）（表 2.5.5-1）。期間中の 4 例の死亡のうちウパダシチニブ 15 mg QD 群の 1 例は COVID-19 関連の死亡であり，他の 1 例は原因不明の死亡であった。プラセボ群の 2 例の死因は，敗血症及び急性膵炎であった。治験薬の最終投与後 30 日より後に発現したウパダシチニブ 15 mg QD 群の死亡は脳卒中として報告された（2.7.4.2.1.6.1 項）。

長期安全性データでは，死亡は認められなかった（2.7.4.2.1.6.2 項）。

日本人部分集団では，死亡は認められなかった（2.7.4.2.1.6.1 項，2.7.4.2.1.6.2 項）。

全体として，ウパダシチニブの投与による死亡リスクの増加は認められなかった。

2.5.5.2.3.2 重篤な有害事象

全体集団

第 1 ピリオドでは，発現割合が最も高かった重篤な有害事象は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群で肺塞栓症（2.4%），ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群及びプラセボ群で肺炎（それぞれ 2.8%，4.5%）であった。重篤な肺塞栓症の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群（2.4%）とプラセボ群（1.8%）で同様であった。重篤な深部静脈血栓症がウパダシチニブ 15 mg QD 群の 3 例で報告されたが，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群及びプラセボ群では認められなかった。全体で，特に注目すべき有害事象である，重篤及び非重篤を含む VTE の EAIR は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群とプラセボ群で同様であった（2.7.4.2.1.7.1 項，2.5.5.2.4 項）。

長期安全性データでは，EAER が 2 件/100 人年以上であった重篤な有害事象は認められなかった（2.7.4.2.1.7.2 項）。

日本人部分集団

第 1 ピリオドでは，重篤な有害事象の EAER は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群で 32.6 件/100 人年であり，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群及びプラセボ群では認められなかった。ウパダシチニブ 15 mg QD 群で認められた重篤な有害事象は，緑内障，虚血性大腸炎及び膀胱炎であった（2.7.4.2.1.7.1 項）。

長期安全性データでは，重篤な有害事象の EAER は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群で 60.4 件/100 人年であり，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群及びプラセボ群では認められなかった。ウパダシチニブ 15 mg QD 群では，膀胱炎，虚血性大腸炎，心不全，肺塞栓症及び肺炎が各 1 件認められた（2.7.4.2.1.7.2 項）。

2.5.5.2.4 特に注目すべき有害事象

全体集団

第 1 ピリオドの特に注目すべき有害事象の概要を表 2.5.5-3（EAER［件数/100 人年］）及び表 2.5.5-4（EAIR［被験者数/100 人年］）に示す。なお，データカットオフまでの期間を通して，いずれの解析対象集団でも活動性結核，リンパ腫又は消化管穿孔は認められなかった（2.7.4.2.1.9 項）ため，本概括評価では記述しない。

表 2.5.5-3. 特に注目すべき有害事象の概要（EAER［件数/100 人年］）（第 1 ピリオド，SS1）

	PBO + 52 WK CS T (N 112) (PYS 94.3) Events (E/100PY)	UPA 7.5 + 26 WK CS T (N 107) (PYS 88.5) Events (E/100PY)	UPA 15 + 26 WK CS T (N 209) (PYS 178.1) Events (E/100PY)	Total (N 316) (PYS 266.5) Events (E/100PY)	Treatment Difference UPA 7.5 PBO (95% CI &)	Treatment Difference UPA 15 PBO (95% CI &)
Any treatment emergent						
Serious Infections	12 (12.7)	7 (7.9)	14 (7.9)	21 (7.9)	4.8 (14.1, 4.5)	4.9 (13.2, 3.4)
Opportunistic Infection excluding Tuberculosis and Herpes Zoster	1 (1.1)	0	4 (2.2)	4 (1.5)	1.1 (3.1, 1.0)	1.2 (1.8, 4.2)
Herpes Zoster	4 (4.2)	4 (4.5)	13 (7.3)	17 (6.4)	0.3 (5.8, 6.4)	3.1 (2.7, 8.8)
Active Tuberculosis	0	0	0	0	0.0	0.0
Malignancy	4 (4.2)	1 (1.1)	9 (5.1)	10 (3.8)	3.1 (7.8, 1.6)	0.8 (4.5, 6.1)
Non Melanoma Skin Cancer (NMSC)	2 (2.1)	1 (1.1)	5 (2.8)	6 (2.3)	1.0 (4.7, 2.7)	0.7 (3.1, 4.5)
Malignancy excluding NMSC	2 (2.1)	0	4 (2.2)	4 (1.5)	2.1 (5.1, 0.8)	0.1 (3.5, 3.8)

Note: Treatment emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
E/100PY Events per 100 patient years.
& 95% CI for treatment difference is based on the normal approximation to Poisson distribution.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non fatal myocardial infarction and non fatal stroke.
** Venous thromboembolic events (VTE) include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (Fatal and Non fatal).
PBO + 52 WK CS T Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS T Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS T Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.
UPA 7.5 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
UPA 15 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.

	PBO + 52 WK CS T (N 112) (PYS 94.3) Events (E/100PY)	UPA 7.5 + 26 WK CS T (N 107) (PYS 88.5) Events (E/100PY)	UPA 15 + 26 WK CS T (N 209) (PYS 178.1) Events (E/100PY)	Total (N 316) (PYS 266.5) Events (E/100PY)	Treatment Difference UPA 7.5 PBO (95% CI &)	Treatment Difference UPA 15 PBO (95% CI &)
Lymphoma	0	0	0	0	0.0	0.0
Adjudicated Gastrointestinal Perforations	0	0	0	0	0.0	0.0
Adjudicated MACE*	2 (2.1)	0	0	0	2.1 (5.1, 0.8)	2.1 (5.1, 0.8)
Anemia	3 (3.2)	3 (3.4)	15 (8.4)	18 (6.8)	0.2 (5.1, 5.5)	5.2 (0.3, 10.8)
Neutropenia	1 (1.1)	0	0	0	1.1 (3.1, 1.0)	1.1 (3.1, 1.0)
Lymphopenia	0	1 (1.1)	4 (2.2)	5 (1.9)	1.1 (1.1, 3.3)	2.2 (0.0, 4.4)
Renal Dysfunction	3 (3.2)	0	4 (2.2)	4 (1.5)	3.2 (6.8, 0.4)	0.9 (5.2, 3.3)
Hepatic Disorder	6 (6.4)	2 (2.3)	13 (7.3)	15 (5.6)	4.1 (10.1, 1.9)	0.9 (5.5, 7.4)
Creatine Phosphokinase (CPK) Elevation	0	0	6 (3.4)	6 (2.3)	0.0	3.4 (0.7, 6.1)

Note: Treatment emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
E/100PY Events per 100 patient years.
& 95% CI for treatment difference is based on the normal approximation to Poisson distribution.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non fatal myocardial infarction and non fatal stroke.
** Venous thromboembolic events (VTE) include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (Fatal and Non fatal).
PBO + 52 WK CS T Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS T Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS T Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.
UPA 7.5 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
UPA 15 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.

	PBO + 52 WK CS T (N 112) (PYS 94.3) Events (E/100PY)	UPA 7.5 + 26 WK CS T (N 107) (PYS 88.5) Events (E/100PY)	UPA 15 + 26 WK CS T (N 209) (PYS 178.1) Events (E/100PY)	Total (N 316) (PYS 266.5) Events (E/100PY)	Treatment Difference UPA 7.5 PBO (95% CI &)	Treatment Difference UPA 15 PBO (95% CI &)
Adjudicated Embolic and Thrombotic Events (Non Cardiac, Non Central Nervous System [CNS])	4 (4.2)	4 (4.5)	12 (6.7)	16 (6.0)	0.3 (5.8, 6.4)	2.5 (3.1, 8.1)
Venous Thromboembolic Events**	4 (4.2)	4 (4.5)	10 (5.6)	14 (5.3)	0.3 (5.8, 6.4)	1.4 (4.0, 6.8)
Other Venous Thrombosis	0	0	0	0	0.0	0.0
Arterial Thromboembolic Events	0	0	2 (1.1)	2 (0.8)	0.0	1.1 (0.4, 2.7)

Note: Treatment emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
E/100PY Events per 100 patient years.
& 95% CI for treatment difference is based on the normal approximation to Poisson distribution.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non fatal myocardial infarction and non fatal stroke.
** Venous thromboembolic events (VTE) include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (Fatal and Non fatal).
PBO + 52 WK CS T Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS T Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS T Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.
UPA 7.5 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
UPA 15 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.

Cross reference: M16 852 52w CSR Table 14.3__1.3.3.1

表 2.5.5-4. 特に注目すべき有害事象の概要（EAIR［被験者数/100 人年］）（第 1 ピリオド，SS1）

	PBO + 52 WK CS T (N 112) n/PYS (n/100PY)	UPA 7.5 + 26 WK CS T (N 107) n/PYS (n/100PY)	UPA 15 + 26 WK CS T (N 209) n/PYS (n/100PY)	Total (N 316) n/PYS (n/100PY)	Treatment Difference UPA 7.5 PBO (95% CI &)	Treatment Difference UPA 15 PBO (95% CI &)
Any treatment emergent						
Serious Infections	12/92.9 (12.9)	6/86.1 (7.0)	12/174.9 (6.9)	18/261.0 (6.9)	5.9 (15.1, 3.2)	6.1 (14.3, 2.2)
Opportunistic Infection excluding Tuberculosis and Herpes Zoster	1/93.7 (1.1)	0/88.5	4/177.6 (2.3)	4/266.1 (1.5)	1.1 (3.2, 1.0)	1.2 (1.9, 4.2)
Herpes Zoster	3/92.1 (3.3)	3/87.7 (3.4)	11/172.6 (6.4)	14/260.3 (5.4)	0.2 (5.2, 5.5)	3.1 (2.2, 8.4)
Active Tuberculosis	0/94.3	0/88.5	0/178.1	0/266.5	0.0	0.0
Malignancy	3/93.5 (3.2)	1/88.4 (1.1)	9/174.8 (5.1)	10/263.2 (3.8)	2.1 (6.3, 2.2)	1.9 (3.0, 6.9)
Non Melanoma Skin Cancer (NMSC)	2/93.7 (2.1)	1/88.4 (1.1)	5/176.1 (2.8)	6/264.5 (2.3)	1.0 (4.7, 2.7)	0.7 (3.2, 4.6)
Malignancy excluding NMSC	2/94.0 (2.1)	0/88.5	4/176.8 (2.3)	4/265.3 (1.5)	2.1 (5.1, 0.8)	0.1 (3.6, 3.8)

Note: Treatment emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
n/100PY Number of subjects per 100 patient years.
& 95% CI for treatment difference is based on the normal approximation to Poisson distribution.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non fatal myocardial infarction and non fatal stroke.
** Venous thromboembolic events (VTE) include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (Fatal and Non fatal).
PBO + 52 WK CS T Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS T Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS T Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.
UPA 7.5 PBO is the difference of exposure adjusted incident rate for each AE category between Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
UPA 15 PBO is the difference of exposure adjusted incident rate for each AE category between Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.

