

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤
ウパダシチニブ水和物錠

リンヴォック[®]錠 45mg
リンヴォック[®]錠 30mg
リンヴォック[®]錠 15mg
リンヴォック[®]錠 7.5mg
RINVOQ[®] Tablets

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	リンヴォック錠 45 mg : 1錠中ウパダシチニブ水和物 46.1 mg (ウパダシチニブとして 45 mg) 含有 リンヴォック錠 30 mg : 1錠中ウパダシチニブ水和物 30.7 mg (ウパダシチニブとして 30 mg) 含有 リンヴォック錠 15 mg : 1錠中ウパダシチニブ水和物 15.4 mg (ウパダシチニブとして 15 mg) 含有 リンヴォック錠 7.5 mg : 1錠中ウパダシチニブ水和物 7.7 mg (ウパダシチニブとして 7.5 mg) 含有
一般名	和名：ウパダシチニブ水和物（JAN） 洋名：Upadacitinib Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：リンヴォック錠15 mg, 7.5 mg 2020年 1月23日 リンヴォック錠30 mg 2021年 9月27日 リンヴォック錠45 mg 2022年 9月26日
	薬価基準収載年月日：リンヴォック錠15 mg, 7.5 mg 2020年 4月22日 リンヴォック錠30 mg 2021年11月25日 リンヴォック錠45 mg 2022年11月16日
	販売開始年月日：リンヴォック錠15 mg, 7.5 mg 2020年 4月24日 リンヴォック錠30 mg 2021年11月26日 リンヴォック錠45 mg 2022年11月17日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：アッヴィ合同会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	アッヴィ合同会社 くすり相談室 〒108-0023 東京都港区芝浦3-1-21 フリーダイヤル 0120-587-874 医療関係者向けホームページ https://a-connect.abbvie.co.jp/

本 I F は2025年6月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020 年 4 月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I F と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が I F の位置付け、I F 記載様式、I F 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が I F 記載要領の改訂を行ってきた。

I F 記載要領 2008 以降、I F は P D F 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した I F が速やかに提供されることとなった。最新版の I F は、医薬品医療機器総合機構（以下、P M D A）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の I F の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の I F が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「I F 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I F とは

I F は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I F に記載する項目配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は I F の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された I F は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I F の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMD Aの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMD Aの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「X II. 参考資料」、「X III. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	260
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	260
2. 製品の治療学的特性	4	2. 禁忌内容とその理由	261
3. 製品の製剤学的特性	8	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	262
4. 適正使用に関して周知すべき特性	8	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	262
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	8	5. 重要な基本的注意とその理由	262
6. RMPの概要	9	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	264
II. 名称に関する項目	10	7. 相互作用	268
1. 販売名	10	8. 副作用	269
2. 一般名	10	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	271
3. 構造式又は示性式	10	10. 過量投与	272
4. 分子式及び分子量	10	11. 適用上の注意	272
5. 化学名（命名法）又は本質	10	12. その他の注意	272
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	11	IX. 非臨床試験に関する項目	276
III. 有効成分に関する項目	12	1. 薬理試験	276
1. 物理化学的性質	12	2. 毒性試験	277
2. 有効成分の各種条件下における安定性	13	X. 管理的事項に関する項目	280
3. 有効成分の確認試験法、定量法	13	1. 規制区分	280
IV. 製剤に関する項目	14	2. 有効期間	280
1. 剤形	14	3. 包装状態での貯法	280
2. 製剤の組成	14	4. 取扱い上の注意	280
3. 添付溶解液の組成及び容量	15	5. 患者向け資材	280
4. 力価	15	6. 同一成分・同効薬	280
5. 混入する可能性のある夾雑物	15	7. 国際誕生年月日	281
6. 製剤の各種条件下における安定性	15	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	281
7. 調製法及び溶解後の安定性	15	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	281
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	15	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	282
9. 溶出性	16	11. 再審査期間	282
10. 容器・包装	16	12. 投薬期間制限に関する情報	282
11. 別途提供される資材類	16	13. 各種コード	283
12. その他	16	14. 保険給付上の注意	283
V. 治療に関する項目	17	X I. 文献	286
1. 効能又は効果	17	1. 引用文献	286
2. 効能又は効果に関連する注意	20	2. その他の参考文献	289
3. 用法及び用量	21	X II. 参考資料	290
4. 用法及び用量に関連する注意	26	1. 主な外国での発売状況	290
5. 臨床成績	27	2. 海外における臨床支援情報	297
VI. 薬効薬理に関する項目	241	X III. 備考	301
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	241	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	301
2. 薬理作用	241	2. その他の関連資料	301
VII. 薬物動態に関する項目	248		
1. 血中濃度の推移	248		
2. 薬物速度論的パラメータ	255		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	255		
4. 吸収	256		
5. 分布	256		
6. 代謝	258		
7. 排泄	258		
8. トランスポーターに関する情報	258		
9. 透析等による除去率	259		
10. 特定の背景を有する患者	259		
11. その他	259		

略語表

略語	正式名称（英名）	正式名称（和名）
ABT-494		ウパダシチニブ
ACR	American college of rheumatology	米国リウマチ学会
ACRx	Proportions of subjects achieved ACRx response	ACR 基準で X%改善
ADerm-IS	Atopic Dermatitis Impact Scale	アトピー性皮膚炎の影響の評価尺度
ADerm-SS	Atopic Dermatitis Symptom Scale	アトピー性皮膚炎症状の評価尺度
ADA	Adalimumab	アダリムマブ
AIA	Adjuvant induced arthritis	アジュバント誘導関節炎
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
Anti-TNF	Anti-tumor necrosis factor	抗腫瘍壊死因子阻害薬
AO	As observed	—
APS	Abdominal Pain Score	腹痛スコア
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis international Society	国際脊椎関節炎評価会
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score	強直性脊椎炎疾患活動性スコア
ASQoL	Ankylosing Spondylitis Quality of Life	—
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	Adenosine 5'-Triphosphate	アデノシン-5'-三リン酸
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC ₀₋₂₄	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours	0 時間から 24 時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity	0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC _t	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to t hours	0 時間から t 時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC _{ss}	Area under the plasma concentration-time curve at steady state	定常状態の濃度－時間曲線下面積
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index	バース強直性脊椎炎疾患活動性指標
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index	バース強直性脊椎炎疾患機能指標
BASMI _{lin}	Linear Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index	線形バース強直性脊椎炎疾患計測学指標
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白
bDMARD	Biologic disease-modifying anti-rheumatic drug	生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬
BID	Twice a day	1 日 2 回
Bio-IR	Biologic inadequate responders	生物学的製剤に対して効果不十分、効果減弱又は不耐容であった被験者/患者
BSA	Body surface area	体表面積
BSA-Ps	Body surface area-psoriasis	体表面積－乾癬
CAC	Cardiovascular adjudication committee	—
C _{avg}	Average plasma concentration over a dosing Interval	投与間隔中の平均血漿中濃度
CDAI	Clinical disease activity index	—
CI	Confidence interval	信頼区間

略語	正式名称（英名）	正式名称（和名）
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C _{min}	Minimum plasma concentration	最低血漿中濃度
Con A	Concanavalin A	コンカナバリン A
CK（CPK）	Creatine kinase (Creatine phosphokinase)	クレアチンキナーゼ（クレアチンホスホキナーゼ）
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	—
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CP	Child-pugh	チャイルドピュー
CR	Clinical remission	臨床的寛解
CRP	C-reactive protein	C-反応性蛋白
csDMARD	Conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug	従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬
C _{trough}	Concentration at the end of the dosing interval	投与間隔の終点における濃度
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DAS28	Disease activity score based on 28 joints	28 関節に基づく疾患活動性スコア
DAS28 (CRP)	28-joint disease activity score based on C-reactive protein	C-反応性蛋白に基づく 28 関節による疾患活動性スコア
DBMI	Delta-based multiple imputation	—
DLQI	Dermatology Life Quality Index	皮膚科関連 QOL 評価指標
DMARD	Disease modifying antirheumatic drug	疾患修飾性抗リウマチ薬
EASI	Eczema Area and Severity Index	湿疹面積重症度指数
EC ₅₀	Concentration required for 50% effect	50%有効濃度
ECG	Electrocardiogram	心電図
ED ₅₀	50% Effective dose	50%有効用量
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過率
ER	Extended-release	徐放性
EULAR	European league against rheumatism	欧州リウマチ学会
FACIT-F	Functional assessment of chronic illness therapyfatigue	慢性疾患療法の機能的評価-倦怠感
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GFR	Glomerular filtration rate	糸球体濾過率
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale	一般外来患者用不安抑うつテスト
HAQ-DI	Health assessment questionnaire - disability index	健康評価質問票－障害指標
HEK	Human embryonic kidney	ヒト胎児由来腎臓
hERG	Human <i>ether-a-go-go</i> related gene	ヒト <i>ether-a-go-go</i> 関連遺伝子
HI	Health Index	健康指標
HMI	Hybrid multiple imputation	ハイブリッド多重補完法
hsCRP	High-sensitivity c-reactive protein	高感度 C-反応性蛋白
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire	—
IC ₅₀	50% Inhibition concentration	50%阻害濃度
IFN	Interferon	インターフェロン
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IL (-x)	Interleukin (-x)	インターロイキン (-x)

略語	正式名称（英名）	正式名称（和名）
IR	Immediate-release	速放性
ITT	Intent to treat	—
JAK	Janus activated kinase	ヤヌスキナーゼ
LDA	Low disease activity	低疾患活動性
LDI	Leeds Dactylitis Index	リーズ指趾炎指標
LEI	Leeds Enthesitis Index	リーズ腱付着部炎指標
LOCF	Last observation carried forward	最終観測値による欠測値補完法
MASES	Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score	マーストリヒト強直性脊椎炎付着部炎スコア
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MCP-Mod	Multiple Comparison Procedures and Dose-Response Modeling Methodology	—
MDA	Minimal disease activity	最小疾患活動性
MI	Multiple imputation	多重補完法
mITT	Modified intent-to-treat	修正 ITT
MMRM	Mixed effect model repeat measurement	混合効果・反復測定モデル
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
mTSS	Modified total sharp score	修正トータルシャープスコア
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NOAEL	No-observed-adverse-effect level	無毒性量
Non-bio-IR	Non-biologic-inadequate responders	従来の治療に対して効果不十分、効果減弱又は不耐容を示すものの生物学的製剤は無効ではない被験者/患者
nr-axSpA	Non-radiographic axial spondyloarthritis	X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎
NRI	Non-responder imputation	ノンレスポナーインピュテーション
NRI-C	Non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19	新型コロナウイルス感染症による欠測データを扱うための多重補完法を取り入れたノンレスポナーインピュテーション
NRI-NC	Non-responder imputation with no special data handling for missing due to COVID-19	新型コロナウイルス感染症による欠測データを扱うための特別な解析手法を用いないノンレスポナーインピュテーション
NRS	Numerical rating scale	数値化格付けスケール
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド系抗炎症薬
OC	Observed cases	—
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PASI	Psoriasis area and severity index	乾癬の面積と重症度の指数
PCS	Physical component score	身体的構成要素スコア
P-gp	P-glycoprotein	p 糖蛋白質
PhGA	Physician's global assessment of disease activity	医師による疾患活動性の全般的評価
POEM	Patient-Oriented Eczema Measure	患者評価による湿疹重症度
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した集団
PRO	Patient Reported Outcomes	患者報告アウトカム
PsA	Psoriatic arthritis	乾癬性関節炎

略語	正式名称（英名）	正式名称（和名）
PtGA	Patient's global assessment of disease activity	患者による疾患活動性の全般的評価
QD	Once daily	1日1回
QTc	QT interval corrected heart rate	補正 QT 間隔
QTcF	QT intervals corrected for heart rate by Fridericia's formula	Fridericia 法により心拍数で補正した QT 間隔
Δ QTcF	QTcF change from baseline	QTcF のベースラインからの変化
RA	Rheumatoid arthritis	関節リウマチ
RA-WIS	Work instability scale for rheumatoid arthritis	関節リウマチの就業不安定尺度
RBS	Rectal bleeding subscore	直腸出血サブスコア
RTB-MI	Multiple imputation incorporating return-to-baseline	—
SAPS	Self-assessment of psoriasis symptoms	乾癬症状自己評価
SCORAD	Scoring of Atopic Dermatitis	アトピー性皮膚炎の重症度分類
SD	Standard deviation	標準偏差
SDAI	Simplified disease activity index	—
SF-36	SF-36® health status survey (Short Form-36; 36 items)	Short Form 36 項目健康調査票
SFS	Stool frequency subscore	排便回数サブスコア
sIGA	Static Investigator Global Assessment of Psoriasis	乾癬の医師による静的全般的評価
SOC	System organ class	器官別大分類
SPARCC	Spondyloarthritis Research Consortium of Canada	カナダ脊椎関節炎研究コンソーシアム
STAT	Signal transducers and activators of Transcription	転写シグナル変換活性化因子
T _{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
T _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
TR-FRET	Time-resolved fluorescence resonance energy transfer	時間分解ー蛍光共鳴エネルギー転移法
tsDMARD	Targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drug	分子標的合成疾患修飾性抗リウマチ薬
Tyk2	Tyrosine kinase 2	チロシンキナーゼ 2
ULN	Upper limit of normal	基準範囲上限
vIGA	Validated Investigator GlobalAssessment for Atopic Dermatitis	バリデートされた治験責任（担当）医師による包括的評価ーアトピー性皮膚炎
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment	仕事の生産性及び活動障害

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

リンヴォック®（一般名：ウパダシチニブ水和物、以下、本剤）は、単独又は MTX を含む従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬（csDMARD）と併用して、中等症から重症の活動性関節リウマチを治療する目的で開発された経口薬であり、ヤヌスキナーゼ（JAK）を選択的かつ可逆的に阻害する。JAK ファミリー（JAK1、JAK2、JAK3 及びチロシンキナーゼ 2 [Tyk2]）は、細胞膜上に存在するサイトカイン受容体と会合し、複数のサイトカイン及び増殖因子の下流のシグナル伝達に関与しているが、本剤は、*in vitro* での検討において、他のアイソフォームと比較して JAK1 を強く阻害した。本剤は、炎症性サイトカインシグナル伝達に重要な JAK1 を阻害することにより、関節リウマチに関連する炎症を低減することが期待され、一方で増殖因子シグナル伝達及び宿主防御に関連する JAK2 及び JAK3 シグナル伝達への影響を低減できる可能性があることから、関節リウマチ患者におけるベネフィット-リスクプロファイルを改善することを期待し、開発された。