	PBO + 52 WK CS T (N 112) n/PYS (n/100PY)	UPA 7.5 + 26 WK CS T (N 107) n/PYS (n/100PY)	UPA 15 + 26 WK CS T (N 209) n/PYS (n/100PY)	Total (N 316) n/PYS (n/100PY)	Treatment Difference UPA 7.5 PBO (95% CI &)	Treatment Difference UPA 15 PBO (95% CI &)
Lymphoma	0/94.3	0/88.5	0/178.1	0/266.5	0.0	0.0
Adjudicated Gastrointestinal Perforations	0/94.3	0/88.5	0/178.1	0/266.5	0.0	0.0
Adjudicated MACE*	2/94.2 (2.1)	0/88.5	0/178.1	0/266.5	2.1 (5.1, 0.8)	2.1 (5.1, 0.8)
Anemia	3/93.1 (3.2)	3/87.4 (3.4)	14/173.5 (8.1)	17/260.9 (6.5)	0.2 (5.1, 5.5)	4.8 (0.7, 10.4)
Neutropenia	1/93.4 (1.1)	0/88.5	0/178.1	0/266.5	1.1 (3.2, 1.0)	1.1 (3.2, 1.0)
Lymphopenia	0/94.3	1/88.3 (1.1)	3/175.9 (1.7)	4/264.2 (1.5)	1.1 (1.1, 3.4)	1.7 (0.2, 3.6)
Renal Dysfunction	3/94.1 (3.2)	0/88.5	4/177.2 (2.3)	4/265.7 (1.5)	3.2 (6.8, 0.4)	0.9 (5.2, 3.3)
Hepatic Disorder	5/92.7 (5.4)	2/87.8 (2.3)	11/172.3 (6.4)	13/260.1 (5.0)	3.1 (8.8, 2.6)	1.0 (5.1, 7.0)
Creatine Phosphokinase (CPK) Elevation	0/94.3	0/88.5	6/174.1 (3.4)	6/262.5 (2.3)	0.0	3.4 (0.7, 6.2)

Note: Treatment emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
n/100PY Number of subjects per 100 patient years.
& 95% CI for treatment difference is based on the normal approximation to Poisson distribution.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non fatal myocardial infarction and non fatal stroke.
** Venous thromboembolic events (VTE) include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (Fatal and Non fatal).
PBO + 52 WK CS T Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS T Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS T Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.
UPA 7.5 PBO is the difference of exposure adjusted incident rate for each AE category between Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
UPA 15 PBO is the difference of exposure adjusted incident rate for each AE category between Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.

	PBO + 52 WK CS T (N 112) n/PYS (n/100PY)	UPA 7.5 + 26 WK CS T (N 107) n/PYS (n/100PY)	UPA 15 + 26 WK CS T (N 209) n/PYS (n/100PY)	Total (N 316) n/PYS (n/100PY)	Treatment Difference UPA 7.5 PBO (95% CI &)	Treatment Difference UPA 15 PBO (95% CI &)
Adjudicated Embolic and Thrombotic Events (Non Cardiac, Non Central Nervous System [CNS])	4/93.6 (4.3)	4/87.3 (4.6)	8/177.3 (4.5)	12/264.6 (4.5)	0.3 (5.8, 6.4)	0.2 (5.0, 5.5)
Venous Thromboembolic Events**	4/93.6 (4.3)	4/87.3 (4.6)	7/177.4 (3.9)	11/264.7 (4.2)	0.3 (5.8, 6.4)	0.3 (5.4, 4.8)
Other Venous Thrombosis	0/94.3	0/88.5	0/178.1	0/266.5	0.0	0.0
Arterial Thromboembolic Events	0/94.3	0/88.5	2/177.9 (1.1)	2/266.4 (0.8)	0.0	1.1 (0.4, 2.7)

Note: Treatment emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
n/100PY Number of subjects per 100 patient years.
& 95% CI for treatment difference is based on the normal approximation to Poisson distribution.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non fatal myocardial infarction and non fatal stroke.
** Venous thromboembolic events (VTE) include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (Fatal and Non fatal).
PBO + 52 WK CS T Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS T Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS T Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.
UPA 7.5 PBO is the difference of exposure adjusted incident rate for each AE category between Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
UPA 15 PBO is the difference of exposure adjusted incident rate for each AE category between Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.

Cross reference: CSS tables Table 2.4 1.1

日本人部分集団

日本人部分集団の第 1 ピリオドの特に注目すべき有害事象の概要を表 2.5.5-5（EAER［件数/100 人年］）及び表 2.5.5-6（EAIR［被験者数/100 人年］）に示す。

表 2.5.5-5. 特に注目すべき有害事象の概要（EAER［件数/100 人年］）（第 1 ピリオド，SS1，日本人部分集団）

	PBO + 52 WK CS T (N 5) (PYS 5.1) Events (E/100PY)	UPA 7.5 + 26 WK CS T (N 5) (PYS 4.4) Events (E/100PY)	UPA 15 + 26 WK CS T (N 10) (PYS 9.2) Events (E/100PY)	Total (N 15) (PYS 13.6) Events (E/100PY)	Treatment Difference UPA 7.5 PBO (95% CI &)	Treatment Difference UPA 15 PBO (95% CI &)
Any treatment emergent						
Serious Infections	0	0	1 (10.9)	1 (7.4)	0.0	10.9 (10.4, 32.1)
Opportunistic Infection excluding Tuberculosis and Herpes Zoster	0	0	0	0	0.0	0.0
Herpes Zoster	0	1 (23.0)	2 (21.7)	3 (22.1)	23.0 (22.1, 68.0)	21.7 (8.4, 51.8)
Active Tuberculosis	0	0	0	0	0.0	0.0
Malignancy	0	0	0	0	0.0	0.0
Non Melanoma Skin Cancer (NMSC)	0	0	0	0	0.0	0.0
Malignancy excluding NMSC	0	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
E/100PY Events per 100 patient years.
& 95% CI for treatment difference is based on the normal approximation to Poisson distribution.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non fatal myocardial infarction and non fatal stroke.
** Venous thromboembolic events (VTE) include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (Fatal and Non fatal).
PBO + 52 WK CS T Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS T Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS T Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.
UPA 7.5 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
UPA 15 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.

	PBO + 52 WK CS T (N 5) (PYS 5.1) Events (E/100PY)	UPA 7.5 + 26 WK CS T (N 5) (PYS 4.4) Events (E/100PY)	UPA 15 + 26 WK CS T (N 10) (PYS 9.2) Events (E/100PY)	Total (N 15) (PYS 13.6) Events (E/100PY)	Treatment Difference UPA 7.5 PBO (95% CI &)	Treatment Difference UPA 15 PBO (95% CI &)
Lymphoma	0	0	0	0	0.0	0.0
Adjudicated Gastrointestinal Perforations	0	0	0	0	0.0	0.0
Adjudicated MACE*	0	0	0	0	0.0	0.0
Anemia	1 (19.4)	0	0	0	19.4 (57.6, 18.7)	19.4 (57.6, 18.7)
Neutropenia	0	0	0	0	0.0	0.0
Lymphopenia	0	1 (23.0)	0	1 (7.4)	23.0 (22.1, 68.0)	0.0
Renal Dysfunction	0	0	0	0	0.0	0.0
Hepatic Disorder	0	0	2 (21.7)	2 (14.7)	0.0	21.7 (8.4, 51.8)
Creatine Phosphokinase (CPK) Elevation	0	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
E/100PY Events per 100 patient years.
& 95% CI for treatment difference is based on the normal approximation to Poisson distribution.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non fatal myocardial infarction and non fatal stroke.
** Venous thromboembolic events (VTE) include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (Fatal and Non fatal).
PBO + 52 WK CS T Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS T Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS T Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.
UPA 7.5 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
UPA 15 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.

	PBO + 52 WK CS T (N 5) (PYS 5.1) Events (E/100PY)	UPA 7.5 + 26 WK CS T (N 5) (PYS 4.4) Events (E/100PY)	UPA 15 + 26 WK CS T (N 10) (PYS 9.2) Events (E/100PY)	Total (N 15) (PYS 13.6) Events (E/100PY)	Treatment Difference UPA 7.5 PBO (95% CI &)	Treatment Difference UPA 15 PBO (95% CI &)
Adjudicated Embolic and Thrombotic Events (Non Cardiac, Non Central Nervous System [CNS])	0	0	0	0	0.0	0.0
Venous Thromboembolic Events**	0	0	0	0	0.0	0.0
Other Venous Thrombosis	0	0	0	0	0.0	0.0
Arterial Thromboembolic Events	0	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
E/100PY Events per 100 patient years.
& 95% CI for treatment difference is based on the normal approximation to Poisson distribution.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non fatal myocardial infarction and non fatal stroke.
** Venous thromboembolic events (VTE) include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (Fatal and Non fatal).
PBO + 52 WK CS T Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS T Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS T Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.
UPA 7.5 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
UPA 15 PBO is the difference of exposure adjusted event rate for each AE category between Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.

Cross reference: M16 852 52w JA Table 14.3__1.3.3.1 J

表 2.5.5-6. 特に注目すべき有害事象の概要（EAIR［被験者数/100 人年］）（第 1 ピリオド，SS1，日本人部分集団）

	PBO + 52 WK CS T (N 5) n/PYS (n/100PY)	UPA 7.5 + 26 WK CS T (N 5) n/PYS (n/100PY)	UPA 15 + 26 WK CS T (N 10) n/PYS (n/100PY)	Total (N 15) n/PYS (n/100PY)	Treatment Difference UPA 7.5 PBO (95% CI &)	Treatment Difference UPA 15 PBO (95% CI &)
Any treatment emergent						
Serious Infections	0/5.1	0/4.4	1/8.8 (11.3)	1/13.2 (7.6)	0.0	11.3 (10.9, 33.5)
Opportunistic Infection excluding Tuberculosis and Herpes Zoster	0/5.1	0/4.4	0/9.2	0/13.6	0.0	0.0
Herpes Zoster	0/5.1	1/4.0 (24.9)	1/8.4 (12.0)	2/12.4 (16.2)	24.9 (23.9, 73.8)	12.0 (11.5, 35.4)
Active Tuberculosis	0/5.1	0/4.4	0/9.2	0/13.6	0.0	0.0
Malignancy	0/5.1	0/4.4	0/9.2	0/13.6	0.0	0.0
Non Melanoma Skin Cancer (NMSC)	0/5.1	0/4.4	0/9.2	0/13.6	0.0	0.0
Malignancy excluding NMSC	0/5.1	0/4.4	0/9.2	0/13.6	0.0	0.0

Note: Treatment emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
n/100PY Number of subjects per 100 patient years.
& 95% CI for treatment difference is based on the normal approximation to Poisson distribution.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non fatal myocardial infarction and non fatal stroke.
** Venous thromboembolic events (VTE) include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (Fatal and Non fatal).
PBO + 52 WK CS T Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS T Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS T Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.
UPA 7.5 PBO is the difference of exposure adjusted incident rate for each AE category between Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
UPA 15 PBO is the difference of exposure adjusted incident rate for each AE category between Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.

	PBO + 52 WK CS T (N 5) n/PYS (n/100PY)	UPA 7.5 + 26 WK CS T (N 5) n/PYS (n/100PY)	UPA 15 + 26 WK CS T (N 10) n/PYS (n/100PY)	Total (N 15) n/PYS (n/100PY)	Treatment Difference UPA 7.5 PBO (95% CI &)	Treatment Difference UPA 15 PBO (95% CI &)
Lymphoma	0/5.1	0/4.4	0/9.2	0/13.6	0.0	0.0
Adjudicated Gastrointestinal Perforations	0/5.1	0/4.4	0/9.2	0/13.6	0.0	0.0
Adjudicated MACE*	0/5.1	0/4.4	0/9.2	0/13.6	0.0	0.0
Anemia	1/4.8 (20.9)	0/4.4	0/9.2	0/13.6	20.9 (62.0, 20.1)	20.9 (62.0, 20.1)
Neutropenia	0/5.1	0/4.4	0/9.2	0/13.6	0.0	0.0
Lymphopenia	0/5.1	1/4.2 (23.9)	0/9.2	1/13.4 (7.5)	23.9 (23.0, 70.8)	0.0
Renal Dysfunction	0/5.1	0/4.4	0/9.2	0/13.6	0.0	0.0
Hepatic Disorder	0/5.1	0/4.4	2/7.6 (26.4)	2/11.9 (16.8)	0.0	26.4 (10.2, 63.0)
Creatine Phosphokinase (CPK) Elevation	0/5.1	0/4.4	0/9.2	0/13.6	0.0	0.0

Note: Treatment emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
n/100PY Number of subjects per 100 patient years.
& 95% CI for treatment difference is based on the normal approximation to Poisson distribution.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non fatal myocardial infarction and non fatal stroke.
** Venous thromboembolic events (VTE) include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (Fatal and Non fatal).
PBO + 52 WK CS T Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS T Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS T Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.
UPA 7.5 PBO is the difference of exposure adjusted incident rate for each AE category between Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
UPA 15 PBO is the difference of exposure adjusted incident rate for each AE category between Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.

	PBO + 52 WK CS T (N 5) n/PYS (n/100PY)	UPA 7.5 + 26 WK CS T (N 5) n/PYS (n/100PY)	UPA 15 + 26 WK CS T (N 10) n/PYS (n/100PY)	Total (N 15) n/PYS (n/100PY)	Treatment Difference UPA 7.5 PBO (95% CI &)	Treatment Difference UPA 15 PBO (95% CI &)
Adjudicated Embolic and Thrombotic Events (Non Cardiac, Non Central Nervous System [CNS])	0/5.1	0/4.4	0/9.2	0/13.6	0.0	0.0
Venous Thromboembolic Events**	0/5.1	0/4.4	0/9.2	0/13.6	0.0	0.0
Other Venous Thrombosis	0/5.1	0/4.4	0/9.2	0/13.6	0.0	0.0
Arterial Thromboembolic Events	0/5.1	0/4.4	0/9.2	0/13.6	0.0	0.0

Note: Treatment emergent adverse events in Period 1 are defined as any adverse events with an onset or worsening in severity date on or after the first dose date of study drug and prior to the first dose of study drug in Period 2 or no more than 30 days after the last dose of study drug in Period 1, whichever occurs firstly.
n/100PY Number of subjects per 100 patient years.
& 95% CI for treatment difference is based on the normal approximation to Poisson distribution.
* MACE: Major Adverse Cardiovascular Events, defined as cardiovascular death, non fatal myocardial infarction and non fatal stroke.
** Venous thromboembolic events (VTE) include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (Fatal and Non fatal).
PBO + 52 WK CS T Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 7.5 + 26 WK CS T Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper; UPA 15 + 26 WK CS T Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper.
UPA 7.5 PBO is the difference of exposure adjusted incident rate for each AE category between Upadacitinib 7.5 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.
UPA 15 PBO is the difference of exposure adjusted incident rate for each AE category between Upadacitinib 15 mg + 26 Weeks Corticosteroid Taper group and Placebo + 52 Weeks Corticosteroid Taper group.

Cross reference: JA EAIR Table 14.3 1.3.3.12 J

2.5.5.2.4.1 重篤な感染症，日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）及び帯状疱疹

全体集団

GCA を対象とした M16-852 試験では，報告された重篤な感染症及び日和見感染の種類は，ウパダシチニブの他の適応症で報告されたものとおおむね同様であった。重篤な感染症，日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）及び帯状疱疹の詳細をそれぞれ 2.7.4.2.1.9.1 項，2.7.4.2.1.9.2 項及び 2.7.4.2.1.9.3 項に示す。

重篤な感染症：

第 1 ピリオドで，重篤な感染症の EAER はウパダシチニブ 15 mg QD 群とウパダシチニブ 7.5 mg QD 群で同様であり，プラセボ群と比較して低かった（表 2.5.5-3，2.7.4.2.1.9.1.1 項）。長期安全性データでも同様の傾向が認められた（2.7.4.2.1.9.1.2 項）。2 件の重篤な感染症（プラセボ群の敗血症及びウパダシチニブ 15 mg QD 群の COVID-19）が死亡に至った（2.7.4.2.1.9.1.1 項）。

日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）：

第 1 ピリオド及び長期安全性データで，日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群及びプラセボ群でのみ報告された（表 2.5.5-3，2.7.4.2.1.9.2.1 項，2.7.4.2.1.9.2.2 項）。

帯状疱疹：

第 1 ピリオドでは，帯状疱疹の EAER はウパダシチニブ 7.5 mg QD 群及びプラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg QD 群の方が高く，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群とプラセボ群で同様であった（表 2.5.5-3，2.7.4.2.1.9.3.1 項）。長期安全性データでは，ウパダシチニブ 15 mg QD 群及びプラセボ群で第 1 ピリオドと同様の傾向が認められた（2.7.4.2.1.9.3.2 項）。全体として，帯状疱疹の大部分は軽度又は中等度であり，治験薬の投与中止を必要としなかった。帯状疱疹の大部分は単一の皮膚分節での発現であり，中枢神経系，肝臓又は肺での発現は認められなかった（2.7.4.2.1.9.3.3 項）。2 件の眼帯状疱疹が認められた（2.7.4.2.1.9.3.1 項）。

日本人部分集団

重篤な感染症：

第 1 ピリオド及び長期安全性データで，重篤な感染症はウパダシチニブ 15 mg QD 群でのみ報告された（表 2.5.5-5，2.7.4.2.1.9.1.1 項，2.7.4.2.1.9.1.2 項）。

日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）：

第 1 ピリオド及び長期安全性データで，日本人部分集団では，日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）は認められなかった（表 2.5.5-5，2.7.4.2.1.9.2.1 項，2.7.4.2.1.9.2.2 項）。

帯状疱疹：
第 1 ピリオド及び長期安全性データで，帯状疱疹はウパダシチニブ 15 mg QD 群及びウパダシチニブ 7.5 mg QD 群でのみ報告された（表 2.5.5-5，2.7.4.2.1.9.3.1 項，2.7.4.2.1.9.3.2 項）。

2.5.5.2.4.2 悪性腫瘍

全体集団

悪性腫瘍の詳細を 2.7.4.2.1.9.5 項に示す。

NMSC を除く悪性腫瘍：
第 1 ピリオドでは，NMSC を除く悪性腫瘍はウパダシチニブ 15 mg QD 群及びプラセボ群でのみ報告され，EAIR は同様であった（表 2.5.5-4，2.7.4.2.1.9.5.1 項）。
長期安全性データでは，NMSC を除く悪性腫瘍はウパダシチニブ 15 mg QD 群及びウパダシチニブ 7.5 mg QD 群でのみ報告され，EAIR はウパダシチニブ 15 mg QD 群と比較してウパダシチニブ 7.5 mg QD 群の方が高かった（2.7.4.2.1.9.5.2 項）。

NMSC：
第 1 ピリオドでは，NMSC の EAIR は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群とプラセボ群で同様であり，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群の方が低かった（表 2.5.5-4，2.7.4.2.1.9.5.1 項）。
長期安全性データでは，ウパダシチニブ 15 mg QD 群及びプラセボ群で第 1 ピリオドと同様の傾向が認められた（2.7.4.2.1.9.5.2 項）。