＜関節リウマチ＞

関節リウマチは、慢性の全身炎症性自己免疫疾患で、進行性の炎症性滑膜炎によって誘発される多関節性の腫脹及び圧痛を特徴とする。中等症から重症の活動性関節リウマチ患者では、関節の損傷を引き起こす持続性の滑膜炎を有しており、最終的には関節機能が障害される。そのため、適切な治療を行わなかった場合、身体機能障害が生じ、QOL（生活の質）の低下につながる。関節リウマチの治療においては、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、副腎皮質ステロイド及び疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）が使用されており、DMARD には、csDMARD、生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（bDMARD）の他、分子標的合成疾患修飾性抗リウマチ薬（tsDMARD）といった治療選択肢がある。最近では、治療目標が最初の csDMARD 治療で達成できない、また予後不良因子がある場合、bDMARD に並び tsDMARD を追加すべきであることが推奨され¹⁾、より早い治療段階での治療選択肢が広がっている。しかし、依然として多くの患者で、国内外学会の推奨する長期予後改善の治療目標である臨床的寛解（CR）又は低疾患活動性（LDA）を達成・維持できない、あるいは安全性や忍容性の理由から治療の中止を余儀なくされている。従って、さらなる有効性と安全性プロファイルを有する新規治療薬が求められている。

本剤の臨床開発は 2012 年から開始され、中等症から重症の活動性関節リウマチ患者を対象とした海外及び日本人患者を含む国際共同試験において、単独療法及び他の併用療法の有効性及び安全性について検討された。海外においては、2019 年 8 月時点で、関節リウマチの治療薬として米国で承認を取得した。本邦においては 2014 年より臨床試験を開始し、日本人活動性関節リウマチ患者を対象とした国内試験である第Ⅱb/Ⅲ相無作為化二重盲検比較試験〔SELECT-SUNRISE（M14-663 試験）〕において有効性及び安全性が確認されたことから、本剤の製造販売承認申請を行い、2020 年 1 月 23 日に「既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」の効能又は効果で承認を取得した。

＜乾癬性関節炎＞

乾癬性関節炎の治療としては、筋骨格系の症状に対する初期の治療法は NSAID 及びコルチコステロイドの局所注射であり、乾癬の初期治療には局所療法が用いられる。このような初期治療が奏効しない又は忍容性が認められなかった患者に対して、csDMARD 等の他の全身療法を考慮した後に、bDMARD が使用されている。

現在、乾癬性関節炎に使用可能な治療薬では、寛解又は疾患コントロールの目標と考えられる最小疾患活動性（MDA）を達成できていない乾癬性関節炎患者が存在する。そのため、関節の構造的損傷の抑制を含め筋骨格症状、皮膚症状などの乾癬性関節炎のすべての病型及び症状にわたる有効性を持ち、機能障害を予防又は軽減し、QOL を改善する新たな治療選択肢へのアンメットニーズが存在する。

乾癬性関節炎を対象とした本剤の臨床開発においては、第Ⅱ相試験を行うことなく、中等症から重症の活動性乾癬性関節炎患者を対象に有効性、安全性及び忍容性を評価するために、複数の用量群を設定した 2 つの国際共同第Ⅲ相試験〔SELECT-PsA1（M15-572 試験）〕及び〔SELECT-PsA2（M15-554 試験）〕を実施した。本邦においては、2020 年 6 月に適応追加承認申請を行い、2021 年 5 月に「既存治療で効果不十分な乾癬性関節炎」の効能又は効果で承認を取得した。

＜X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎＞

体軸性脊椎関節炎の一連の疾患症状は、強直性脊椎炎と X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の 2 つに大別され、臨床症状、疾病による患者への負荷及び治療反応性は類似しているが、単純 X 線像における仙腸関節炎所見の認められないものが、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎とされている。

国内においては、体軸性脊椎関節炎に対する治療として、日本脊椎関節炎学会により、脊椎関節炎診療の手引き 2020²⁾ が、日本リウマチ学会及び日本脊椎関節炎学会により、乾癬性関節炎（関節症性乾癬、PsA）、強直性脊椎炎（AS）及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎（nr-axSpA）に対するインターロイキン（IL）-17 阻害薬使用の手引き³⁾ や乾癬性関節炎（関節症性乾癬、PsA）及び強直性脊椎炎（AS）に対するウパダシニブ使用の手引き⁴⁾ が発表されている。X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎に対する治療として、NSAID が第一選択薬であり、2 種類以上の NSAID を計 4 週間以上使用しても効果不十分である患者においては、bDMARD の治療として IL-17 阻害剤の使用が推奨されている。国内では本剤の製造販売承認取得時点で、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎に対して適応を取得している TNF 阻害剤はなく、IL-17 阻害剤であるセクキヌマブ、イキセキズマブ及びプロダルマブが X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の適応を取得している。

X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を対象とした本剤の臨床開発においては、活動性の X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の成人患者を対象とした、日本を含む国際共同第Ⅲ相試験〔SELECT-AXIS 2 試験（M19-944 試験）Study 2〕を実施し、本剤の有効性及び安全性を検討した。この試験成績に基づき、本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、承認事項一部変更承認申請を行い、2023 年 2 月に「既存治療で効果不十分な X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎」の効能又は効果で承認を取得した。

＜強直性脊椎炎＞

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

国内においては、強直性脊椎炎の治療薬として、承認された bDMARD には TNF 阻害剤や IL-17 阻害剤があり、JAK 阻害剤については、本剤の製造販売承認取得時点で、本剤の他に強直性脊椎炎に対して承認されている薬剤はない。

このように、強直性脊椎炎の治療薬として承認されている bDMARD は限定的であり、これらの治療において十分な効果が得られない患者が存在する現状を踏まえると、新たな作用機序を持つ治療選択肢が望まれる。

強直性脊椎炎を対象とした本剤の臨床開発においては、本剤の国際共同第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験〔SELECT-AXIS1 試験（M16-098 試験）〕及び国際共同第Ⅲ相臨床試験〔SELECT-AXIS2 試験（M19-944 試験）Study 1〕において有効性及び安全性が確認されたことから、本剤の製造販売承認申請を行い、2022 年 5 月に「既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎」の効能又は効果で承認を取得した。

＜巨細胞性動脈炎＞

巨細胞性動脈炎は、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。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^{112)、113)}。巨細胞性動脈炎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¹¹⁴⁾。

国内における巨細胞性動脈炎に対する現行の治療は副腎皮質ステロイドが第一選択薬となっている。また、副腎皮質ステロイド抵抗例や副腎皮質ステロイドの早期での減量を必要とする患者では、巨細胞性動脈炎の適応承認を受けている IL-6 阻害剤を投与することが推奨されているが¹¹⁵⁾、更なる先進治療の開発が依然として求められている。

巨細胞性動脈炎を対象とした本剤の臨床開発においては、本剤の国際共同第Ⅲ相試験〔SELECT-GCA 試験（M16-852 試験）〕において有効性及び安全性の結果を基に、本剤の製造販売承認申請を行い、2025 年 6 月に「既存治療で効果不十分な巨細胞性動脈炎」の効能又は効果で承認を取得した。

＜アトピー性皮膚炎^{※)}＞

アトピー性皮膚炎患者では、副腎皮質ステロイド外用薬が第一選択薬として使用されているが、その有効性は限定的な場合がある。また、患者による塗布を必要とする外用薬の有効性は、アドヒアランスにより大きく影響され、塗布範囲が広い患者では疾患コントロールが難しい一因となっている⁵⁾。全身療法は外用療法に対する反応が十分でない患

者又は外用療法が推奨されない場合に適応とされている。一例として、外用薬を中心とした既存治療で十分な効果が得られない治療抵抗性の最重症アトピー性皮膚炎の患者に対し、非選択的免疫抑制薬であるシクロスポリンが選択肢として挙げられているが、その使用は制限されており、症状が軽快した後は速やかに一般的な外用治療に切り替えることが重要とされている⁶⁾。

リアルワールドデータを用いたアンケート結果では、中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者のうち、50%以上がこれらの既存治療を用いてなおコントロール不良とされており、大きなアンメットニーズが存在することが示唆されている⁷⁾ことから、皮膚症状及びかゆみに対しより高い有効性と効果発現の敏速性を持ち、許容可能な安全性プロファイルを持つ薬剤のニーズは高いと考えられる。

アトピー性皮膚炎を対象とした本剤の臨床開発においては、本剤の単独療法を検討した国際共同第Ⅱb相臨床試験（M16-048試験）及び国際共同第Ⅲ相臨床試験（M16-045試験）、ステロイド外用薬との併用療法を検討した国際共同第Ⅲ相臨床試験（M16-047試験）及び国内第Ⅲ相臨床試験（M17-377試験）を実施した。

海外においては、2022年1月時点で、アトピー性皮膚炎の治療薬として欧州及び米国で適応追加が承認された。本邦においては2020年10月に製造販売承認申請を行い、2021年8月に「既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎」の効能又は効果で承認を取得した。この際、成人に対しては15 mg又は30 mg 1日1回投与、小児に対しては15 mg 1日1回投与の用法及び用量のみが申請及び承認された。さらに、第Ⅲ相臨床試験（M16-045試験、M16-047試験、M17-377試験）において12歳以上の小児アトピー性皮膚炎患者に対する安全性等に係る追加の試験成績が得られたことから、30 mg 1日1回の用法及び用量を追加する承認事項一部変更承認申請を行った。本邦において2024年9月に一部変更承認を取得し、12歳以上かつ体重30 kg以上の小児に対して30 mgの投与が可能となった。

注）最適使用推進ガイドライン対象

＜潰瘍性大腸炎＞

軽症から中等症の活動性潰瘍性大腸炎に対する治療薬としては、5-アミノサリチル酸製剤や免疫調節薬などが使用され、重症化した患者には副腎皮質ステロイドが使用されるが、副腎皮質ステロイドは潰瘍性大腸炎患者において寛解を維持する効果が認められていないことから、副腎皮質ステロイドの長期投与は推奨されていない⁸⁾。中等症から重症の潰瘍性大腸炎に対する本邦で承認されている治療薬としては、免疫調整薬、生物学的製剤である抗ヒト腫瘍壊死因子（TNF） α モノクローナル抗体製剤、抗ヒト $\alpha_4\beta_7$ インテグリンモノクローナル抗体製剤、抗ヒトインターロイキン（IL）-12/23p40モノクローナル抗体製剤、JAK阻害剤等がある。しかし、これらによる治療を行っても入院及び緊急結腸切除術が必要となる潰瘍性大腸炎患者が一定割合存在することから、手術のタイミングを逃して予後不良とならないよう、効果が得られない治療を長引かせないことが重要とされている⁹⁾。従って、生物学的製剤を含む既存の薬物治療に対して効果不十分又は不耐容の潰瘍性大腸炎患者において、新たな治療選択肢が求められている。

潰瘍性大腸炎を対象とした本剤の臨床開発においては、中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同試験である導入療法期及び維持療法期を含む第Ⅱb/Ⅲ相試験［U-ACHIEVE（M14-234試験）］、第Ⅲ相導入療法試験［U-ACCOMPLISH（M14-675試験）］及び第Ⅲ相長期継続投与試験［U-ACTIVATE（M14-533試験）］を実施し、本剤の有効性及び安全性を検討した。これらの試験成績に基づき、本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、承認事項一部変更承認申請を行い、2022年9月に「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」の効能又は効果で承認を取得した。

＜クローン病＞

初発・診断時や活動期のクローン病には寛解導入を目的とした治療を行い、いったん寛解が導入されたら長年に寛解を維持する治療を行うこととされている¹⁰⁾。従来、中等症から重症の活動性クローン病の治療薬には、副腎皮質ステロイド、チオプリン製剤、生物学的製剤などが使用されている。治療選択肢が増えたものの、一次無効や二次無効になることもあり、長期寛解の維持が副作用の管理とともに課題である¹⁰⁾。

クローン病を対象とした本剤の臨床開発においては、国際共同試験である第Ⅱ相試験（M13-740試験）、第Ⅲ相導入療法試験（M14-431試験及びM14-433試験）及び第Ⅲ相維持療法試験（M14-430試験）にて、本剤の有効性及び安全性を検討した。

本邦においては 2022 年 8 月に適応追加申請を行い、2023 年 6 月に「中等症から重症の活動期クローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」の効能又は効果で承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

〈関節リウマチ〉

1. MTX で効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした試験において、12 週時の ACR 20 改善率で、本剤 15 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された。また、12 週時の ACR 50 改善率、患者による疼痛評価及び HAQ-DI のベースラインからの変化量で、本剤 15 mg のアダリムマブ群に対する優越性が示された。

[海外試験：第Ⅲ相無作為化二重盲検比較試験（海外データ）：SELECT-COMPARE（M14-465 試験）]

（「V. 5.（4）検証的試験」の項参照）

2. 関節リウマチ患者を対象とした MTX 併用試験、非併用試験のいずれにおいても、本剤 15 mg は対照群と比較して有意に高い臨床的寛解達成率、関節破壊抑制効果を示した。

[海外試験：第Ⅲ相無作為化二重盲検比較試験（海外データ）：SELECT-COMPARE（M14-465 試験）]

[国際共同試験：第Ⅲ相無作為化二重盲検比較試験：SELECT-EARLY（M13-545 試験）]

（「V. 5.（4）検証的試験」の項参照）

3. 通常、成人にはウパダシニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 7.5 mg を 1 日 1 回投与することができる。

（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

〈乾癬性関節炎〉

1. csDMARD 等（csDMARD 及び PDE4 阻害薬）又は bDMARD で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性乾癬性関節炎患者を対象とした試験において、12 週時の ACR 20 改善率で、本剤 15 mg のプラセボに対する優越性が示された。

[国際共同試験：第Ⅲ相無作為化二重盲検比較試験：SELECT-PsA1（M15-572 試験）]

[国際共同試験：第Ⅲ相無作為化二重盲検比較試験：SELECT-PsA2（M15-554 試験）]

（「V. 5.（4）検証的試験」の項参照）

2. csDMARD 等（csDMARD 及び PDE4 阻害薬）で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性乾癬性関節炎患者を対象とした試験において、24 週時の皮膚症状改善率、腱付着部炎が消失した患者の割合で、本剤 15 mg はプラセボと比較して有意な差が認められた。

[国際共同試験：第Ⅲ相無作為化二重盲検比較試験：SELECT-PsA1（M15-572 試験）]

（「V. 5.（4）検証的試験」の項参照）

3. bDMARD で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性乾癬性関節炎患者を対象とした試験において、24 週時の皮膚症状改善率で、本剤 15 mg はプラセボと比較して有意な差が認められた。