日本人部分集団

第 1 ピリオド及び長期安全性データで，日本人部分集団では，悪性腫瘍は認められなかった（表 2.5.5-5，2.7.4.2.1.9.5.1 項，2.7.4.2.1.9.5.2 項）。

2.5.5.2.4.3 薬剤に関連する肝障害

全体集団

GCA を対象とした M16-852 試験のウパダシチニブ 15 mg QD 群で認められたアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」）上昇の内容及び重症度は，報告された臨床検査値の評価に基づき判断すると，他の疾患を対象とした過去のウパダシチニブの臨床開発プログラムで報告されたものと同様であった。ALT 及び AST の臨床検査値を含む薬剤に関連する肝障害の詳細を 2.7.4.2.1.9.6 項に示す。

第 1 ピリオドでは，薬剤に関連する肝障害の EAER はプラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg QD 群の方がわずかに高く，いずれもウパダシチニブ 7.5 mg QD 群と比較して高かった

（表 2.5.5-3，2.7.4.2.1.9.6.1 項）。全体として，薬剤に関連する肝障害の大部分は治験責任医師によりウパダシチニブ（又はプラセボ）と関連なしと判断された。2 例の被験者が Hy's law の生化学検査値基準に該当したが，メディカルレビューの結果，いずれも別の病因（ウパダシチニブ 15 mg QD 群のファーター膨大部の悪性新生物，プラセボ群の急性肝炎及び死亡に至った急性膵炎）があったため，Hy's law とは確定されなかった（2.7.4.2.1.9.6.1 項）。

長期安全性データでは，薬剤に関連する肝障害の EAER はウパダシチニブ 15 mg QD 群とプラセボ群で同様であり，いずれもウパダシチニブ 7.5 mg QD 群と比較して高かった（2.7.4.2.1.9.6.2 項）。

日本人部分集団

第 1 ピリオドでは，薬剤に関連する肝障害はウパダシチニブ 15 mg QD 群でのみ認められ（表 2.5.5-5，2.7.4.2.1.9.6.1 項），長期安全性データでは，プラセボ群でのみ認められた（2.7.4.2.1.9.6.2 項）。

2.5.5.2.4.4 貧血，好中球減少症及びリンパ球減少症

全体集団

貧血，好中球減少症及びリンパ球減少症の詳細をそれぞれ 2.7.4.2.1.9.8 項，2.7.4.2.1.9.9 項及び 2.7.4.2.1.9.10 項に示す。

貧血：

第 1 ピリオド及び長期安全性データで，貧血の EAER はウパダシチニブ 15 mg QD 群で最も高く，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群とプラセボ群で同様であった（表 2.5.5-3，2.7.4.2.1.9.8.1 項，2.7.4.2.1.9.8.2 項）。第 1 ピリオドでは，貧血はウパダシチニブ 7.5 mg QD 群の 1 件を除きいずれも非重篤であり，1 件が治験薬の投与中止に至った。Grade 3 のヘモグロビン減少の頻度は高くなかった（2.7.4.2.1.9.8.1 項）。

好中球減少症：

第 1 ピリオド及び長期安全性データで，好中球減少症はウパダシチニブ群で報告されなかった（表 2.5.5-3，2.7.4.2.1.9.9.1 項，2.7.4.2.1.9.9.2 項）。好中球減少症はプラセボ群で 1 件報告され，非重篤及び高度（有害事象共通用語規準 Grade 3）であり，治験薬の投与中止に至らなかった（2.7.4.2.1.9.9.1 項）。

リンパ球減少症：

第 1 ピリオド及び長期安全性データで，リンパ球減少症はウパダシチニブ群で報告され，いずれも非重篤で，治験薬の投与中止に至らなかった（表 2.5.5-3，2.7.4.2.1.9.10.1 項，2.7.4.2.1.9.10.2 項）。

日本人部分集団

貧血：

第 1 ピリオドでは，貧血はプラセボ群でのみ認められ（表 2.5.5-5，2.7.4.2.1.9.8.1 項），長期安全性データでは貧血は認められなかった（2.7.4.2.1.9.8.2 項）。

好中球減少症：

第 1 ピリオド及び長期安全性データで，日本人部分集団では，好中球減少症は認められなかった（表 2.5.5-5，2.7.4.2.1.9.9.1 項，2.7.4.2.1.9.9.2 項）。

リンパ球減少症：

第 1 ピリオドでは，リンパ球減少症はウパダシチニブ 7.5 mg QD 群でのみ認められ（表 2.5.5-5，2.7.4.2.1.9.10.1 項），長期安全性データではリンパ球減少症は認められなかった（2.7.4.2.1.9.10.2 項）。

2.5.5.2.4.5 クレアチンホスホキナーゼ増加

全体集団

GCA を対象とした M16-852 試験で認められたクレアチンホスホキナーゼ増加の内容（例：重篤度，治験薬の投与中止に至った事象，重症度）は，過去の他の疾患を対象としたウパダシチニブの臨床開発プログラムで報告された内容と同様であった。クレアチンホスホキナーゼ増加の詳細を 2.7.4.2.1.9.11 項に示す。

第 1 ピリオド及び長期安全性データで，クレアチンホスホキナーゼ増加はウパダシチニブ 15 mg QD 群でのみ報告された（表 2.5.5-3，2.7.4.2.1.9.11.1 項，2.7.4.2.1.9.11.2 項）。クレアチンホスホキナーゼ増加は，いずれも非重篤であり，大部分は軽度又は中等度であった。治験薬の投与中止に至ったクレアチンホスホキナーゼ増加は認められなかった。クレアチンホスホキナーゼ増加の大部分は，治験責任医師によりウパダシチニブ（又はプラセボ）と関連ありと判断された。横紋筋融解症は報告されなかった（2.7.4.2.1.9.11.1 項）。

日本人部分集団

第 1 ピリオド及び長期安全性データで，日本人部分集団では，クレアチンホスホキナーゼ増加は認められなかった（表 2.5.5-5，2.7.4.2.1.9.11.1 項，2.7.4.2.1.9.11.2 項）。

2.5.5.2.4.6 腎機能障害

全体集団

クレアチニンの臨床検査値を含む腎機能障害の詳細を 2.7.4.2.1.9.12 項に示す。

第 1 ピリオドでは，腎機能障害の EAER は低頻度であり，ウパダシチニブ 15 mg QD 群及びプラセボ群でのみ報告された（表 2.5.5-3，2.7.4.2.1.9.12.1 項）。プラセボ群で認められた 1 件の急性腎障害は，重篤及び高度であった。これ以外の腎機能障害の大部分は軽度であった。なお，この他に重篤な腎機能障害は認められなかった。治験薬の投与中止に至った腎機能障害は認められなかった。腎機能障害の多くは治験責任医師によりウパダシチニブ（又はプラセボ）と関連なしと判断された（2.7.4.2.1.9.12.1 項）。

長期安全性データでは，腎機能障害はウパダシチニブ 15 mg QD 群及びウパダシチニブ 7.5 mg QD 群で認められなかった（2.7.4.2.1.9.12.2 項）。

全体として，GCA を対象とした M16-852 試験のウパダシチニブ 15 mg の投与でクレアチニン値に臨床的に意味のある影響は認められなかった（2.7.4.2.1.9.12.3 項）。

日本人部分集団

第 1 ピリオド及び長期安全性データで，日本人部分集団では，腎機能障害は認められなかった（表 2.5.5-5，2.7.4.2.1.9.12.1 項，2.7.4.2.1.9.12.2 項）。

2.5.5.2.4.7 主要心血管事象

全体集団

MACE の詳細を 2.7.4.2.1.9.13 項に示す。

第 1 ピリオド及び長期安全性データで，MACE はウパダシチニブ群で報告されなかった（表 2.5.5-3，2.7.4.2.1.9.13.1 項，2.7.4.2.1.9.13.2 項）。第 1 ピリオドでは，MACE はプラセボ群でのみ報告された（表 2.5.5-3，2.7.4.2.1.9.13.1 項）。

日本人部分集団

第 1 ピリオド及び長期安全性データで，日本人部分集団では，MACE は認められなかった（表 2.5.5-5，2.7.4.2.1.9.13.1 項，2.7.4.2.1.9.13.2 項）。

2.5.5.2.4.8 血栓性事象及び塞栓性事象

全体集団

血栓性事象及び塞栓性事象の詳細を 2.7.4.2.1.9.14 項に示す。

第 1 ピリオドでは，VTE の EAIR はウパダシチニブ 15 mg QD 群，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群及びプラセボ群で同様であった（表 2.5.5-4，2.7.4.2.1.9.14.1 項）。

長期安全性データでは，VTE は 1 例（ウパダシチニブ 15 mg QD 群）でのみ報告された（2.7.4.2.1.9.14.2 項）。

GCA を対象とした M16-852 試験では，VTE はすべての投与群で認められ，EAIR は各投与群で同様であった。事象の大部分は，重篤及び高度であり，治験薬の投与中止に至り，治験責任医師によりウパダシチニブ（又はプラセボ）と関連ありと判断された。患者集団の年齢が高いこと（平均年齢：71.1 歳），GCA 患者での VTE のリスクが一般集団と比較して高いこと [1]，被験者の大部分（約 70%）が新規発症 GCA であり，新規発症時には VTE のリスクが特に高い可能性があること [2, 3]，組入れ時の CS 用量が多く（被験者の約 48%でベースラインの 1 日あたりの平均用量が 30 mg 超），長期にわたる CS 漸減投与により被験者の VTE のリスクが更に悪化すること [4] から，VTE の発現は予測されるものであった（2.7.4.2.1.9.14.3 項）。

日本人部分集団

第 1 ピリオドでは，血栓性事象及び塞栓性事象は認められず（表 2.5.5-5，2.7.4.2.1.9.14.1 項），長期安全性データでは，血栓性事象及び塞栓性事象はウパダシチニブ 15 mg QD 群でのみ認められた（2.7.4.2.1.9.14.2 項）。