[国際共同試験：第Ⅲ相無作為化二重盲検比較試験：SELECT-PsA2（M15-554 試験）]

（「V. 5.（4）検証的試験」の項参照）

4. 通常、成人にはウパダシニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。

（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

〈X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

1. 既存治療で効果不十分又は不耐容であった活動性の X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者を対象とした試験において、14 週時の ASAS 40 反応率、ASAS 部分寛解率、ASDAS（CRP）非活動性疾患及び低疾患活動性達成率で、本剤 15 mg のプラセボに対する優越性が検証された。

[国際共同試験：第Ⅲ相無作為化二重盲検比較試験：SELECT-AXIS2（M19-944 試験）Study 2]

（「V. 5.（4）検証的試験」の項参照）

2. 既存治療で効果不十分又は不耐容であった活動性の X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者を対象とした試験において、14 週時の患者による全般背部痛、夜間背部痛、MRI SPARCC スコア（仙腸関節）のベースラインからの変化量で、本剤 15 mg 群のプラセボに対する優越性が検証された。

〔国際共同試験：第Ⅲ相無作為化二重盲検比較試験：SELECT-AXIS2（M19-944 試験）Study 2〕

（「V. 5.（4）検証的試験」の項参照）

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

（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

＜強直性脊椎炎＞

1. NSAID で効果不十分又は不耐容であった bDMARD による治療経験のない活動性強直性脊椎炎患者を対象とした試験において、14 週時の ASAS 40 反応率で、本剤 15 mg のプラセボに対する優越性が検証された。

〔国際共同試験：第Ⅱ/Ⅲ相無作為化二重盲検比較試験：SELECT-AXIS1（M16-098 試験）〕

（「V. 5.（4）検証的試験」の項参照）

2. bDMARD で効果不十分又は不耐容であった活動性強直性脊椎炎患者を対象とした試験において、14 週時の ASAS 20/40 反応率、ASAS 部分寛解率、ASDAS（CRP）非活動性疾患及び低疾患活動性達成率、ASDAS（CRP）、患者による疼痛評価（全般背部痛・夜間背部痛）及び MRI SPARCC スコア（脊椎）のベースラインからの変化量で、本剤 15 mg のプラセボに対する優越性が検証された。

〔国際共同試験：第Ⅲ相無作為化二重盲検比較試験：SELECT-AXIS2（M19-944 試験）Study 1〕

（「V. 5.（4）検証的試験」の項参照）

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

（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

＜巨細胞性動脈炎＞

1. 巨細胞性動脈炎の投与 12 週時から 52 週時までの寛解維持率において、プラセボに対する優越性が検証された〔主要評価項目（検証的解析結果）〕。

〔国際共同試験：第Ⅲ相無作為化二重盲検比較試験：M16-852 試験〕

（「V. 5.（4）検証的試験」の項参照）

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

（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

＜アトピー性皮膚炎＞

1. 副腎皮質ステロイド外用薬若しくはカルシニューリン阻害外用薬で効果不十分であった中等症から重症の成人及び青少年アトピー性皮膚炎患者を対象とした試験において、16 週時の EASI 75 達成率で、副腎皮質ステロイド外用剤併用による本剤 15 mg、30 mg のプラセボに対する優越性が示された〔主要評価項目（検証的解析結果）〕。また、16 週時の EASI 90 達成率で、副腎皮質ステロイド外用薬併用による本剤 15 mg、30 mg はプラセボと比較して有意な差が認められた（重要な副次評価項目）。

〔国際共同試験：第Ⅲ相無作為化二重盲検比較試験：AD Up 試験（M16-047 試験）〕

（「V. 5.（4）検証的試験」の項参照）

2. 副腎皮質ステロイド外用薬若しくはカルシニューリン阻害外用薬で効果不十分であった、又は外用療法が医学的に推奨できない中等症から重症の成人及び青少年アトピー性皮膚炎患者を対象とした試験において、投与翌日（2 日時）の最悪のかゆみ NRS 4 以上改善達成率で、本剤 30 mg はプラセボと比較して有意な差が認められた（重要な副次評価項目）。

〔国際共同試験：第Ⅲ相無作為化二重盲検比較試験：Measure Up 1 試験（M16-045 試験）〕

（「V. 5.（4）検証的試験」の項参照）

3. 通常、成人及び12歳以上かつ体重30 kg以上の小児にはウパダシチニブとして15 mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて30 mgを1日1回投与することができる。

(「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

＜潰瘍性大腸炎＞

1. 従来薬又は生物学的製剤で効果不十分、効果減弱又は不耐容であった中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者を対象とした導入療法試験において、投与8週時のAdapted Mayoスコアによる臨床的寛解率の評価で、本剤45 mgのプラセボに対する優越性が検証された。また、投与2週時の部分的Adapted Mayoスコアによる臨床的改善率の評価で、本剤45 mgのプラセボに対する有意差が認められた。

[国際共同試験：第Ⅲ相無作為化二重盲検比較試験：導入療法試験（M14-234試験 Substudy 2 及び M14-675 試験）]

(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)

2. 導入療法試験で臨床的改善を達成した中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者を対象とした維持療法試験において、投与52週時のAdapted Mayoスコアによる臨床的寛解率の評価で、本剤15 mg 及び30 mg のプラセボに対する優越性が検証された。

[国際共同試験：第Ⅲ相無作為化二重盲検比較試験：維持療法試験（M14-234試験 Substudy 3）]

(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)

3. 導入療法試験において、投与8週時の粘膜治癒率（MES≤1、MES=0、MES≤1 かつ Geboes スコア≤3.1、MES=0 かつ Geboes スコア<2.0 を達成した患者の割合）の評価で、本剤45 mg のプラセボに対する有意差が認められた※¹。また、維持療法試験において、投与52週時の粘膜治癒率（MES≤1、MES=0、MES≤1 かつ Geboes スコア≤3.1、MES=0 かつ Geboes スコア<2.0 を達成した患者の割合）の評価で、本剤15 mg 及び30 mg のプラセボに対する有意差が認められた※²。

※¹ [国際共同試験：第Ⅲ相無作為化二重盲検比較試験：導入療法試験（M14-234試験 Substudy 2 及び M14-675 試験）]

※² [国際共同試験：第Ⅲ相無作為化二重盲検比較試験：維持療法試験（M14-234試験 Substudy 3）]

(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)

4. 導入療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして45 mgを1日1回8週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに8週間投与することができる。

維持療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして15 mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて30 mgを1日1回投与することができる。

(「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

＜クローン病＞

1. 導入療法において、投与12週時の内視鏡的改善率及びSF/APスコアに基づく臨床的寛解率の評価で、本剤45 mg のプラセボに対する優越性が検証された。

[国際共同試験：第Ⅲ相無作為化二重盲検比較試験（導入療法試験）：U-EXCEED（M14-431試験）]

[国際共同試験：第Ⅲ相無作為化二重盲検比較試験（導入療法試験）：U-EXCEL（M14-433試験）]

(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)

2. 維持療法において、投与52週時の内視鏡的改善率及びSF/APスコアに基づく臨床的寛解率の評価で、本剤15 mg 及び30 mg のプラセボに対する優越性が検証された。

[国際共同試験：第Ⅲ相無作為化二重盲検比較試験（維持療法試験）：U-ENDURE（M14-430試験）SS1]

(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)

3. 導入療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして45 mgを1日1回12週間経口投与する。

維持療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして15 mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて30 mgを1日1回投与することができる。

(「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

＜共通＞

1. 本剤は、*in vitro* での検討において、他のアイソフォームと比較して JAK1 を強く阻害した。
(「Ⅵ. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
2. 主な副作用として、上気道感染（急性副鼻腔炎、喉頭炎、ウイルス性喉頭炎、上咽頭炎、口腔咽頭痛、咽頭膿瘍、咽頭炎、レンサ球菌性咽頭炎、咽頭扁桃炎、気道感染、ウイルス性気道感染、鼻炎、鼻咽喉頭炎、副鼻腔炎、扁桃炎、細菌性扁桃炎、ウイルス性咽頭炎、ウイルス性上気道感染を含む）等が報告されている。
また、重大な副作用として、感染症〔带状疱疹（4.9%）、肺炎（1.1%）、結核（頻度不明）等の重篤な感染症（日和見感染症を含む）〕、消化管穿孔（0.1%未満）、好中球減少（2.8%）、リンパ球減少（1.7%）、ヘモグロビン減少（0.5%）、肝機能障害〔ALT 上昇（2.8%）、AST 上昇（2.2%）等〕、間質性肺炎（頻度不明）、静脈血栓塞栓症〔肺塞栓症（0.2%）及び深部静脈血栓症（0.1%未満）〕、動脈血栓塞栓症（0.1%未満）、重篤な過敏症〔アナフィラキシー（頻度不明）、血管浮腫（0.1%未満）〕が報告されている。
(「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照)
3. 国内外で実施した臨床試験において、本剤投与により、結核、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の新たな発現もしくは悪化等や悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
また、本剤投与により重篤な副作用が発現し、致死的な経過をたどった症例が報告されているので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用すること。また、本剤投与後に有害事象が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。
(「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由」の項参照)
4. 本剤は、関節リウマチ患者では、過去の治療において、MTX をはじめとする少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。
(「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照)
5. 本剤は、乾癬性関節炎患者では、csDMARD 等で十分な効果が得られない、難治性の関節症状を有する患者に投与すること。
(「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照)
6. 本剤は、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者では、過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状及び炎症の客観的徴候が認められる場合に投与すること。
(「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照)
7. 本剤は、強直性脊椎炎患者では、過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。
(「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照)
8. 本剤は、巨細胞性動脈炎患者では、原則として、副腎皮質ステロイド薬による適切な治療を行っても疾患活動性を有する場合、副腎皮質ステロイド薬による治療の継続が困難な場合に投与すること。
(「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照)
9. 本剤は、アトピー性皮膚炎患者では、ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の抗炎症外用剤による適切な治療を一定期間施行し行っても、十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が広範囲に及ぶ患者に投与すること。原則として、本剤投与時にはアトピー性皮膚炎の病変部位の状態に応じて抗炎症外用剤を併用すること。本剤投与時にも保湿外用剤を継続使用すること。
(「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照)

10. 本剤は、潰瘍性大腸炎患者では、過去の治療において、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、免疫調節薬又は生物製剤）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。

（「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照）

11. 本剤は、クローン病患者では、過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（ステロイド、免疫調節薬又は生物製剤）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。

（「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

本剤は黄色の楕円形、赤色の楕円形、紫色の楕円形又は緑色の楕円形の徐放性フィルムコーティング錠である。

（「IV. 1. 剤形」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材等一覧

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	「I. 6. RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	有	・医療従事者向け資材：適正使用ガイド （「XIII. 備考」の項参照） ・患者向け資材：患者向けカード「リンヴォックを服用されている方へ」 （「XIII. 備考」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	有	最適使用推進ガイドライン ウパダシニブ水和物（販売名：リンヴォック錠 7.5 mg、15 mg、30 mg） ～アトピー性皮膚炎～＜医薬品審発 0924 第 2 号（令和 6 年 9 月 24 日）＞ （独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページ参照）
保険適用上の留意事項通知	有	「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

＜効能共通＞

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

＜関節リウマチ＞

製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(2) 流通・使用上の制限事項

＜関節リウマチ＞

本剤は、特定使用成績調査（全例調査）の契約締結に合意した医療機関、もしくは、その医療機関から発行される処方箋の応需に伴い調剤を行う薬局に対して納品されるよう納入管理を行う。

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシスチス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む） ・帯状疱疹 ・静脈血栓塞栓症 ・消化管穿孔 ・肝機能障害 ・間質性肺炎 ・好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン値減少 ・B型肝炎ウイルスの再活性化 ・重篤な過敏症	・悪性腫瘍 ・心血管系事象 ・動脈血栓塞栓症（巨細胞性動脈炎） ・横紋筋融解症、ミオパチー ・腎機能障害 ・骨折	・体重 40 kg 未満の小児における安全性
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動： ・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討
追加の医薬品安全性監視活動： ・特定使用成績調査（長期調査）（関節リウマチ） ・特定使用成績調査（長期調査）（強直性脊椎炎及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎） ・特定使用成績調査（12 歳以上 18 歳未満、長期調査）（アトピー性皮膚炎） ・特定使用成績調査（長期調査）（潰瘍性大腸炎） ・特定使用成績調査（長期調査）（クローン病） ・製造販売後データベース調査（悪性腫瘍）（関節リウマチ） ・製造販売後データベース調査（心血管系事象及び静脈血栓塞栓症）（関節リウマチ） ・製造販売後データベース調査（重篤な感染症）（乾癬性関節炎） ・製造販売後臨床試験（M15-554 試験）（乾癬性関節炎） ・製造販売後臨床試験（M15-572 試験）（乾癬性関節炎） ・製造販売後臨床試験（M19-944 試験）（体軸性脊椎関節炎〔強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〕） ・製造販売後臨床試験（M14-533 試験）（潰瘍性大腸炎） ・製造販売後臨床試験（M14-430 試験）（クローン病）
有効性に関する調査・試験の計画
該当なし

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動： ・添付文書、及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動： ・医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 ・患者向けカードの作成と提供 ・適正使用に関する納入前の確実な情報提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ．名称に関する項目

1．販売名

(1) 和名：

リンヴォック錠 45 mg

リンヴォック錠 30 mg

リンヴォック錠 15 mg

リンヴォック錠 7.5 mg

(2) 洋名：

RINVOQ Tablets

(3) 名称の由来：

特になし

2．一般名

(1) 和名（命名法）

ウパダシチニブ水和物（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Upadacitinib Hydrate（JAN）

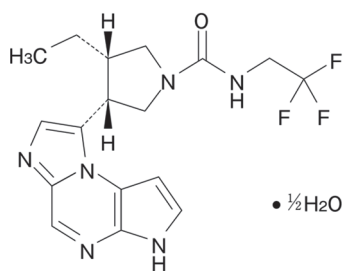
upadacitinib（INN）

(3) ステム（stem）

チロシンキナーゼ阻害薬：-tinib

ヤヌスキナーゼ阻害薬：-citinib

3．構造式又は示性式



4．分子式及び分子量

分子式：C₁₇H₁₉F₃N₆O・1/2H₂O

分子量：389.38

5．化学名（命名法）又は本質

(3*S*,4*R*)-3-エチル-4-(3*H*-イミダゾ[1,2-*a*]ピロロ[2,3-*e*]ピラジン-8-イル)-*N*-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミドヘミ水和物（IUPAC）

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

ABT-494 (治験コード)、A-1293543.0 (遊離塩基)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色から淡褐色又は淡灰色の粉末又は塊を含む粉末

(2) 溶解性

各種溶媒中におけるウパダシチニブの溶解性（37℃）

溶媒	溶解性（mg/mL）	日本薬局方溶解性
無水エタノール	433	溶けやすい
水	0.2	極めて溶けにくい
テトラヒドロフラン	95	やや溶けやすい

異なる pH の水性緩衝液におけるウパダシチニブの溶解性（37℃）

最終 pH	溶解性（mg/mL）
2.57	38
3.08	11
3.39	4.5
4.16	1.0
5.01	0.3
5.96	0.2
7.14	0.2
7.99	0.2
9.11	0.2

(3) 吸湿性

吸湿性はなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：134.1℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa：4.7（イミダゾール基の sp²窒素原子）、12.8（アミド窒素）

(6) 分配係数

オクタノール／緩衝液（pH 7.4）における分配係数：2.5

(7) その他の主な示性値

特になし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

安定性試験

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	30℃/75%RH	二重ポリエチレン製袋	24 ヶ月	すべての項目で有意な変化を認めず規格内であった。
加速試験	40℃/75%RH		6 ヶ月	
苛酷試験 (温度)	50℃/75%RH		15 日間	
光安定性試験	総照度 120 万 lux・hr 以上、総近紫外放射 エネルギー 200 W・h/m ² 以上	無包装 (ペトリ皿)	—	すべての項目で有意な変化を認めず規格内であった。

測定項目：性状、純度試験、定量 等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル

液体クロマトグラフィー

粉末 X 線回折

定 量 法：液体クロマトグラフィー

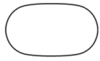
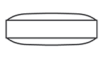
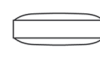
IV. 製剤に関する項目

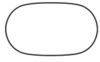
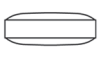
1. 剤形

(1) 剤形の区別

徐放性フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	リンヴォック錠 45 mg			リンヴォック錠 30 mg		
剤形・性状	黄色の楕円形のフィルムコーティング錠で、わずかに斑点を有することがある。			赤色の楕円形のフィルムコーティング錠		
外形	上面	下面	側面	上面	下面	側面
						
大きさ	長径：約 14 mm、短径：約 8 mm、 厚さ：約 5 mm、重量：約 0.5 g			長径：約 14 mm、短径：約 8 mm、 厚さ：約 5 mm、重量：約 0.5 g		
識別コード						

販売名	リンヴォック錠 15 mg			リンヴォック錠 7.5 mg		
剤形・性状	紫色の楕円形のフィルムコーティング錠			緑色の楕円形のフィルムコーティング錠		
外形	上面	下面	側面	上面	下面	側面
						
大きさ	長径：約 14 mm、短径：約 8 mm、 厚さ：約 5 mm、重量：約 0.5 g			長径：約 14 mm、短径：約 8 mm、 厚さ：約 5 mm、重量：約 0.5 g		
識別コード						

(3) 識別コード

表示部位：錠剤（「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照）

(4) 製剤の物性

該当なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	リンヴォック錠 45 mg	リンヴォック錠 30 mg
有効成分	1 錠中 ウパダシチニブ水和物 46.1 mg (ウパダシチニブとして 45 mg)	1 錠中 ウパダシチニブ水和物 30.7 mg (ウパダシチニブとして 30 mg)
添加剤	結晶セルロース、ヒプロメロース、D-マンニトール、酒石酸、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール 4000、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄	結晶セルロース、ヒプロメロース、D-マンニトール、酒石酸、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール 4000、タルク、酸化チタン、三二酸化鉄

販売名	リンヴォック錠 15 mg	リンヴォック錠 7.5 mg
有効成分	1 錠中 ウパダシチニブ水和物 15.4 mg (ウパダシチニブとして 15 mg)	1 錠中 ウパダシチニブ水和物 7.7 mg (ウパダシチニブとして 7.5 mg)
添加剤	結晶セルロース、ヒプロメロース、D-マンニトール、酒石酸、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール 4000、タルク、酸化チタン、黒酸化鉄、三二酸化鉄	結晶セルロース、ヒプロメロース、D-マンニトール、酒石酸、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール 4000、タルク、酸化チタン、黒酸化鉄、黄色三二酸化鉄

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

保存期間中、原薬由来の類縁物質が認められることがある。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	30°C/75%RH	PTP 包装（アルミ箔蓋付ラミネートフィルム）	12 ヶ月	保存期間において有意な変化は認められず、規格内であった。
	25°C/60%RH			
加速試験	40°C/75%RH		6 ヶ月	6 ヶ月目に類縁物質の増加が認められたが規格内であった。
苛酷試験（温度）	50°C/75%RH		1 ヶ月	0.5 ヶ月目及び 1 ヶ月目に類縁物質の増加が認められたが規格内であった。
光安定性試験	総照度 120 万 lux・hr 以上、総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上	無包装（ペトリ皿）	—	有意な変化は認めず規格内であった。

測定項目：性状、含量、類縁物質、溶出性、水分

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

日局「溶出試験法の回転バスケット法」により試験を行うとき、規格に適合する。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

リンヴォック錠 45 mg : 28 錠 [7 錠 (PTP) × 4]

リンヴォック錠 30 mg : 28 錠 [7 錠 (PTP) × 4]

リンヴォック錠 15 mg : 28 錠 [7 錠 (PTP) × 4]

リンヴォック錠 7.5 mg : 28 錠 [7 錠 (PTP) × 4]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP : フィルム及びアルミ箔

多層フィルム及びアルミニウム箔

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患

○関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

○乾癬性関節炎

○X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

○強直性脊椎炎

○巨細胞性動脈炎

○アトピー性皮膚炎^{注)}

○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

○中等症から重症の活動期クローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

注）最適使用推進ガイドライン対象

（解説）

＜関節リウマチ＞

効能又は効果は、1つの国内第Ⅱb/Ⅲ相比較試験（M14-663試験）及び5つの国際共同第Ⅲ相比較試験（M15-555試験、M13-545試験、M14-465試験、M13-542試験、M13-549試験）の結果を基に設定した。そのうち、2つの国際共同第Ⅲ相比較試験（M15-555試験及びM13-545試験）では日本人関節リウマチ患者が含まれていた。

これらの国内外臨床試験結果より、本剤はMTXを含むcsDMARDの治療で効果不十分な中等症から重症の関節リウマチ患者、bDMARDで効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の関節リウマチ患者、あるいはMTXの治療経験のない中等症から重症の関節リウマチ患者など、関節リウマチの幅広い患者集団に対して、csDMARDとの併用療法又は単独療法で関節リウマチに伴う症状・徴候、身体機能及び患者の生活の質に対して優れた改善を示すことが確認された。また、本剤はMTXで効果不十分な患者に対する標準治療となるアダリムマブ（抗TNFα剤）に比べて優れていた。さらに、本剤はMTX治療で効果不十分な患者における併用療法及びMTXの治療経験のない患者における単独療法で、関節の構造的損傷を防止することが確認された。

なお、本剤の効能又は効果は、現在の国内外の関節リウマチ治療ガイドラインにおける治療体系等を踏まえ、既承認の関節リウマチ治療薬である生物製剤やJAK阻害剤と同様の「既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者」に対する治療薬の選択肢の一つとなり得るように設定した。

＜乾癬性関節炎＞

効能又は効果は、2つの国際共同第Ⅲ相比較試験（M15-572試験、M15-554試験）の結果を基に設定した。これらの試験には日本人乾癬性関節炎患者が含まれていた。

これらの国際共同臨床試験結果より、1種類以上のcsDMARD等（csDMARD及びPDE4阻害薬）で効果不十分又は忍容性のない中等症から重症の活動性乾癬性関節炎患者（non-bDMARD-IR）や1種類以上のbDMARDで効果不十分又は忍容性のない中等症から重症の活動性乾癬性関節炎患者（bDMARD-IR）といった実臨床で想定される幅広い乾癬性関節炎の患者集団に対して、本剤の有効性は一貫して認められた。

本剤15mg群及び30mg群は、プラセボ群との比較で、主要評価項目である投与12週時のACR20反応率を達成した。

また、本剤15mg群及び30mg群は、多重性を調整した、順位付けされた主な副次評価項目である投与24週時のmTSSのベースラインからの変化量において、プラセボ群と比較して統計学的に高い有効性を示し、関節の構造的損傷の進行抑制効果を示した。

その他、本剤15mg群及び30mg群は、乾癬性関節炎の臨床的に重要な領域である筋骨格症状、関節の構造的損傷、皮膚症状、身体機能、健康関連QOL及びその他の患者報告アウトカムの全体にわたり、並びに、乾癬性関節炎の治療目標と考えられる包括的な疾患コントロールにおいて優れた有効性を示した。

本剤15mg群及び30mg群の良好な治療効果は、すべての有効性評価項目で投与56週時まで持続した。

これらの結果により、既存治療で効果不十分な乾癬性関節炎患者は、本剤の投与により、関節の構造的損傷の防止を含めた活動性乾癬性関節炎の重要な症状、機能及び QOL に対する高い有効性が期待できることが示された。そのため、既承認の乾癬性関節炎治療薬である生物製剤と同様に「既存治療で効果不十分な乾癬性関節炎患者」に対する治療薬の選択肢の一つとなり得るように設定した。

<X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎>

効能又は効果は、成人の X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相ランダム化プラセボ対照試験（M19-944 試験 Study 2）を基に設定した。この試験には日本人の X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者が含まれていた。

この国際共同臨床試験結果より、NSAID などの既存治療で効果不十分又は NSAID に忍容性がなかったか禁忌と判定された実臨床で想定される幅広い X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の患者集団に対して、本剤の有効性は一貫して認められた。

本剤 15 mg 群は、プラセボ群との比較で、主要評価項目である投与 14 週時の ASAS 40 反応率を達成した。また、投与 14 週時の疾患活動性、疼痛、身体機能、炎症、及び生活の質において、プラセボ群との比較で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が認められた。

これらの結果により、NSAID などの既存治療で効果不十分な X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者に対する本剤投与による治療は有用であると考えられたため、「既存治療で効果不十分な X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者」に対する治療薬の選択肢の一つとなり得るように設定した。

<強直性脊椎炎>

効能又は効果は、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相比較試験（M16-098 試験）及び国際共同第Ⅲ相比較試験（M19-944 試験 Study 1）の結果を基に設定した。これらの試験には日本人強直性脊椎炎患者が含まれていた。

これらの国際共同臨床試験結果より、NSAID で効果不十分又は不耐容の bDMARD 使用経験のない活動性強直性脊椎炎患者や、bDMARD で効果不十分又は不耐容の活動性強直性脊椎炎患者といった実臨床で想定される幅広い強直性脊椎炎の患者集団に対して、本剤の有効性は一貫して認められた。

本剤 15 mg 群は、プラセボ群との比較で、主要評価項目である投与 14 週時の ASAS 40 反応率を達成した。また、投与 14 週時の疼痛、身体機能及び他の健康関連アウトカム、付着部炎、脊椎可動性並びに炎症の客観的評価において、プラセボ群と比較して大きな改善が認められた。

M16-098 試験では、プラセボ→本剤 15 mg 群は、本剤投与への切り替え後に速やかな改善が認められ、1 年を通して効果が持続又は更に効果が増加した。

これらの結果により、NSAID などの既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎に対する本剤投与による治療は有用であると考えられたため、「既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎患者」に対する治療薬の選択肢の一つとなり得るように設定した。

<巨細胞性動脈炎>

効能又は効果は、国際共同第Ⅲ相比較試験（M16-852 試験）の結果を基に設定した。この試験には日本人巨細胞性動脈炎患者が含まれていた。

この国際共同臨床試験結果より、新規発症又は再発性の巨細胞性動脈炎と診断された 50 歳以上の成人患者に対し、本剤 15mg で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、プラセボ群に対する優位性を示した。また完全寛解維持の達成、再燃の抑制、副腎皮質ステロイド曝露量の減少及び QOL 指標の改善でプラセボ群と比較して数値的に高い有効性が認められた。

これらの結果により、副腎皮質ステロイド薬による適切な治療を行っても疾患活動性を有する巨細胞性動脈炎又は副腎皮質ステロイド薬による治療の継続が困難な巨細胞性動脈炎に対する本剤投与による治療は有用であると考えられたため、「既存治療で効果不十分な巨細胞性動脈炎患者」に対する治療薬の選択肢の一つとなり得るように設定した。

<アトピー性皮膚炎>

効能又は効果は、アトピー性皮膚炎について、日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験の M16-045 試験（単独療法）並びに M16-047 試験（副腎皮質ステロイド外用薬併用療法）の結果に加え、安全性を主要評価項目とした国内第Ⅲ相試験

の M17-377 試験の結果に基づき設定した。

M16-045 試験及び M16-047 試験では、投与 16 週時の EASI 75 を達成した被験者の割合、及び投与 16 週時の vIGA-AD 0/1 を達成した被験者の割合のいずれでも、本剤 15 mg 群及び 30 mg 群はいずれもプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった。皮膚症状、かゆみ、アトピー性皮膚炎の症状、アトピー性皮膚炎の影響（睡眠、精神状態、日常活動、抑うつ・不安）、及びアトピー性皮膚炎患者の QOL の指標となった各種スコアの改善を含むすべての副次評価項目でも、本剤 15 mg 群及び 30 mg 群はプラセボ群よりも統計学的に有意に高い結果を示した。

これらの結果により、中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者で、単剤あるいは副腎皮質ステロイド外用剤併用のいずれの場合も高い有効性を示した。生物学的製剤を含む全身療法は、アトピー性皮膚炎の第一選択薬である副腎皮質ステロイド外用薬若しくはカルシニューリン阻害外用剤を含む既存治療で効果が不十分な患者で使用することが一般的であることから、「既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎」に対する治療薬の選択肢の一つとなり得るように設定した。

＜潰瘍性大腸炎＞

効能又は効果は、中等症から重症の潰瘍性大腸炎について、日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験である 2 つの導入療法試験（M14-234 試験 Substudy 2、M14-675 試験）及び維持療法試験（M14-234 試験 Substudy 3）の結果に基づき設定した。

中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象とした 8 週間（最長 16 週間）の導入療法試験では、主要評価項目である投与 8 週時の臨床的寛解率及び投与 8 週時の内視鏡的改善率など順位付き副次評価項目 11 項目すべてにおいて、本剤 45 mg 群はプラセボ群と比較して有意に高い有効性を示した。また、投与 8 週時に臨床的改善を達成しなかった被験者でも、本剤 45 mg を投与 16 週時まで延長投与することでベネフィットが得られる可能性が示された。