2.5.5.2.5 他の注目すべき有害事象

2.5.5.2.5.1 骨折

全体集団

骨折の詳細を 2.7.4.2.1.8.2 項に示す。

第 1 ピリオドでは，骨折の EAIR は，プラセボ群（6.5 例/100 人年）と比較してウパダシチニブ 15 mg QD 群（7.7 例/100 人年）及びウパダシチニブ 7.5 mg QD 群（7.1 例/100 人年）の方がわずかに高かった（2.7.4.2.1.8.2.1 項）。

長期安全性データでは，骨折の EAIR はウパダシチニブ 15 mg QD 群（3.7 例/100 人年）及びウパダシチニブ 7.5 mg QD 群（4.3 例/100 人年）と比較してプラセボ群（5.8 例/100 人年）の方が高かった（2.7.4.2.1.8.2.2 項）。

GCA を対象とした M16-852 試験では，骨折の多くは閉経後の女性及び 65 歳超の年齢層の被験者で発現した。骨折の一部は非外傷性の脊椎骨折又は脊椎圧迫骨折であり，高用量及び長期の CS を投与された高齢の患者集団であることから，骨密度の低下が原因である可能性がある。その他の骨折は主に外傷が原因であった（2.7.4.2.1.8.2.3 項）。

日本人部分集団

第 1 ピリオド及び長期安全性データで，日本人部分集団では，骨折は認められなかった（2.7.4.2.1.8.2.1 項，2.7.4.2.1.8.2.2 項）。

2.5.5.2.5.2 網膜剥離

全体集団

網膜剥離の詳細を 2.7.4.2.1.8.3 項に示す。

第 1 ピリオドでは，網膜剥離の EAIR はウパダシチニブ 15 mg QD 群（1.7 例/100 人年）及びウパダシチニブ 7.5 mg QD 群（1.1 例/100 人年）と比較してプラセボ群（3.2 例/100 人年）の方が高かった（2.7.4.2.1.8.3.1 項）。
長期安全性データでは，第 1 ピリオドと同様の傾向が認められた（2.7.4.2.1.8.3.2 項）。
ウパダシチニブ群での網膜剥離の発現件数は低頻度であった（2.7.4.2.1.8.3.3 項）。

日本人部分集団

第 1 ピリオド及び長期安全性データで，日本人部分集団では，網膜剥離は認められなかった（2.7.4.2.1.8.3.1 項，2.7.4.2.1.8.3.2 項）。

2.5.5.2.6 部分集団別の安全性解析

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の EAER は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群で年齢にかかわらず同様であった（2.7.4.5.1 項）。65 歳以上の被験者では，重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の EAER は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg QD 群の方が低かった。しかし，65 歳未満の被験者では，これらの有害事象の EAER は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群と比較してウパダシチニブ 7.5 mg QD 群及びプラセボ群の方が低かった。特に注目すべき有害事象では，重篤な感染症，悪性腫瘍，貧血，薬剤に関連する肝障害及び VTE の発現割合は，すべての投与群で 65 歳未満と比較して 65 歳以上の被験者の方が高かった。しかし，帯状疱疹の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群及びプラセボ群で 65 歳以上と比較して 65 歳未満の被験者の方が高かった。65 歳以上の被験者の安全性は，本項に記載した GCA 患者全体の安全性プロファイルと同様であった。
ウパダシチニブ投与による，性別，人種，喫煙歴，体容量指数及び地域に基づく臨床的に重要な有害事象リスクの増加は認められなかった（2.7.4.5.1 項）。
ベースライン時の CS 用量が 30 mg 超であった被験者と比較して，ベースライン時の CS 用量が 30 mg 以下であった被験者に臨床的に意味のある差は認められなかった。インターロイキン-6 阻害薬の使用歴がある被験者数は少なかったため，結論づけることはできない（2.7.4.5.2 項）。

2.5.5.3 脂質，バイタルサイン及び安全性に関する他の評価項目

2.5.5.3.1 脂質

総コレステロール/高比重リポ蛋白コレステロール（以下「HDL-C」）比及び低比重リポ蛋白コレステロール/HDL-C 比では，ウパダシチニブ投与後に重大な増加は認められなかった（2.7.4.3.2.1 項）。

2.5.5.3.2 バイタルサイン

バイタルサインの変化の要約を 2.7.4.4 項に示す。

ベースラインから第 1 ピリオド終了時（投与 52 週時）までのバイタルサインの平均変化量は小さく，臨床的に意味があると考えられなかった（2.7.4.4.1 項）。

他の疾患を対象としたウパダシチニブの臨床開発プログラムと同様に，GCA を対象とした M16-852 試験で認められた体重増加の発現割合は，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群及びプラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg QD 群の方がわずかに高かった。

第 1 ピリオドで，収縮期血圧が 160 mmHg 以上及びベースラインから 20 mmHg 以上増加した被験者の割合は，ウパダシチニブ 7.5 mg QD 群とプラセボ群で同様であり，ウパダシチニブ 15 mg QD 群の方が高かった。高血圧の EAER は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群及びプラセボ群と比較してウパダシチニブ 7.5 mg QD 群の方が高かった。高血圧は，いずれも非重篤で，治験薬の投与中止に至らなかった。また，ウパダシチニブ 15 mg QD 群で非重篤な高血圧クリーゼが 1 件認められ，治験薬の投与中止に至らなかった。GCA を対象とした M16-852 試験でのこれらの結果は，GCA 患者が高頻度で代表的な心血管リスク因子，特に CS を長期間使用していること及び高血圧を有していることを考慮すると，予測できないことではない[5]（2.7.4.4.1 項）。

2.5.5.3.3 妊娠

M16-852 試験では，データカットオフまでに妊娠に関する報告はなかった（2.7.4.5.4 項）。

2.5.5.4 安全性の結論

安全性の結論は，GCA を対象とした第 III 相試験である M16-852 試験でウパダシチニブを 1 回以上投与した被験者 316 例（第 1 ピリオドの曝露期間 266.5 人年）から得られた第 1 ピリオドの投与 52 週時までの安全性データに基づいている。また，安全性の結論は，第 2 ピリオドで第 1 ピリオドと同じ治験薬を投与した被験者での中間 CSR のデータカットオフまでの入手可能な長期安全性データにも基づいている。ウパダシチニブ 15 mg 及び 7.5 mg の忍容性はおおむね良好であった。CS を長期間使用し，併存疾患を有する高齢の GCA 患者集団では，新たな重大な安全性の懸念は認められず，安全性プロファイルは他の適応症を対象としたウパダシチニブの投与で認められたものとおおむね同様であった。

日本人部分集団での安全性に対して，新たな重大な懸念は認められなかった。日本人部分集団の安全性は，全体集団とおおむね同様であった。なお，日本人部分集団の症例数は限られており，解釈には注意が必要である。

2.5.5.5 参考文献

1. Mohammad AJ, Englund M, Turesson C, et al. Rate of Comorbidities in Giant Cell Arteritis: A Population-based Study. J Rheumatol. 2017;44(1):84-90.
2. Aviña-Zubieta JA, Bhole VM, Amiri N, et al. The risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in giant cell arteritis: a general population-based study. Ann Rheum Dis. 2016;75(1):148-54.
3. Unizony S, Lu N, Tomasson G, et al. Temporal Trends of Venous Thromboembolism Risk Before and After Diagnosis of Giant Cell Arteritis. Arthritis Rheumatol. 2017;69(1):176-84.
4. Johannesdottir SA, Horváth-Puhó E, Dekkers OM, et al. Use of glucocorticoids and risk of venous thromboembolism: a nationwide population-based case-control study. JAMA Intern Med. 2013;173(9):743-52.
5. Chatzigeorgiou C, Taylor JC, Elliott F, et al. Common co-morbidities in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: cross-sectional study in UK Biobank. Rheumatol Adv Pract. 2023;7(3):rkad095.

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

巨細胞性動脈炎（以下「GCA」）は全身性血管炎であり，GCA の経過の特徴として，突然発症することが多く，慢性の血管炎症及び全身性の炎症を認める（2.5.1.1 項）[1, 2]。GCA は患者の生活の質（以下「QOL」）に大きな影響を与える[3, 4]。QOL 低下に寄与する重要な要因は，GCA の合併症のリスクにつながる疾患の制御不良，及び治療の中心となる副腎皮質ステロイド（以下「CS」）療法に関連した重篤な合併症である。また，GCA 患者では，主に CS の曝露と関連していると考えられる感染症や心血管疾患といった理由で入院が繰り返され，医療システムへも大きな影響を及ぼしている[5]。

2.5.6.1.2 現行の治療

GCA の治療目標は，再燃や長期の合併症を防ぎ，速やかかつ完全に疾患を制御することである。GCA の治療は CS 療法が中心となっており，CS 療法は効果的に全身性の炎症を制御し，急性の傷害である視力喪失を防ぐが，CS の漸減時に再燃することが多い。再燃した場合，CS を再投与，又は増量することとなり，それに伴い，CS の累積曝露量が増える[6]。CS の累積曝露量が高いと，骨粗鬆症，感染症，心血管疾患，糖尿病，白内障，緑内障及び精神疾患といった，患者の大きな負担となり QOL を低下させる有害事象のリスクが高くなる[7-10]。また，GCA 患者は年齢が高いため，CS に関連した有害事象による影響はより大きくなる可能性がある[11, 12]。

インターロイキン（IL）-6 阻害薬であるトシリズマブは，GCA の治療薬として日本，米国及び欧州連合（EU）で承認されている唯一の先進治療である。トシリズマブの第 III 相試験では，トシリズマブ群で，投与 52 週時に寛解維持を達成した被験者の割合は，53%–56%であった。当該試験では，寛解維持は，投与 12 週時から投与 52 週時まで再燃（GCA の徴候若しくは症状の再発，及び / 又は GCA に起因する赤血球沈降速度［以下「ESR」］が 30 mm/hour 以上）が認められず，C-反応性タンパク（以下「CRP」）が正常化しており，かつ治験実施計画書に規定された CS 漸減投与を遵守していると定義された。また，初回の再燃までの期間の延長，及び CS の累積曝露量の減少が認められた[13]。トシリズマブの CS 減量効果により，GCA の疾患管理は大きく改善されたが，寛解維持を達成できなかった被験者の割合は高かった。

GCA に対して，トシリズマブが承認され，複数の生物学的製剤の臨床試験が実施されているものの，生物学的製剤で効果が得られない，又は経時的に効果が減少する[13, 14-20]。GCA 治療に対するアンメットメディカルニーズは依然として高く，寛解導入，寛解維持，及び再燃回数の減少により，視力喪失のリスクを低下しながら効果的に疾患を制御できる治療，並びに，CS の漸減中止により，CS の曝露量及び CS に関連した重篤な有害事象のリスクを減らすことができる治療が求められている。これらのアンメットメディカルニーズを満たすことが可能となれば，GCA 患者の QOL は改善され，医療システムにかかる負担も軽減される。また，複数の試験で，注射よりも経口投与での治療が患者に好まれると報告されている[21, 22]。ウパダシチニブは，アン

メットメディカルニーズを満たすことができ，CS 以外で最初の経口投与が可能な新たな先進治療となることが期待される。

2.5.6.2 プロダクト・プロファイル

GCA 患者に対するウパダシチニブ 15 mg の治療の主要なベネフィット・リスクのバリューツリーを図 2.5.6-1 に，ベネフィット・リスクのフォレストプロットを図 2.5.6-2 に示した。フォレストプロットでは，投与 52 週時の主要なベネフィットである評価項目（完全寛解は投与 24 週時の評価も含む）及び投与 52 週時までの主要なリスクである有害事象に対して，ウパダシチニブ 15 mg 群とプラセボ群との割合の差又はベースラインからの変化量（平均値）の差（点推定値及び 95%信頼区間）を示した。

図 2.5.6-1. GCA に対するウパダシチニブのベネフィット・リスクのバリューツリー

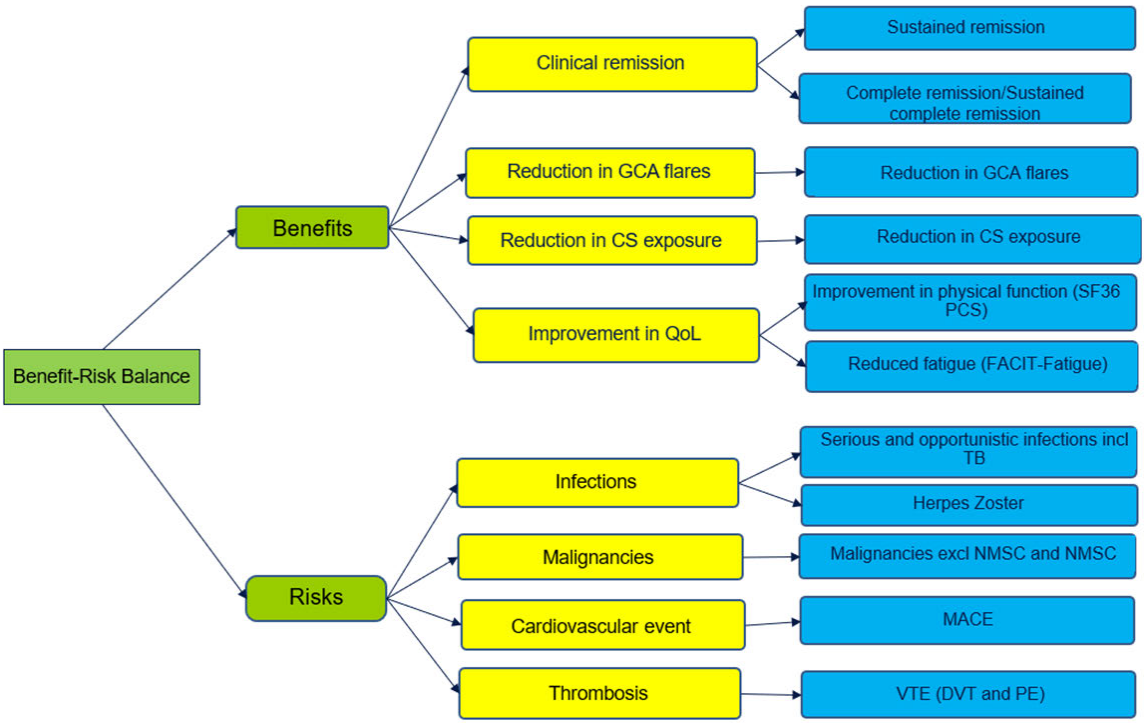
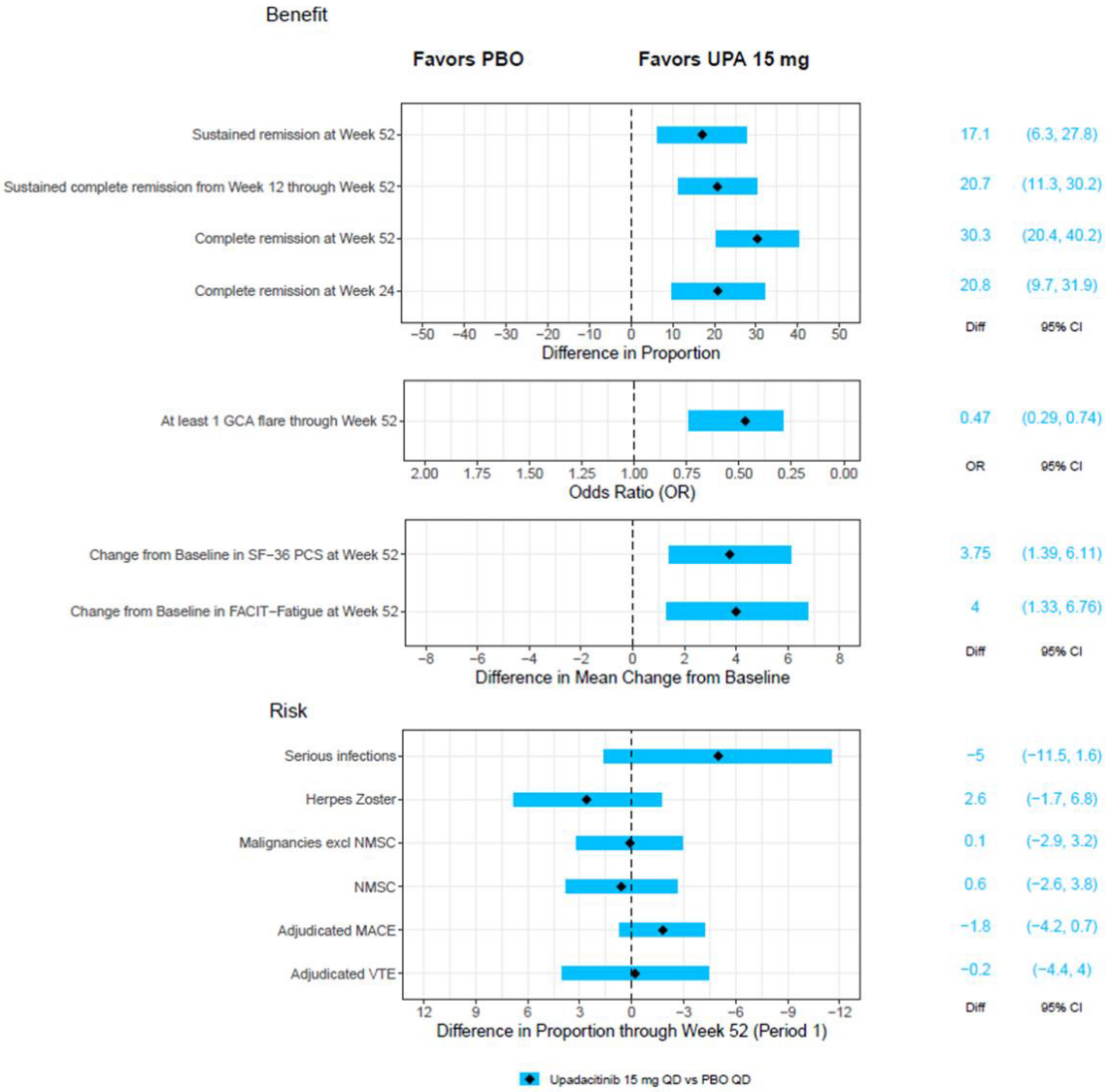


図 2.5.6-2. ウパダシチニブ 15 mg QD 群のベネフィット・リスクのフォレストプロット



2.5.6.2.1 ベネフィット

全体として，全ての主要な評価項目に対して，ウパダシチニブ 15 mg のベネフィットが示された。

2.5.6.2.1.1 ベネフィット 1—寛解維持

主要なエビデンス

GCA では，疾患制御が重要な治療目標であり，疾患を制御できない場合，恒久的な視力喪失及びその他の虚血性の合併症のリスクが高くなる。M16-852 試験では，主要評価項目である投与 52 週時に寛解維持を達成した被験者の割合は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（図 2.5.6-2，表 2.5.4-1）。寛解維持を達成した被験者は，投与 12 週時から投与 52 週時まで GCA の徴候及び症状が認められず，治験実施計画書に規定された CS 漸減投与を遵守し，かつ投与 52 週時に CS の併用を必要としない状態であった。同様に，新規発症又は再発性の被験者，及びベースライン時の CS 用量が 30 mg 以下又は 30 mg を超える被験者の部分集団でも，ウパダシチニブ 15 mg QD 群の有効性が示された（2.7.3.2.3.4 項）。

2.5.6.2.1.2 ベネフィット 2—完全寛解 / 完全寛解維持

主要なエビデンス

ウパダシチニブ 15 mg の有効性は，副次評価項目である投与 12 週時から投与 52 週時までの期間に完全寛解維持を達成した被験者の割合から裏付けられた（図 2.5.6-2）。投与 12 週時から投与 52 週時までの期間に完全寛解維持を達成した被験者は，投与 12 週時から投与 52 週時まで GCA の徴候及び症状が認められず，ESR 及び高感度 CRP（以下「hsCRP」）が正常化しており，治験実施計画書に規定された CS 漸減投与を遵守し，かつ投与 52 週時に CS の併用を必要としない状態であった。投与 24 週時に完全寛解を達成した被験者の割合では，ウパダシチニブ 15 mg QD 群はプラセボ群と比較して数値的に高く，ウパダシチニブの疾患制御に対する早期の有効性が認められた（図 2.5.6-2）。