導入療法試験で臨床的改善を達成した中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象とした 52 週間の維持療法試験では、主要評価項目である投与 52 週時の臨床的寛解率において、本剤 15 mg 群及び 30 mg 群はプラセボ群と比較して有意に高い有効性を示した。また、本剤 15 mg 群及び 30 mg 群は、主要評価項目及びすべての多重性を調整した副次評価項目を達成した。

これらの試験により、中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者に対する本剤の安全性プロファイルは許容範囲であり、管理可能であることが確認された。また、有効性及び安全性において、全体集団と日本人部分集団の一貫性が示された。

以上の結果を総合的に勘案し、「既存治療で効果不十分な中等症から重症の潰瘍性大腸炎」に対する治療薬の選択肢の一つとなり得るように設定した。

＜クローン病＞

効能又は効果は、中等症から重症の活動期クローン病について、日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験である 2 つの導入療法試験（M14-431 試験、M14-433 試験）及び維持療法試験（M14-430 試験 Substudy 1）の結果に基づき設定した。

中等症から重症の活動性クローン病患者を対象とした 12 週間の導入療法試験では、Co-primary endpoints である投与 12 週時の SF/AP スコアに基づく臨床的寛解率及び内視鏡的改善率において、また主要な副次評価項目 10 項目中 8 項目において、本剤 45 mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な有効性を示した。

導入療法試験で臨床的改善を達成した中等症から重症の活動期クローン病患者を対象とした 52 週間の維持療法試験では、Co-primary endpoints である投与 52 週時の SF/AP スコアに基づく臨床的寛解率及び内視鏡的改善率において、本剤 15 mg 群及び 30 mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意で臨床的に意味のある有効性を示した。

これらの試験により、中等症から重症の活動期クローン病患者に対する本剤の安全性プロファイルは許容範囲であり、管理可能であることが確認された。また、有効性及び安全性において、全体集団と日本人部分集団の一貫性が示された。

以上の結果を総合的に勘案し、「既存治療で効果不十分な中等症から重症の活動期クローン病」に対する治療薬の選択肢の一つとなり得るように設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

＜関節リウマチ＞

5.1 過去の治療において、メトトレキサートをはじめとする少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。[1.4 参照]

＜乾癬性関節炎＞

5.2 既存の全身療法（従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「csDMARD」）等）で十分な効果が得られない、難治性の関節症状を有する患者に投与すること。[1.5、17.1.7 参照]

＜X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎＞

5.3 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状及び炎症の客観的徴候が認められる場合に投与すること。[1.6 参照]

＜強直性脊椎炎＞

5.4 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.6 参照]

＜巨細胞性動脈炎＞

5.5 原則として、副腎皮質ステロイド薬による適切な治療を行っても疾患活動性を有する場合、副腎皮質ステロイド薬による治療の継続が困難な場合に投与すること。[1.6 参照]

＜アトピー性皮膚炎＞

5.6 ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の抗炎症外用剤による適切な治療を一定期間施行しても、十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が広範囲に及ぶ患者に用いること。

5.7 原則として、本剤投与時にはアトピー性皮膚炎の病変部位の状態に応じて抗炎症外用剤を併用すること。

5.8 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。

＜潰瘍性大腸炎＞

5.9 過去の治療において、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、免疫調節薬又は生物製剤）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.7 参照]

＜クローン病＞

5.10 過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（ステロイド、免疫調節薬又は生物製剤）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.8 参照]

（解説）

- 5.1 本剤の効能又は効果を「既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」と設定したことから、本剤の治療を行う前に、MTX をはじめとする少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬等を使用するなど、他の治療を十分検討した後に、その必要性を考慮すべきであることから設定した。
- 5.2 本剤の効能又は効果「既存治療で効果不十分な乾癬性関節炎」の申請時 **clinical data package** には naïve 患者への投与データは含まれておらず、更に本剤は JAK 阻害剤であり生物製剤と同様の臨床的位置づけとなると考えられる。そのため、本剤投与前に行うべき適切な前治療薬を記載しておくべきだが、関節リウマチ治療のようにアンカードラッグはなく、画一的な治療アルゴリズムはないが、乾癬性関節炎治療に係る注意書きとしては本剤の臨床試験成績も踏まえ、本剤は生物製剤と同様に MTX を中心とする csDMARD や PDE4 阻害薬等の既存治療で効果不十分な乾癬性関節炎患者に対して使用される薬剤と想定できるため、本剤の治療を行う前に適切な前治療を検討するように設定した。なお、本剤の臨床試験（SELECT-PsA1：M15-572 試験）では csDMARD 及び PDE4 阻害薬で効果不十分又は不耐容であった患者を対象としていた。
- 5.3 本剤の効能又は効果を「既存治療で効果不十分な X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎」と設定したことから、既存治療で効果不十分と考えられる場合を、既承認薬の記載も参考に記載した。
- 5.4 本剤の効能又は効果を「既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎」と設定したことを考慮して、非ステロイド性抗炎症薬等による既存治療で効果不十分と考えられる場合に投与することが適切であると考え、設定した。

- 5.5 本剤と同様の位置付けである既存の生物製剤での注意喚起を参考に、巨細胞性動脈炎患者を対象とした第Ⅲ相試験の対象患者等を踏まえ、設定した。
- 5.6 本剤の効能又は効果を「既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎」と設定したことから、本剤の治療を行う前に、ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の抗炎症外用剤による適切な前治療を十分検討した後に、その必要性を考慮すべきであることから設定した。
- 5.7 本剤投与時にアトピー性皮膚炎の病変部位の状態に応じて、本剤と抗炎症外用剤との適切な併用を検討するよう設定した。
- 5.8 本剤投与時に適正に保湿外用剤が併用されるよう設定した。
- 5.9 本薬と同様の位置付けである既存の生物製剤や他の JAK 阻害剤での注意喚起を参考に、潰瘍性大腸炎患者を対象とした第Ⅲ相試験の対象患者等を踏まえ、設定した。
- 5.10 本薬と同様の位置付けである既存の生物製剤の注意喚起を参考に、クローン病患者を対象とした第Ⅲ相試験の対象患者等を踏まえ、設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈関節リウマチ〉

通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 7.5 mg を 1 日 1 回投与することができる。

〈乾癬性関節炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎、巨細胞性動脈炎〉

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

〈アトピー性皮膚炎〉

通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 30 kg 以上の小児にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 30 mg を 1 日 1 回投与することができる。

〈潰瘍性大腸炎〉

導入療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして 45 mg を 1 日 1 回 8 週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに 8 週間投与することができる。

維持療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 30 mg を 1 日 1 回投与することができる。

〈クローン病〉

導入療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして 45 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与する。

維持療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 30 mg を 1 日 1 回投与することができる。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈関節リウマチ〉

用法及び用量は、2 つの海外第Ⅱ相試験（M13-537、M13-550 試験）、国内第Ⅱb/Ⅲ相試験（M14-663 試験）及び 5 つの国際共同第Ⅲ相試験（M15-555、M13-545、M14-465、M13-542、M13-549 試験）の結果を基に設定した。

これらのうち、5 つの国際共同第Ⅲ相試験において、本剤 15 mg（1 日 1 回）は頑健な有効性を示し、関節リウマチのさまざまな患者集団に対して、csDMARD との併用療法又は単独療法で関節リウマチの症状・徴候、身体機能、患者の生活の質並びに関節の構造的損傷の防止に対して高い有効性を示すことが確認された。本剤 30 mg（1 日 1 回）の有効性は本剤 15 mg（1 日 1 回）と概ね類似しており、本剤 15 mg（1 日 1 回）に比べて 30 mg（1 日 1 回）でのさらなる有効性のベネフィットは小さいと考えられた。安全性においては、本剤 30 mg（1 日 1 回）における有害事象の発現頻度は 15 mg（1 日 1 回）に比べて高くなった。

また、国内第Ⅱb/Ⅲ相試験を含む日本人関節リウマチ患者集団において、本剤 7.5 mg、15 mg 及び 30 mg（いずれも 1

日1回)はいずれも関節リウマチの症状・徴候、身体機能、患者の生活の質に対して有効性を示した。本剤15 mg及び30 mg(いずれも1日1回)の有効性は概ね同程度であり、有効性のより厳しい評価項目では本剤7.5 mgに比べて15 mg及び30 mg(いずれも1日1回)で高いことが確認された。また、関節の構造的損傷の防止に対してmTSSのベースラインからの変化量は本剤のいずれの用量においてもMTXに比べて小さく、15 mg及び30 mg(いずれも1日1回)ではMTXに対する統計学的有意差がみられた。安全性においては、本剤における有害事象の発現率は15 mg(1日1回)に比べて30 mg(1日1回)で高いことが確認された。本剤15 mg(1日1回)における有害事象の発現率は、肝障害、帯状疱疹及びCPK上昇を除き7.5 mg(1日1回)と概ね類似していた。肝障害、帯状疱疹及びCPK上昇の発現率は本剤7.5 mg(1日1回)に比べて15 mg(1日1回)で高くなったが、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象の発現は低く、それらの発現率に明らかな差はなかった。

以上より、日本人関節リウマチ患者に対して最適なベネフィット・リスクバランスを示す本剤の用法及び用量は15 mg(1日1回)と判断した。

一方、日本人関節リウマチ患者において、本剤7.5 mg(1日1回)は15 mg(1日1回)ほどではないものの、プラセボ群又はMTX群に比べて、関節リウマチの症状・徴候の改善及び関節の構造的損傷の防止を含め高い有効性を示した。さらに、安全性においては、帯状疱疹及びCPK上昇の発現率は用量に依存して高くなる傾向が認められた。以上を踏まえ、患者の状態や疾患活動性を考慮し、患者の状態に応じて7.5 mg(1日1回)も選択できることは適切と考えられたため、上述の用法及び用量を設定した。

＜乾癬性関節炎＞

用法及び用量は、2つの国際共同第Ⅲ相比較試験(M15-572、M15-554試験)の結果を基に設定した。

本剤の乾癬性関節炎の臨床開発プログラムの有効性データから、活動性乾癬性関節炎に対する本剤15 mgの単独療法及びcsDMARD等(csDMARD及びPDE4阻害薬)との併用療法の良好な有効性が示された。この良好な有効性は、関節の構造的損傷の進行抑制を含め、Outcome Measures in Rheumatology(OMERACT)によって定義された乾癬性関節炎の症状領域のすべてにわたり、更に乾癬性関節炎の治療目標と考えられる包括的な疾患コントロールにまで認められた。

日本人部分集団の症例数は限られているものの、有効性に関して、全体集団との間に大きな違いは認められなかった。本剤30 mg(1日1回)は、プラセボ対照期間である投与24週時までの評価において、特に厳格な乾癬性関節炎の疾患活動性の指標であるACR 50/70反応率、sIGA改善率、PASI 90/100反応率、MDAを達成した被験者の割合で、本剤15 mg(1日1回)と比較して有効性が高い傾向を示した。その傾向は、bDMARD-IRと比較してnon-bDMARD-IRで大きいものだった。一方で、投与56週時までの長期有効性データに基づくと、本剤30 mg(1日1回)で認められたこれらの有効性の増分(本剤15 mg(1日1回)との差)は、いずれも維持されず、本剤15 mg(1日1回)の有効性は投与56週時までに本剤30 mg(1日1回)と同程度となるか、近づく結果となった。よって、本剤30 mg(1日1回)で得られる更なる有効性のベネフィットは限られると考えられた。

安全性に関しては、本申請資料に提示したデータから、活動性乾癬性関節炎患者の治療において、本剤15 mg(1日1回)の安全性プロファイルは許容可能であり、リスクは管理可能であるというエビデンスを示している。全般的な安全性として、有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現割合は、長期投与に伴い本剤30 mg(1日1回)の方が本剤15 mg(1日1回)より高い結果となった。特定の重篤な感染症、日和見感染、帯状疱疹、貧血、好中球減少症、CPK増加及び薬物性肝障害に関しても、本剤15 mg(1日1回)に比べて本剤30 mg(1日1回)で高く、本剤30 mg(1日1回)でリスクの高い傾向が認められた。日本人部分集団においても、全体集団と同様に、本剤15 mg(1日1回)に比べて本剤30 mg(1日1回)でリスクの高い傾向が認められた。

以上の本剤15 mg及び30 mg(いずれも1日1回)におけるベネフィット・リスクプロファイルより、本剤の用法及び用量は15 mg(1日1回)と判断し、上述の用法及び用量を設定した。

＜X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎＞

用法及び用量は、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者を対象とした国際共同第Ⅲ相ランダム化プラセボ対照試験(M19-944試験 Study 2)を基に設定した。本試験には日本人のX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者が含まれていた。

M19-944試験のデータを用いた母集団薬物動態解析の結果、本剤15 mg 1日1回投与の薬物動態は、X線基準を満たさ

ない体軸性脊椎関節炎、bDMARD 未治療の強直性脊椎炎及び関節リウマチの母集団で類似していることが示され、予測モデルによる定常状態での平均血漿中濃度は、それぞれ 14.8 ng/mL、14.5 ng/mL 及び 15.1 ng/mL であった。加えて、ウパダシチニブの bDMARD 未治療の強直性脊椎炎及び関節リウマチの曝露－反応解析データより、ウパダシチニブの強直性脊椎炎及び関節リウマチに対する至適用量は 1 日 1 回 15 mg 投与であることが示されたこと、並びに、強直性脊椎炎及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎は、体軸性脊椎関節炎の同一の疾患区分に属していることから、ウパダシチニブの X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎に対する至適用量は 1 日 1 回 15 mg 投与であることが支持された。

投与 14 週時における本剤の ASAS 20 及び ASAS 40 反応率についての有効性に関する曝露－反応解析の結果、プラセボ群と比較して本剤 15 mg QD 投与群で高い反応率が示され、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者集団における 15 mg 投与群内において、本剤の血漿中曝露量増加に伴って反応率が上昇する傾向はみられなかった。

曝露－安全性解析の結果、本剤の曝露量増加により、感染症、重篤な感染症、帯状疱疹感染、肺炎、リンパ球減少症、好中球減少症、血小板数の変化、及びヘモグロビン値の減少が発現する可能性について、明確な傾向はみられなかった。これらの曝露－反応解析の結果は M16-098 試験（強直性脊椎炎患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験）での結果とも一致していた。

これらの解析結果から、本剤 15 mg QD 投与による曝露量が、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者の有効性を最大化し、良好な安全性プロファイルを示していることが示されたため、上述の用法及び用量を設定した。

＜強直性脊椎炎＞

用法及び用量は、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（M16-098 試験）の母集団薬物動態及び曝露－反応解析のデータを基に設定した。この試験には日本人強直性脊椎炎患者が含まれていた。

本試験のデータを用いた母集団薬物動態解析の結果、強直性脊椎炎患者での本剤 15 mg 1 日 1 回投与時の薬物動態は、モデルで推定した定常状態での平均血漿中濃度は 14.5 ng/mL であった。また、投与 14 週時の ASAS 20 反応率及び ASAS 40 反応率についての有効性の曝露－反応解析では、プラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意な治療効果が示されたものの、本剤群で本剤の血漿中曝露量の増加に伴い ASAS 20 反応率及び ASAS 40 反応率が高くなる傾向は認められなかった。これらの結果から、強直性脊椎炎患者において、本剤の 15 mg 1 日 1 回より高い用量で有効性が增加する可能性は低いことが示唆された。

安全性の曝露－反応解析の結果、投与 14 週時の重篤な感染症、あらゆる感染症、肺炎、帯状疱疹感染、血小板数の変化、リンパ球減少症（Grade 3 以上）、及び好中球減少症（Grade 3 以上）の発現率について、本剤の曝露量増加による統計学的に有意な増加傾向は認められなかった。本剤の曝露量増加により、ヘモグロビンのベースラインからのわずかな減少（1 g/dL 以上）が認められた患者の割合が増加したが、臨床的に更に意義のあるベースラインからの減少（2 g/dL 以上）が認められた患者はいなかった。

これらの解析結果から、本剤 15 mg 1 日 1 回投与時の曝露量において、強直性脊椎炎患者で最大の有効性及び良好な安全性プロファイルを示すことが明らかとなった。

また、bDMARD による治療で効果不十分又は不耐容の活動性強直性脊椎炎患者（日本人強直性脊椎炎患者を含む）を対象とした国際共同第Ⅲ相ランダム化プラセボ対照試験（M19-944 試験 Study 1）の患者集団は、M16-098 試験の対象集団と同一の疾患区分に属することから、本剤の強直性脊椎炎における用法及び用量として、上述の用法及び用量を設定した。

＜巨細胞性動脈炎＞

用法及び用量は、国際共同第Ⅲ相比較試験（M16-852 試験）の結果に基づき設定した。この試験には日本人巨細胞性動脈炎患者が含まれていた。

本剤 15 mg（1 日 1 回）投与は、関節リウマチ患者を対象とした第Ⅱ相試験（M13-537 試験及び M13-550 試験）、第Ⅲ相試験（M13-549 試験及び M13-542 試験）で得られた曝露－反応関係の結果に基づいて選択した。

本剤 15 mg（1 日 1 回）群では、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統計学的に有意に高かった。投与 52 週時までの副腎皮質ステロイド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。

日本人集団での主要評価項目の結果は、プラセボ群と比較し、本剤 15 mg（1 日 1 回）群で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。日本人集団での主な副次評価項目の結果は、全体集団と概ね同様の傾向を示した。

本剤 15 mg（1 日 1 回）群について、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に対して新たな重大な懸念は認められず、全体集団と概ね同様であった。

以上のことから、上述の用法及び用量を設定した。

＜アトピー性皮膚炎＞

用法及び用量は、国際共同第Ⅱb 相試験（M16-048 試験）及び 3 つの第Ⅲ相試験（M16-045、M16-047、M17-377 試験）の結果に基づき設定した。

本剤 15 mg 及び 30 mg（1 日 1 回）投与は、すべての評価項目においてプラセボと比較し統計学的に有意な有効性を示し、アトピー性皮膚炎の主要な症状である皮膚症状とかゆみでは敏速な改善を示した。本剤 30 mg（1 日 1 回）は、すべての有効性評価項目で 15 mg（1 日 1 回）よりも改善率が高く、皮膚症状とかゆみではより早期により高い治療目標を達成し得ることを示した。青少年集団及び日本人部分集団の有効性は、全体集団と一貫していた。

安全性に関しては、一部の有害事象は 30 mg（1 日 1 回）での発現率が 15 mg（1 日 1 回）より数値的に高かった一方で、関節リウマチ及び乾癬性関節炎の 15 mg（1 日 1 回）の臨床試験の結果と比較し新たな安全性シグナルは認められなかった。52 週までの長期安全性では、帯状疱疹の発現率では用量依存性が認められたものの、重篤な感染症、日和見感染、非黒色腫皮膚癌及び主要心血管事象の発現率では 15 mg（1 日 1 回）及び 30 mg（1 日 1 回）で大きな差はなかった。日本人部分集団の安全性は、全体集団と一貫していた。

以上のように、アトピー性皮膚炎のプログラムで本剤 30 mg（1 日 1 回）はすべての有効性評価項目で 15 mg（1 日 1 回）よりも高い改善効果を示した。一方、安全性に関して、重篤な有害事象や中止に至った有害事象の発現率に用量間で差は認められなかったが、全体的な有害事象や一部の特に注目すべき有害事象の発現率は、本剤 15 mg（1 日 1 回）と比較し 30 mg（1 日 1 回）で高かった。これらに加え、15 mg（1 日 1 回）でも臨床的意義のある有効性が認められたこと、またアトピー性皮膚炎の疾患特性上、治療時の重症度のみならず、患者の年齢や病変の慢性度、QoL の状況やそれまでの治療歴など、様々な要因を考慮した上で適切な治療を選択する必要があることを踏まえ本剤用量のリスクベネフィットバランスを考えた場合、個々の患者の状態に基づき、求められる治療ゴールを適切な時期で安全に達成し得る用量を選択することが望ましいことから、通常用量を 15 mg（1 日 1 回）とした上で、必要に応じて 30 mg（1 日 1 回）も選択できることが適切であると考えた。

12 歳以上 18 歳未満の青少年被験者の 15 mg（1 日 1 回）では、16 週又は 52 週までで、数例の重篤な感染症、ヘルペス性状湿疹、及び帯状疱疹が認められたが、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍、非黒色腫皮膚癌、主要心血管事象、静脈血栓塞栓症、腎障害、リンパ球減少症、活動性結核は認められなかった。したがって、青少年被験者の安全性プロファイルは成人被験者と一貫しており、かつ 15 mg（1 日 1 回）では他疾患を含めた十分な安全性データが集積されていることから、12 歳以上の小児患者に 15 mg（1 日 1 回）を投与することは適切であると考えた。

また、小児患者の体重に関して、第Ⅲ相試験では体重 40 kg 以上の青少年被験者のみ登録されており、40 kg 未満であった成人被験者は 2 名と極めて少数であったが、小児アトピー性皮膚炎患者（M16-049）及び若年性突発性関節炎患者（M15-340）を対象とした試験の小児被験者から得られた薬物動態に関する実測値及びモデル&シミュレーション解析の結果から、体重 30 kg 以上の小児患者における本剤の曝露量は、成人患者及び体重 40 kg 以上の小児患者と比べ同程度となると予測された。また、近年報告されている日本人の成長曲線では 98%以上の日本人青少年が体重 30 kg 以上に該当する。これらを踏まえ、小児アトピー性皮膚炎患者の用法及び用量に対する体重制限は 30 kg 以上とすることが妥当であると考えた。

12 歳以上かつ体重 30 kg 以上の小児患者への 15 mg（1 日 1 回）の承認後、M16-045 試験及び M16-047 試験は青少年サブ試験の結果を含めた投与 76 週時まで、M17-377 試験は投与 160 週時までの青少年での結果を検討した。すべての試験の青少年被験者集団では、副腎皮質ステロイド外用薬の併用有無に関わらず、疾患活動性に関する大部分の評価項目でウパダシニブ 30 mg（1 日 1 回）投与はウパダシニブ 15 mg（1 日 1 回）投与と比較してより高い有効性を示した。また、3 つの第Ⅲ相試験及び安全性の併合解析結果の青少年被験者集団において、本剤 30 mg（1 日 1 回）及び

15 mg（1 日 1 回）の忍容性は良好であり、本剤 15 mg（1 日 1 回）と比較して本剤 30 mg（1 日 1 回）では新たに臨床的に重要なリスクは示唆されなかった。本剤の既知の安全性プロファイル及びアトピー性皮膚炎の初回申請時のデータと比較して、青少年被験者集団での新たな安全性シグナルは認められず、また、身長及び成長に対する本剤の影響は認められなかった。中等症から重症かつ体重 30 kg 以上の小児アトピー性皮膚炎患者の治療として、本剤 30 mg（1 日 1 回）投与のベネフィット・リスクプロファイルは良好であった。

以上のことから、上述の用法及び用量を設定した。

＜潰瘍性大腸炎＞

用法及び用量は、国際共同第Ⅱb 相導入療法用量探索試験（M14-234 試験 Substudy 1）、2 つの国際共同第Ⅲ相導入療法試験（M14-234 試験 Substudy 2、M14-675 試験）及び国際共同第Ⅲ相維持療法試験（M14-234 試験 Substudy 3）の結果に基づき設定した。

日本人を含む第Ⅱb 相導入療法用量探索試験の結果に基づき、本剤 45 mg（1 日 1 回）を導入用量として選択した。第Ⅲ相導入療法試験では、投与 8 週時の臨床的寛解率が、プラセボと比較して本剤 45 mg（1 日 1 回）で統計学的に有意に高かった。また、投与 8 週時に臨床的改善を達成しなかった被験者に対して、本剤 45 mg（1 日 1 回）を投与 16 週時まで延長することの有用性が示された。本剤 45 mg（1 日 1 回）投与に、重大な新たな安全性上の懸念は認められなかった。導入療法における日本人部分集団での有効性は全体集団と同様であり、安全性も全体集団と概ね同様であった。日本人部分集団における安全性プロファイルは、これまで他の疾患で認められているものと同様であり、重大な新たな安全性上の懸念は認められなかった。

第Ⅲ相維持療法試験では、投与 52 週時の臨床的寛解率が、プラセボと比較して本剤 30 mg（1 日 1 回）及び 15 mg（1 日 1 回）で統計学的に有意に高かった。また、疾患の負荷が低い一部の患者での本剤 15 mg（1 日 1 回）がより適切である可能性が示唆された。本剤 30 mg（1 日 1 回）及び 15 mg（1 日 1 回）投与により、重大な新たな安全性上の懸念は認められなかった。維持療法における日本人部分集団での有効性は、全体集団と同様であった。日本人部分集団における安全性プロファイルは、これまで他の疾患で認められているものと同様であり、重大な新たな安全性上の懸念は認められなかった。

以上の結果を総合的に勘案し、上述の用法及び用量を設定した。

＜クローン病＞

用法及び用量は、海外第Ⅱ相試験（M13-740 試験）及び薬物動態及び曝露-反応解析及びシミュレーションの結果、2 つの国際共同第Ⅲ相導入療法試験（M14-431 試験、M14-433 試験）及び国際共同第Ⅲ相維持療法試験（M14-430 試験）の結果に基づき設定した。

海外第Ⅱ相試験の結果及び曝露-反応解析及びシミュレーションの結果に基づき、本剤 45 mg（1 日 1 回）を導入用量として選択した。第Ⅲ相導入療法試験では、投与 12 週時の SF/AP スコアに基づく臨床的寛解率及び投与 12 週時の内視鏡的改善率は、プラセボと比較して本剤 45 mg（1 日 1 回）で統計学的に有意に高かった。また、投与 12 週時に臨床的改善を達成しなかった被験者に対して、本剤 30 mg（1 日 1 回）をさらに 12 週間投与することの有効性が示された。本剤 45 mg（1 日 1 回）投与に、重大な新たな安全性上の懸念は認められなかった。導入療法における日本人部分集団での有効性は全体集団と同様であり、安全性も全体集団と概ね同様であった。日本人部分集団における安全性プロファイルは、これまで他の疾患で認められているものと同様であり、重大な新たな安全性上の懸念は認められなかった。

第Ⅲ相維持療法試験では、投与 52 週時の SF/AP スコアに基づく臨床的寛解率及び投与 52 週時の内視鏡的改善率は、プラセボと比較して本剤 30 mg（1 日 1 回）及び 15 mg（1 日 1 回）で統計学的に有意に高かった。本剤 30 mg（1 日 1 回）及び 15 mg（1 日 1 回）投与により、重大な新たな安全性上の懸念は認められなかった。維持療法における日本人部分集団での有効性は、全体集団と同様であった。日本人部分集団における安全性プロファイルは、これまで他の疾患で認められているものと同様であり、重大な新たな安全性上の懸念は認められなかった。

以上の結果を総合的に勘案し、上述の用法及び用量を設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

<効能共通>

7.1 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤と適応疾患の生物製剤、他の経口ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤、タクロリムス、シクロスポリン、アザチオプリン、ミゾリビン等のような免疫抑制剤（局所製剤以外）との併用はしないこと。本剤とこれらの薬剤との併用経験はない。[8.1 参照]

<乾癬性関節炎>

7.2 治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。本剤による治療反応は、通常、投与開始から 12 週以内に得られる。

<X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎>

7.3 治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。本剤による治療反応は、通常、投与開始から 16 週以内に得られる。

<アトピー性皮膚炎>

7.4 強い CYP3A4 阻害剤を継続的に投与中の患者には、本剤 15 mg を 1 日 1 回投与すること。[10.2、16.7.1 参照]

7.5 高度の腎機能障害患者には、本剤 15 mg を 1 日 1 回投与すること。[9.2、16.6.1 参照]

7.6 本剤による治療反応は、通常投与開始から 12 週までには得られる。12 週までに治療反応が得られない場合は、用量調節又は投与中止を考慮すること。

<潰瘍性大腸炎>

7.7 強い CYP3A4 阻害剤と併用する場合は、導入療法では本剤 30 mg を 1 日 1 回投与すること。維持療法では本剤 30 mg は投与しないこと。[10.2、16.7.1 参照]

7.8 高度の腎機能障害患者には、導入療法では本剤 30 mg を 1 日 1 回投与すること。維持療法では本剤 30 mg は投与しないこと。[9.2、16.6.1 参照]

7.9 本剤の導入療法の開始後 16 週時点で治療反応が得られない場合は、他の治療への切り替えを考慮すること。

<クローン病>

7.10 強い CYP3A4 阻害剤と併用する場合は、導入療法では本剤 30mg を 1 日 1 回投与すること。維持療法では本剤 30mg は投与しないこと。[10.2、16.7.1 参照]

7.11 高度の腎機能障害患者には、導入療法では本剤 30mg を 1 日 1 回投与すること。維持療法では本剤 30mg は投与しないこと。[9.2、16.6.1 参照]

7.12 導入療法後に本剤 30mg を 1 日 1 回投与し、本剤の投与開始 24 週後までに治療反応が得られない場合は、他の治療への切り替えを考慮すること。

(解説)