2.5.6.2.1.3 ベネフィット 3—GCA の再燃の減少

主要なエビデンス

GCA の再燃は，GCA の徴候若しくは症状の再発，又は ESR の上昇，かつ CS 投与量の増加を特徴とする。再燃回数の減少は，臨床的に重要な治療目標のひとつであり，重篤な合併症のリスク及び CS の曝露量を低下させることにつながる。

投与 52 週時までの最初の再燃までの期間は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg QD 群で長く，ウパダシチニブ 15 mg QD 群で再燃のリスクが低いことが示された（表 2.5.4-1）。同様に，投与 52 週時までの期間に 1 回以上の再燃をきたした被験者の割合は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg QD 群で低かった（図 2.5.6-2）。

2.5.6.2.1.4 ベネフィット 4—副腎皮質ステロイドの曝露量の減少

主要なエビデンス

CS の曝露量を減らし，CS に関連した重篤な有害事象のリスクを低くすることは GCA 患者にとって特に重要な治療目標である。投与 52 週時までの CS の累積曝露量（中央値）は，プラセボ群と比較して，ウパダシチニブ 15 mg QD 群で少なかった（表 2.5.4-1）。追加解析では，投与 52 週時までの治験実施計画書に規定された CS 漸減投与以外の追加の CS の累積曝露量（中央値）は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg QD 群で少なかった（2.7.3.2.3.2.3 項）。本試験では，主に客観的かつ体系的な指標がなかったことから CS に関連した有害事象の減少を明確に示すことができなかったが，文献では CS の曝露量と合併症のリスクとの相関を示すエビデンスが報告されている [7-10]。CS の毒性発現には急性，亜急性，慢性といった発現時期のばらつきがあることから，CS の毒性評価は難しい。また，試験中に発現した CS に関連した有害事象は試験開始前の CS 療法を反映する可能性があること，又は，高血圧などいくつかの合併症は CS 療法とは関連しない可能性があることなどの影響により，CS に関連した合併症の原因を正しく評価することが難しい [23]。

2.5.6.2.1.5 ベネフィット 5—生活の質（QOL）の改善（SF-36 PCS 及び FACIT-Fatigue）

主要なエビデンス

GCA は患者の QOL 及び生活に大きな影響を及ぼす。ウパダシチニブ 15 mg QD 群では，投与 52 週時の 36-item short-form health survey（以下「SF-36」）の身体的側面のサマリースコア（以下「PCS」）及び functional assessment of chronic illness therapy-fatigue（以下「FACIT-Fatigue」）でベースラインからの改善が認められ，QOL 及び疲労の改善が示された（図 2.5.6-2）。この結果より，疾患に伴う身体的症状の軽減及び疲労の低下が示唆される。

2.5.6.2.1.6 日本人患者でのベネフィット

M16-852 試験の日本人部分集団の結果の詳細は，2.7.3.2.3.5 項に示した。

日本人部分集団では，主要評価項目である投与 52 週時に寛解維持を達成した被験者の割合は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg QD 群で高かった。また，投与 12 週時から投与 52 週時までの完全寛解を達成した被験者の割合は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg QD 群で高かった。

投与 52 週時までの最初の再燃までの期間（中央値）では，プラセボ群及びウパダシチニブ 15 mg QD 群いずれの群でも，中央値は推定されず，投与 52 週時までに 1 回以上 GCA が再燃した被験者の割合は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg QD 群で低かった。

投与 52 週時までの CS の累積曝露量（中央値）は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg QD 群で少なかった。投与 52 週時までの CS に関連した有害事象の発現率は，プラセボ群

と比較してウパダシチニブ 15 mg QD 群でおおむね同様であった。投与 52 週時の SF-36 の PCS 及び FACIT-Fatigue の評価では，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg QD 群でベースラインからの改善は認められなかった。

以上より，日本人部分集団の有効性は全体集団とおおむね同様の傾向を示した。なお，日本人集団は症例数が限られており，解釈には注意が必要である。

2.5.6.2.2 リスク

慢性的に CS を使用し，合併症を有する高齢の GCA 患者の治療で，ウパダシチニブの特定された重要なリスクは，既承認の適応症で特定されたリスクと一致していた。ウパダシチニブの重要な特定されたリスクは，重篤な感染症，日和見感染，帯状疱疹及び静脈血栓塞栓症（以下「VTE」）であり，重要な潜在的リスクは，非黒色腫皮膚癌（以下「NMSC」），NMSC を除く悪性腫瘍及び主要心血管事象（以下「MACE」）である。

2.5.6.2.2.1 リスク 1—重篤な感染症及び活動性結核を含む日和見感染

主要なエビデンス

投与 52 週時までの第 1 ピリオド及び長期安全性データでの重篤な感染症の曝露期間で調整した有害事象発現件数（件数/100 人年）（以下「EAER」）は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg QD 群で低かった（2.5.5.2.4.1 項）。日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）の発現は少なく，第 1 ピリオド及び長期安全性データでウパダシチニブ 15 mg QD 群とプラセボ群の両群で認められた（2.5.5.2.4.1 項）。本試験では活動性結核は認められなかった。

2.5.6.2.2.2 リスク 2—帯状疱疹

主要なエビデンス

第 1 ピリオド及び長期安全性データでの帯状疱疹の EAER はプラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg QD 群で高かった。高齢である GCA 集団で認められた帯状疱疹の多くは軽度又は中等度であり，治験薬の投与中止には至らなかった。また，大部分が単一の皮膚分節に発現していた（2.5.5.2.4.1 項）。

2.5.6.2.2.3 リスク 3—悪性腫瘍

主要なエビデンス

第 1 ピリオドでの NMSC を除く悪性腫瘍の曝露期間で調整した有害事象発現率（被験者数/100 人年）（以下「EAIR」）は，プラセボ群とウパダシチニブ 15 mg QD 群で同程度であった。長期安全性データでは，NMSC を除く悪性腫瘍はウパダシチニブ 15 mg QD 群で認められた（2.5.5.2.4.2 項）。発現した悪性腫瘍の種類に特定の傾向は認められず，リンパ腫の報告はなかった（2.7.4.2.1.9.5 項）。

第 1 ピリオド及び長期安全性データの NMSC の EAIR は，プラセボ群とウパダシチニブ 15 mg QD 群で同程度であった（2.5.5.2.4.2 項）。

2.5.6.2.2.4 リスク 4—主要心血管事象（MACE）

主要なエビデンス

第 1 ピリオドでの MACE は，プラセボ群の 2 例に報告された（2.5.5.2.4.7 項，表 2.5.5-3）。

2.5.6.2.2.5 リスク 5—静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）

主要なエビデンス

第 1 ピリオドでの VTE の EAIR は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群及びプラセボ群で同程度であった。長期安全性データでは，VTE はウパダシチニブ 15 mg QD 群の 1 例に報告された（2.5.5.2.4.8 項）。以下の点を考慮すると，本試験の GCA 集団での VTE の発現は予測可能であった：本試験の被験者の年齢が高いこと，GCA 患者での VTE のリスクは一般集団と比較して高いこと [24]，本試験では，被験者の高い割合が新規発症 GCA であり，新規発症時には VTE のリスクが特に高い可能性があること [25, 26]，及び本試験の被験者は，組み入れた時点で高用量の CS が投与され，CS の漸減が長期にわたって実施されたことで，VTE のリスクが更に悪化すること [27]。

2.5.6.2.2.6 日本人患者でのリスク

日本人部分集団で，第 1 ピリオド及び長期安全性データでの重篤な感染症は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群に認められ，活動性結核を含む日和見感染は認められなかった（2.5.5.2.4.1 項）。

日本人部分集団で，第 1 ピリオド及び長期安全性データでの帯状疱疹は，ウパダシチニブ 15 mg QD 群に認められた（2.5.5.2.4.1 項）。

日本人部分集団で悪性腫瘍及び MACE は認められなかった（2.5.5.2.4.2 項，2.5.5.2.4.7 項）。

日本人部分集団での VTE は，第 1 ピリオドで認められず，長期安全性データでウパダシチニブ 15 mg QD 群に認められた（2.5.5.2.4.8 項）

以上より，日本人部分集団で，安全性に関する新たな重大な懸念は認められなかった。日本人集団の安全性は，全体集団とおおむね同様であった。なお，日本人集団の症例数は限られており，解釈には注意が必要である。

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

本申請時点では GCA に対するウパダシチニブの長期のデータは限られている。

投与 52 週時までの有効性のデータでは，主要評価項目及び主な副次的評価項目で，プラセボと比較して，ウパダシチニブ 15 mg のベネフィットが示され，新たな重大な安全性の懸念は認められなかった。長期的なウパダシチニブ 15 mg の有効性及び安全性は，M16-852 試験第 2 ピリオ

ドの最長 104 週まで継続した GCA の被験者で今後評価される。また，長期のウパダシチニブの安全性プロファイルは，関節リウマチ（以下「RA」）及び乾癬性関節炎を対象としたそれぞれ約 10 年及び 5 年の長期延長試験でも評価される予定である。更に，対象となっている患者集団でのウパダシチニブの安全性を特徴づけるため，実施中又は計画中の長期の薬剤疫学試験 11 試験（RA の成人被験者を対象とした安全性比較試験 2 試験を含む）で，ウパダシチニブの重要なリスク及び不足情報を評価する予定である。RA の市販後に実施している安全性の評価を目的とした長期臨床試験では，年齢グループごと及びリスク因子の有無により結果を層別化することで，GCA 患者でのウパダシチニブの更なる安全性情報が得られる予定である。