- 7.1 本剤と適応疾患の生物製剤、他の経口 JAK 阻害剤、全身性の免疫抑制剤との併用経験はなく、併用時の安全性及び有効性についてエビデンスが確立されていないことから設定した。
- 7.2 本剤長期投与時の安全性リスクや、本剤は「既存治療で効果不十分な乾癬性関節炎」の効能又は効果を有する経口治療薬となること等も踏まえ、効果不十分例への本剤の漫然とした投与がなされないよう、乾癬性関節炎に対して使用されている生物製剤と同様に、効果が期待できる目安時期や、効果不十分例に対する治療法変更の考慮等について、情報提供及び注意喚起するため設定した。
- 7.3 本剤が長期的に投与される可能性及び本剤の臨床試験成績を踏まえ、本剤に対する効果不十分例における治療計画の継続の再考及び本剤の効果が期待できる目安時期について、情報提供及び注意喚起するために、設定した。
- 7.4-7.5 強い CYP3A4 阻害剤を継続的に投与している患者又は高度の腎機能障害患者では本剤の曝露量が増加することから、適切な投与量を選択するよう設定した。
- 7.6 本剤の投与継続の判断時期及び判断基準を検討したところ、EASI 50 未達成例がその後 EASI 50 達成した割合は投与後 12 週時及び 16 週時の間で大きく変わらなかった。この結果より、治療反応は通常投与開始から 12 週までに

得られ、12 週までに治療反応が認められない患者に対し、用量調節又は投与中止を判断することが可能であると
考え設定した。

7.7-7.8 強い CYP3A4 阻害剤を投与している患者又は高度の腎機能障害患者では本剤の曝露量が増加することから、
適切な投与量を選択するよう設定した。

7.9 潰瘍性大腸炎を対象とした第Ⅲ相試験結果を踏まえ、導入療法の開始後 16 週時点で治療効果が得られない場合は、
無用な曝露を避ける必要があることから、適切な治療を選択するよう設定した。

7.10-11 強い CYP3A4 阻害剤を投与している患者又は高度の腎機能障害患者では本剤の曝露量が増加することから、
適切な投与量を選択するよう設定した。

7.12 クロウン病を対象とした第Ⅲ相試験結果を踏まえ、導入療法の開始後 24 週時点で治療効果が得られない場合は、
無用な曝露を避ける必要があることから、適切な治療を選択するよう設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

〈関節リウマチ〉

評価資料				
相	試験番号	対象	例数 ^a	試験デザイン及び目的
海外 I	M13-543 ^b	単回：日本人健康成人被験者	24 (24)	本剤 3、6 及び 24 mg を非絶食下、単回及び反復投与 したときの安全性、忍容性及び薬物動態を評価する 無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
		反復：日本人及び中国人健康 成人被験者	22 (11)	
	M15-878	健康成人被験者	42	本剤の市販用徐放錠と第Ⅲ相試験用徐放錠のバイオ アベイラビリティ比較及び高脂肪食の影響を評価す る無作為化、単回投与、クロスオーバー試験
	M19-952	健康成人被験者	50	食後条件下で、第Ⅲ相試験で用いられた本剤 15 mg 製剤に対する市販予定 15 mg 製剤のバイオアベイラ ビリティを評価する非盲検、2 投与期、2 シーケン ス、無作為化、クロスオーバー試験
国内 II b/III	M14-663 (SELECT-SUNRISE)	csDMARD で効果不十分で あった中等症から重症の日本 人活動性 RA 患者	197	本剤 7.5、15 及び 30 mg を csDMARD と併用投与した ときの有効性、安全性及び薬物動態を評価する無作 為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、用量反 応試験

評価資料				
相	試験番号	対象	例数 ^a	試験デザイン及び目的
国際共同 III	M15-555 (SELECT-MONO THERAPY)	MTX で効果不十分な中等症から重症の活動性 RA 患者（日本人を含む）	648 (65)	本剤 15 及び 30 mg を単剤投与したときの有効性及び安全性を MTX 単独療法との比較により評価する無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験
	M13-545 ^c (SELECT-EARLY)	MTX による治療経験がない中等症から重症の活動性 RA 患者（日本人を含む）	1002 (138)	本剤 7.5 ^c 、15 及び 30 mg を単剤投与したときの有効性、安全性を MTX 単独療法との比較により評価する無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験
海外 III	M14-465 (SELECT-COMPARE)	MTX で効果不十分な中等症から重症の活動性 RA 患者	1629	本剤 15 mg を MTX と併用投与したときの有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬（アダリムマブ）対照、並行群間比較試験
	M13-542 (SELECT-BEYOND)	bDMARD で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性 RA 患者	498	本剤 15 及び 30 mg を csDMARD と併用投与したときの有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
	M13-549 (SELECT-NEXT)	csDMARD で効果不十分であった中等症から重症の活動性 RA 患者	661	本剤 15 及び 30 mg を csDMARD と併用投与したときの有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
参考資料				
相	試験番号	対象	例数	試験デザイン及び目的
海外 I	M13-401 ^b Substudy 1	健康成人被験者	56	本剤 1～48 mg を単回漸増投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
	M13-845 ^b	健康成人被験者	53	本剤 3～24 mg を反復漸増投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
	M13-845 ^b	MTX 治療を受けている RA 患者	14	本剤 6～24 mg を反復経口投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態並びに薬物動態における MTX との相互作用を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
	M14-680	健康成人被験者	81	第Ⅲ相試験用徐放錠 15 mg 及び速放カプセル 12 mg を単回及び反復投与したときのバイオアベイラビリティ、安全性及び忍容性を評価する無作為化、非盲検試験
	M15-558	中国人健康成人被験者	36	本剤 15、30 及び 45 mg を反復投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
	M13-539	軽度又は中等度肝機能障害被験者	18	肝機能障害被験者における薬物動態及び安全性を健康成人被験者と比較する非盲検、単回投与試験
	M13-551	腎機能正常被験者及び軽度、中等度及び高度腎機能障害被験者	24	腎機能障害被験者における薬物動態及び安全性を健康成人被験者と比較する非盲検、単回投与試験
	M13-548	健康成人男性被験者	4	[¹⁴ C] ウパダシチニブ経口溶液を単回投与したときの吸収、分布、代謝及び排泄を評価する非盲検試験
	M13-540	健康成人被験者	12	本剤とリファンピシン併用投与時のウパダシチニブの薬物動態に及ぼすリファンピシンの影響を評価する非盲検、単回投与試験
	M13-401 ^b Substudy 2	健康成人被験者	12	本剤を単回投与したときの安全性及び薬物動態に対する食事の影響ならびにケトコナゾール併用投与の影響を評価する無作為化、非盲検試験
	M14-624	健康成人被験者	20	本剤反復併用投与による種々の CYP 基質の薬物動態に及ぼす影響を評価する非盲検試験

参考資料				
相	試験番号	対象	例数	試験デザイン及び目的
海外 I	M14-625	健康成人女性被験者	22	本剤反復併用投与によるエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの薬物動態に及ぼす影響を評価する非盲検試験
	M13-541	健康成人被験者	36	本剤単回併用投与によるロスバスタチン及びアトルバスタチンの薬物動態に及ぼす影響を評価する非盲検試験
	M17-221	健康成人被験者	22	本剤反復併用投与によるブプロピオンの薬物動態に及ぼす影響を評価する非盲検試験
	M13-547	健康成人被験者	33	2種の速放カプセルのバイオアベイラビリティ及び徐放錠のバイオアベイラビリティとの比較、並びに食事による影響を評価する無作為化、非盲検、単回投与試験
	M14-677	健康成人被験者	24	速放カプセルのバイオアベイラビリティ比較及び食事の影響を評価する無作為化、非盲検、単回投与試験
	M14-174	健康成人被験者	30	3種の徐放錠と速放カプセルのバイオアベイラビリティ比較及び徐放錠の薬物動態に対する食事の影響を評価する無作為化、非盲検、単回投与試験
	M14-678	健康成人被験者	12	徐放錠 7.5 mg 単回投与と速放カプセル 3 mg を 2 回投与のバイオアベイラビリティを比較する無作為化、非盲検試験
	M14-679	健康成人被験者	73	第Ⅲ相試験用徐放錠と 3 種のプロトタイプ徐放錠のバイオアベイラビリティ比較及び食事の影響を評価する無作為化、非盲検、単回投与試験
	M15-868	健康成人被験者	20	放出速度の異なる 4 種の徐放錠と速放カプセルのバイオアベイラビリティを比較する無作為化、非盲検、単回投与試験
	M16-094	健康成人被験者	24	45 mg 徐放錠 1 錠と 15 mg 及び 30 mg 徐放錠を投与した場合の、ウパダシニブ 45 mg におけるバイオアベイラビリティの比較、並びに 45 mg 錠投与における食事の影響を評価する無作為化、非盲検、単回投与試験
	M16-552	健康成人被験者	24	第Ⅲ相試験用徐放錠単回投与とウパダシニブ経口用液剤 2 回投与のバイオアベイラビリティを比較する無作為化、非盲検、単回投与試験
海外 II	M13-537 ^b	MTX で効果不十分な中等症から重症の活動性 RA 患者	300	本剤 3～24 mg を MTX と併用投与したときの有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
	M13-550 ^b	抗 TNF 薬で効果不十分な中等症から重症の活動性 RA 患者	276	本剤 3～18 mg を MTX と併用投与したときの有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験

a：組み入れ数、（）内は国際共同試験における日本人例数

b：ウパダシニブ速放カプセルによる試験

c：7.5 mg 投与は日本人のみ

RA：関節リウマチ、csDMARD：合成疾患修飾性抗リウマチ薬、MTX：メトトレキサート、bDMARD：生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬、TNF：腫瘍壊死因子

注 1) 国内で承認されている本剤の剤型及び規格：徐放錠（7.5 mg、15 mg、30 mg 及び 45 mg）

注 2) 国内で承認されている本剤の用法及び用量：通常、成人にはウパダシニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 7.5 mg を 1 日 1 回投与することができる。

＜乾癬性関節炎＞

評価資料				
相	試験番号	対象	例数 ^a	試験デザイン及び目的
国際共同Ⅲ	M15-572 (SELECT-PsA1)	csDMARD 等 (csDMARD 及び PDE4 阻害薬) で効果不十分又は不耐容の中等症から重症の活動性乾癬性関節炎患者	1705 (15)	本剤 15 mg 及び 30 mg を単剤投与したときの有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬 (アダリムマブ) 対照、並行群間比較試験
	M15-554 (SELECT-PsA2)	bDMARD で効果不十分又は不耐容の中等症から重症の活動性乾癬性関節炎患者	642 (39)	本剤 15 及び 30 mg を単剤投与したときの有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
参考資料				
相	試験番号	対象	例数	試験デザイン及び目的
海外Ⅰ	M20-017	健康成人被験者	80	本剤の高脂肪 / 高カロリー食摂取後及び絶食下における市販用徐放錠と第Ⅲ相試験用徐放錠のバイオアベイラビリティを評価する無作為化、非盲検、単回投与、クロスオーバー試験

a : 組み入れ数、() 内は国際共同試験における日本人例数

PsA : 乾癬性関節炎、csDMARD : 従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬、bDMARD : 生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬

注 1) 国内で承認されている本剤の用法及び用量 : 通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。

＜X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎＞

評価資料				
相	試験番号	対象	例数 ^a	試験デザイン及び目的
国際共同Ⅲ	M19-944 (SELECT-AXIS2) Study 2	2 種類以上の NSAID で効果不十分又は不耐容 (もしくは禁忌) であった活動性の X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者	313 (11)	本剤 15 mg を投与したときの安全性及び有効性を評価する多施設共同試験 ・二重盲検投与期 : 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験 ・非盲検継続投与期 : 非盲検、継続投与試験

a : 組み入れ数、() 内は国際共同試験における日本人例数

NSAID : 非ステロイド系抗炎症薬

＜強直性脊椎炎＞

評価資料				
相	試験番号	対象	例数 ^a	試験デザイン及び目的
国際共同Ⅱ/Ⅲ	M16-098 (SELECT-AXIS1)	2 種類以上の NSAID で効果不十分又は不耐容 (もしくは禁忌) で、bDMARD 使用経験のない活動性強直性脊椎炎患者	187 (13)	本剤 15 mg を投与したときの安全性及び有効性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
国際共同Ⅲ	M19-944 (SELECT-AXIS2) Study 1	bDMARD で効果不十分又は不耐容の活動性強直性脊椎炎患者	420 (12)	本剤 15 mg を投与したときの安全性及び有効性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験

a : 組み入れ数、() 内は国際共同試験における日本人例数

NSAID : 非ステロイド系抗炎症薬、bDMARD : 生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬

＜巨細胞性動脈炎＞

評価資料				
相	試験番号	対象	例数 ^a	試験デザイン及び目的
国際共同Ⅲ	M16-852 (SELECT-GCA)	ベースライン前 8 週間以内に活動性巨細胞性動脈炎（新規発症又は再発性）と診断された 50 歳以上の成人患者	428 (20)	本剤 7.5 mg 及び 15 mg 投与と 26 週間の副腎皮質ステロイド漸減併用投与したときの有効性、安全性及び忍容性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、比較試験

a：組み入れ数、（）内は国際共同試験における日本人例数

注 1）国内で承認されている本剤の用法及び用量：通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。

＜アトピー性皮膚炎＞

初回適応追加承認時（2021 年 8 月）

評価資料				
相	試験番号	対象	例数 ^a	試験デザイン及び目的
国際共同Ⅲ	M16-045 (Measure Up 1)	副腎皮質ステロイド外用薬若しくはカルシニューリン阻害外用薬で効果不十分であった、又は外用療法が医学的に推奨できない中等症から重症の成人及び青少年アトピー性皮膚炎患者	847 (45)	本剤 15 mg 及び 30 mg を単剤投与したときの有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
	M16-047 (AD Up)	副腎皮質ステロイド外用薬若しくはカルシニューリン阻害外用薬で効果不十分であった中等症から重症の成人及び青少年アトピー性皮膚炎患者	901 (51)	本剤 15 mg 及び 30 mg を副腎皮質ステロイド外用薬と併用したときの有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
国内Ⅲ	M17-377 (Rising Up)	副腎皮質ステロイド外用薬若しくはカルシニューリン阻害外用薬で効果不十分であった中等症から重症の成人及び青少年アトピー性皮膚炎患者	272	本剤 15 mg 及び 30 mg を副腎皮質ステロイド外用薬と併用したときの安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
国際共同Ⅱb	M16-048	副腎皮質ステロイド外用薬若しくはカルシニューリン阻害外用薬で効果不十分であった、又は外用療法が医学的に推奨できない中等症から重症の成人アトピー性皮膚炎患者	167 (10)	本剤 7.5 mg、15 mg 及び 30 mg を単剤投与したときの有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
参考資料				
相	試験番号	対象	例数	試験デザイン及び目的
海外Ⅰ	M20-017	健康成人被験者	80	本剤の高脂肪/高カロリー食摂取後及び絶食下における市販用徐放錠と第Ⅲ相試験用徐放錠のバイオアベイラビリティを評価する無作為化、非盲検、単回投与、クロスオーバー試験

a：組み入れ数、（）内は国際共同試験における日本人例数

注 1）国内で承認されている本剤の用法及び用量：通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 30 kg 以上の小児にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 30 mg を 1 日 1 回投与することができる。