2.5.6.3 リスク管理のための方策

ウパダシチニブのベネフィット・リスクプロファイルを最適化するため，通常のリスク最小化活動として，添付文書の内容の周知活動を提案する。ウパダシチニブの添付文書では，国内で市販されている他の JAK 阻害薬と同様に，「警告」の項に重篤な感染症，結核（結核に関する事前検査，結核予防を含む）及び悪性腫瘍，「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，脂質検査値異常及び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。

GCA 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，追加のリスク最小化活動として，適正使用ガイドを含む資材を用いた情報提供を行い，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。

GCA を対象としたウパダシチニブの臨床開発プログラムで得られたウパダシチニブ 15 mg の安全性プロファイルでは，既承認の適応症で特定された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，前述の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

GCA は，疾患を十分に制御できない場合には，一過性又は恒久的な視力喪失及び脳卒中を含む重篤な血管系の合併症を引き起こす可能性のある疾患であり，QOL に大きな影響を及ぼす。QOL 低下に寄与する重要な要因は，疾患の制御が不十分になることであり，合併症のリスクにつながる。GCA に対して，トシリズマブは承認されているものの，アンメットメディカルニーズは依然として高い。よって，寛解導入，寛解維持，及び再燃回数の減少により，視力喪失のリスクを低下しながら効果的に疾患を制御できる治療，並びに，CS の漸減中止により，CS の曝露量及び CS に関連した重篤な有害事象のリスクを減らすことができる治療が求められている。これらのアンメットメディカルニーズを満たすことが可能となれば，GCA 患者の QOL は改善され，医療システムにかかる負担も軽減される。また，複数の試験で，注射よりも経口投与での

治療が患者に好まれると報告されている[21, 22]。ウパダシチニブは，これらアンメットメディカルニーズを満たすことができ，CS 以外で最初の経口投与が可能な新たな先進治療となることが期待される。

新規発症又は再発性の GCA の患者を対象とした第 III 相試験（M16-852 試験）では，ウパダシチニブ 15 mg で，寛解維持（投与 52 週時に CS の併用を必要としない状態），再燃の減少，CS の曝露量の減少及び QOL の改善といった臨床的に重要な有効性が示された。また，ウパダシチニブ 15 mg の投与により，寛解の導入及び維持に加えて，GCA の兆候及び症状を軽減し疾患を制御できることが示され，CS の漸減中止を可能とし，バイオマーカーの ESR 及び hsCRP を正常化した。更に，ウパダシチニブ 15 mg の投与により，投与 52 週までに被験者が服用する CS 用量を減らし，CS に関連した合併症のリスクを低下させることに役立つと考えられる。

全般として，ウパダシチニブ 15 mg の忍容性は良好であり，新たな重大な安全性の懸念は特定されなかった。ウパダシチニブを含む JAK 阻害薬では，重篤な感染症，日和見感染，帯状疱疹，及び VTE は重要な特定されたリスクであり，NMSC，NMSC を除く悪性腫瘍及び MACE は重要な潜在的リスクである。重篤な感染症の EAER はプラセボ群と比較してウパダシチニブ 15 mg QD 群で低かった。この結果は，ウパダシチニブの投与開始時に高用量の CS を投与されている高齢の患者集団での不安を軽減する。VTE の EAIR はウパダシチニブ 15 mg QD 群とプラセボ群で同程度であった。以下の点を考慮すると，本試験の GCA 集団での VTE の発現は予測可能であった：本試験の被験者の年齢が高いこと，GCA 患者での VTE のリスクは一般集団と比較して高いこと[24]，本試験では，被験者の高い割合が新規発症 GCA であり，新規発症時には VTE のリスクが特に高い可能性があること[25, 26]，及び本試験の被験者は，組み入れた時点で高用量の CS が投与され，CS の漸減が長期にわたって実施されたことで，VTE のリスクが更に悪化すること[27]。

成人の GCA では，ウパダシチニブ 15 mg QD 群で有効性が検証され，ウパダシチニブ 7.5 mg 群と比較して数値的に高い有効性を示したこと，及び安全性プロファイルは許容可能であったことに基づき，ウパダシチニブ 15 mg QD を推奨用量とした。ウパダシチニブ 15 mg の投与により，疾患が制御されること，GCA の合併症のリスクが低くなること，及び CS の曝露量の減少に伴って CS に関連した重篤な合併症のリスクが低くなることにより，GCA 患者の QOL 改善の一助となると考えられる。

有効性及び安全性のデータ全体から，GCA に対するウパダシチニブ 15 mg QD 投与の良好なベネフィット・リスクプロファイルが示された。したがって，ウパダシチニブ 15 mg は，CS 以外の経口投与が可能な先進治療として，GCA に対する新たな治療選択肢となり得る。

2.5.6.5 補遺

該当なし

2.5.6.6 参考文献

1. Borchers AT, Gershwin ME. Giant cell arteritis: a review of classification, pathophysiology, geoepidemiology and treatment. Autoimmun Rev. 2012;11(6-7):A544-54.
2. Gonzalez-Gay MA. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: two different but often overlapping conditions. Semin Arthritis Rheum. 2004;33(5):289-93.
3. Liddle J, Bartlam R, Mallen CD, et al. What is the impact of giant cell arteritis on patients' lives? A UK qualitative study. BMJ Open. 2017;7(8):e017073.
4. Hellmann DB, Uhlfelder ML, Stone JH, et al. Domains of health-related quality of life important to patients with giant cell arteritis. Arthritis Rheum. 2003;49(6):819-25.
5. Goulabchand R, Qian AS, Nguyen NH, et al. Burden, Causes, and Outcomes of Hospitalization in Patients With Giant Cell Arteritis: A US National Cohort Study. Arthritis Care Res (Hoboken). 2023;75(8):1830-7.
6. Alba MA, García-Martínez A, Prieto-González S, et al. Relapses in patients with giant cell arteritis: prevalence, characteristics, and associated clinical findings in a longitudinally followed cohort of 106 patients. Medicine (Baltimore). 2014;93(5):194-201.
7. Hellmich B, Agueda A, Monti S, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. Ann Rheum Dis. 2020;79(1):19-30.
8. Broder MS, Sarsour K, Chang E, et al. Corticosteroid-related adverse events in patients with giant cell arteritis: A claims-based analysis. Semin Arthritis Rheum. 2016;46(2):246-52.
9. Gale S, Wilson JC, Chia J, et al. Risk Associated with Cumulative Oral Glucocorticoid Use in Patients with Giant Cell Arteritis in Real-World Databases from the USA and UK. Rheumatol Ther. 2018;5(2):327-40.
10. Mainbourg S, Addario A, Samson M, et al. Prevalence of Giant Cell Arteritis Relapse in Patients Treated With Glucocorticoids: A Meta-Analysis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2020;72(6):838-49.
11. Proven A, Gabriel SE, Orces C, et al. Glucocorticoid therapy in giant cell arteritis: duration and adverse outcomes. Arthritis Rheum. 2003;49(5):703-8.
12. Perrineau S, Ghesquière T, Charles P, et al. A French cohort of patients with giant cell arteritis: glucocorticoid treatment and its associated side effects. Clin Exp Rheumatol. 2021;39 Suppl 129(2):155-60.

13. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. N Engl J Med. 2017;377(4):317-28.
14. Venhoff N, Schmidt WA, Bergner R, et al. Safety and efficacy of secukinumab in patients with giant cell arteritis (TitAIN): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Rheumatol. 2023;5(6):e341-50.
15. Langford CA, Cuthbertson D, Ytterberg SR, et al. A Randomized, Double-Blind Trial of Abatacept (CTLA-4Ig) for the Treatment of Giant Cell Arteritis. Arthritis Rheumatol. 2017;69(4):837-45.
16. Cid MC, Unizony SH, Blockmans D, et al. Efficacy and safety of mavrilimumab in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Rheum Dis. 2022;81(5):653-61.
17. Venhoff N, Schmidt WA, Bergner R, et al. Secukinumab in giant cell arteritis: the randomised, parallel-group, double-blind, placebo-controlled, multicentre phase 2 TitAIN trial. Ann Rheum Dis. 2022;81(Suppl 1):121-2.
18. Conway R, O'Neill L, Gallagher P, et al. Ustekinumab for refractory giant cell arteritis: A prospective 52-week trial. Semin Arthritis Rheum. 2018;48(3):523-8.
19. Conway R, O'Neill L, O'Flynn E, et al. Ustekinumab for the treatment of refractory giant cell arteritis. Ann Rheum Dis. 2016;75(8):1578-9.
20. Matza MA, Fernandes AD, Stone JH, et al. Ustekinumab for the Treatment of Giant Cell Arteritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2021;73(6):893-7.
21. Taylor PC, Betteridge N, Brown TM, et al. Treatment Mode Preferences in Rheumatoid Arthritis: Moving Toward Shared Decision-Making. Patient Prefer Adherence. 2020;14:119-31.
22. Murdan S, Wei L, van Riet-Nales DA, et al. Association between culture and the preference for, and perceptions of, 11 routes of medicine administration: A survey in 21 countries and regions. Explor Res Clin Soc Pharm. 2023;12:100378.
23. Stone JH, McDowell PJ, Jayne DRW, et al. The glucocorticoid toxicity index: Measuring change in glucocorticoid toxicity over time. Semin Arthritis Rheum. 2022;55:152010.
24. Mohammad AJ, Englund M, Turesson C, et al. Rate of Comorbidities in Giant Cell Arteritis: A Population-based Study. J Rheumatol. 2017;44(1):84-90.
25. Aviña-Zubieta JA, Bhole VM, Amiri N, et al. The risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in giant cell arteritis: a general population-based study. Ann Rheum Dis. 2016;75(1):148-54.

26. Unizony S, Lu N, Tomasson G, et al. Temporal Trends of Venous Thromboembolism Risk Before and After Diagnosis of Giant Cell Arteritis. Arthritis Rheumatol. 2017;69(1):176-84.

27. Johannesdottir SA, Horváth-Puhó E, Dekkers OM, et al. Use of glucocorticoids and risk of venous thromboembolism: a nationwide population-based case-control study. JAMA Intern Med. 2013;173(9):743-52.

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。