青少年における用法及び用量追加承認時（2024 年 9 月）

評価資料				
相	試験番号	評価対象	例数 ^a	集計時点の投与週数
国際共同Ⅲ	M16-045	青少年被験者	179 (4)	投与 76 週時まで
	M16-047	青少年被験者	183	投与 76 週時まで
国内Ⅲ	M17-377	青少年及び成人被験者	272	投与 160 週時まで
安全性併合解析		・長期投与 4 試験併合解析データ（M16-045 試験、M16-047 試験、M17-377 試験及び M18-891 試験 ^b ） ・プラセボ対照 5 試験併合解析データ（M16-045 試験、M16-047 試験、M17-377 試験、M16-048 試験及び M18-891 試験）		

a：組み入れ数、（）内は国際共同試験における日本人例数

b：M18-891 試験は M16-045 試験と同様のデザインの海外第Ⅲ相試験。

注 1）各試験の試験デザイン及び目的については初回承認時の臨床データパッケージの同試験を参照。

〈潰瘍性大腸炎〉

評価資料				
相	試験番号	対象	例数 ^a	試験デザイン及び目的
国際共同Ⅱb	M14-234 Substudy1	従来の治療（免疫調節薬又は副腎皮質ステロイド）及び/又は生物学的製剤に対して効果不十分、効果減弱又は不耐容であった中等症から重症の活動性瘍性大腸炎患者	382 (45)	本剤 7.5、15、30 及び 45（15+30）mg の寛解導入療法における用量反応、有効性及び安全性を評価し、第Ⅲ相試験における導入用量を決定する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
国際共同Ⅲ	M14-234 Substudy2	従来の治療（経口アミノサリチル酸製剤、免疫調節薬又は副腎皮質ステロイド）及び/又は生物学的製剤に対して効果不十分、効果減弱又は不耐容であった中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者	474 (78)	本剤 45 mg の寛解導入療法における有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
	M14-675		522 (81)	
	M14-234 Substudy3	M14-234 試験 SS1、M14-234 試験 SS2 又は M14-675 試験を完了し、8 週間又は 16 週間の導入療法で臨床的改善を達成した被験者	1046 (166)	本剤 15 mg 及び 30 mg の寛解維持療法における有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
	M14-533	M14-234 試験 SS1 の導入療法期間終了時に効果不十分であった被験者、M14-234 試験 SS3 で効果減弱した被験者、M14-234 試験 SS3 を完了した被験者、M14-234 試験 SS 2 又は M14-675 試験で内視鏡検査が欠測となり M14-234 試験 SS 3 への移行の適格性判定のための Adapted Mayo スコアによる臨床的改善の評価ができなかった被験者	913 (119)	本剤の長期安全性及び有効性を評価する非盲検、長期継続投与試験
海外Ⅰ	M21-561	健康成人被験者	60	本剤の市販用徐放錠 15 mg 3 錠と第Ⅲ相試験用徐放錠 45 mg 1 錠のバイオアベイラビリティを比較評価する単回投与、非盲検、無作為化、4 期、4 シークエンス、クロスオーバー試験

参考資料				
相	試験番号	対象	例数 ^a	試験デザイン及び目的
海外 I	M19-376	健康成人被験者	68	第Ⅲ相試験用徐放錠 45 mg に対する市販予定徐放錠 45 mg のバイオアベイラビリティの比較、並びに市販予定徐放錠 45 mg における食事の影響を評価する単回投与、非盲検、無作為化、4 期、4 シークエンス、クロスオーバー試験
	M19-139	健康成人被験者	20	本剤を 45 mg の用量で反復投与したときの CYP 基質の薬物動態に及ぼす影響を評価する非盲検、2 期、単群、反復投与試験

a：組み入れ数、（）内は国際共同試験における日本人例数

注 1) 国内で承認されている本剤の剤型及び規格：徐放錠（7.5 mg、15 mg、30 mg 及び 45 mg）

注 2) 国内で承認されている本剤の用法及び用量：導入療法では、通常、成人にはウパダシニブとして 45 mg を 1 日 1 回 8 週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに 8 週間投与することができる。維持療法では、通常、成人にはウパダシニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 30 mg を 1 日 1 回投与することができる。

〈クローン病〉

評価資料				
相	試験番号	対象	例数 ^a	試験デザイン及び目的
海外 II	M13-740	免疫調節薬又は抗腫瘍壊死因子製剤に対して効果不十分又は不耐容である中等症から重症の活動性クローン病患者	220	ウパダシニブカプセル 3 mg 1 日 2 回群、6 mg 1 日 2 回群、12 mg 1 日 2 回群の導入療法における有効性、安全性及び薬物動態を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
国際 共同 III	M14-431 (U-EXCEED)	生物学的製剤に対して効果不十分又は不耐容である中等症から重症の活動性クローン病患者	624 (43)	本剤 45 mg 及び 30 mg の導入療法における有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
	M14-433 (U-EXCEL)	既存治療（経口局所作用型ステロイド、全身性副腎皮質ステロイド、免疫調節剤）及び/又は生物学的製剤に対して効果不十分又は不耐容である中等症から重症の活動性クローン病患者	526 (23)	本剤 45 mg 及び 30 mg の導入療法における有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
	M14-430 (U-ENDURE)	M14-431 試験又は M14-433 試験を完了したクローン病患者	901 (40)	本剤の長期安全性及び有効性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照維持療法及び長期継続投与試験
海外 I	M21-561	健康成人被験者	60	市販予定のウパダシニブ 15 mg 製剤 3 錠と第Ⅲ相試験で使用したウパダシニブ 45 mg 製剤 1 錠とのバイオアベイラビリティを、高脂肪/高カロリー食摂取後及び絶食時の両条件下で比較して評価する単回投与、非盲検、無作為化、4 期、4 シークエンス、クロスオーバー試験

参考資料				
相	試験番号	対象	例数 ^a	試験デザイン及び目的
海外 I	M19-376	健康成人被験者	68	市販予定製剤 45 mg と第Ⅲ相試験で使用された製剤 45 mg のバイオアベイラビリティを、高脂肪/高カロリー食摂取後及び絶食時の両条件下で比較評価する単回投与、非盲検、無作為化、4 期、4 シークエンス、クロスオーバー試験
	M19-139	健康成人被験者	20	本剤 45 mg の反復投与が CYP 基質の薬物動態に及ぼす影響を評価する非盲検、2 期、単群、反復投与試験

a：組み入れ数、（）内は国際共同試験における日本人例数

注 1) 国内で承認されている本剤の剤型及び規格：徐放錠（7.5 mg、15 mg、30 mg 及び 45 mg）

注 2) 国内で承認されている本剤の用法及び用量：導入療法では、通常、成人にはウパダシニブとして 45 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与する。維持療法では、通常、成人にはウパダシニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 30 mg を 1 日 1 回投与することができる。

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

① M13-543 試験：第 I 相無作為化単回及び反復投与試験¹¹⁾

日本人健康成人被験者 24 例を対象とし、ウパダシニブ速放カプセル* 3、6 及び 24 mg を順次増量して単回投与した。各投与群は 8 例とし、3：1 の割合でウパダシニブ速放カプセル群又はプラセボ群に無作為に割付した。さらに、日本人及び中国人健康成人被験者各 11 例を 8：3 の割合でウパダシニブ速放カプセル群又はプラセボ群に無作為に割付し、ウパダシニブ 18 mg あるいはプラセボを 1 日 2 回 14 日間反復投与した。

24 mg を単回投与した被験者 6 例中 4 例（67%）、プラセボを投与した被験者 6 例中 2 例（33%）で、ウイルス感染の有害事象が報告された。18 mg を 1 日 2 回投与した日本人被験者 8 例中 6 例（75%）及び中国人被験者 7 例中 4 例（57%）でみられた発現頻度の高い有害事象は、上気道感染（7/15 例：47%）であった。プラセボ群全体では 6 例中 1 例（16.7%）に上気道感染が発現した。1 例が上気道感染の有害事象により試験を中止した。

本試験中、死亡又はその他の重篤な有害事象は報告されず、臨床的に意義があると判断されたバイタルサイン、心電図又は臨床検査値は認められなかった。

*：本邦で承認されている本剤の剤型及び規格は 7.5 mg、15 mg、30 mg 及び 45 mg 徐放錠である。

② M15-558 試験：第 I 相反復投与試験（外国人データ）¹²⁾

中国人健康成人被験者 36 例を対象とし、非絶食条件下でウパダシニブ徐放錠 15 mg、30 mg 又は 45 mg を 1 日 1 回反復投与した。各投与群 12 例とし、3：1 の割合でウパダシニブ又はプラセボ群に無作為に割り付けた。

評価した 15～45 mg 徐放錠反復投与の忍容性は良好であった。試験期間中に臨床的に意義があると判断されたバイタルサイン及び臨床検査値は認められなかった。報告された有害事象に特定のパターンは認められず、新たな安全性の問題は認められなかった。

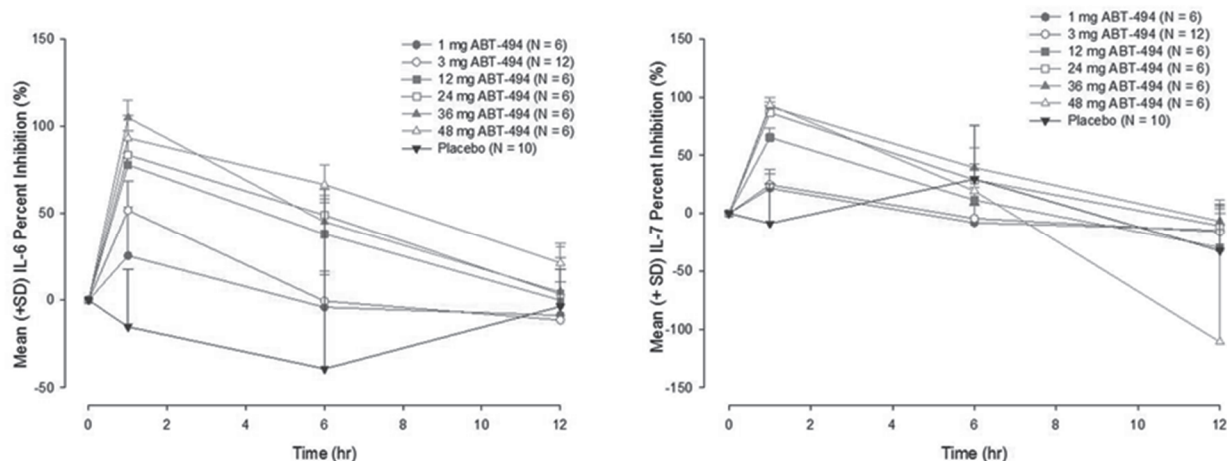
注意：本邦で承認されている本剤の効能又は効果、用法及び用量については「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」、「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

2) 薬力学試験（外国人データ）¹³⁾

ウパダシニブのサイトカインシグナル伝達のバイオマーカーに及ぼす影響について、ウパダシニブ速放カプセル* による健康成人被験者を対象とした第 I 相単回投与試験（M13-401 試験、Substudy 1）において検討した。JAK 活性のマーカーとしてはインターロイキン（IL）-6 誘導性転写シグナル変換活性化因子（STAT）3 リン酸化（JAK1 活性マーカー）及び IL-7 誘導性 STAT5 リン酸化（JAK1/3 活性のマーカー）を用い、*ex vivo* 刺激試験により評価を行った。

*：本邦で承認されている本剤の剤型及び規格は 7.5 mg、15 mg、30 mg 及び 45 mg 徐放錠である。

ウパダシニブ 1～48 mg を単回投与したとき、IL-6 誘導性 STAT3 リン酸化及び IL-7 誘導性 STAT5 リン酸化を用量依存的に阻害し、投与後 1 時間で最大の阻害作用がみられた。



ウパダシチニブを単回投与したときの IL-6 誘導性 STAT3 リン酸化及び IL-7 誘導性 STAT5 リン酸化のベースラインに対する阻害率 (%平均値+標準偏差)

3) QT/QTc 評価試験^{13)、14)}

ウパダシチニブの QT 間隔延長リスクと催不整脈作用の可能性を評価するため、外国人健康成人被験者を対象とした無作為化第 I 相単回投与試験 (M13-401 試験) 及び反復投与試験 (M13-845 試験) において、血漿中ウパダシチニブ濃度及び 3 回連続測定した QT 評価に基づき、線形混合効果曝露-反応解析を実施した。ウパダシチニブ速放カプセル*1~48 mg を単回投与及び 3~24 mg を反復投与した結果、血漿中ウパダシチニブ濃度増加に伴い QRS 及び PR 間隔が変化する傾向は認められず、Fridericia 式により心拍数で補正した QT 間隔 (QTcF) と PR 間隔との間に相関性は認められなかった。第 I 相単回及び反復投与試験における QTcF のベースラインからの変化 (Δ QTcF) と血漿中ウパダシチニブ濃度との傾きの推定値は $-0.004 \text{ ms}/(\text{ng/mL})$ で ($P=0.57$ 、片側 95%信頼上限: $0.008 \text{ ms}/[\text{ng/mL}]$)、血漿中ウパダシチニブ濃度と Δ QTcF に有意な相関は認められなかった。

当該試験で観察されたウパダシチニブ最高血漿中濃度で予測した Δ QTcF のプラセボ投与との差の両側 90%信頼区間 (CI) の上限は 10 ms 未満 (3.33 ms) であり、このときの最高血漿中濃度 (442 ng/mL) は、関節リウマチを対象とした承認用量 (7.5 mg 及び 15 mg を 1 日 1 回投与) で推定した定常状態における平均 C_{max} (41 ng/mL) の 10.7 倍であった。

*: 本邦で承認されている本剤の剤型及び規格は 7.5 mg、15 mg、30 mg 及び 45 mg 徐放錠である。

<参考>

関節リウマチ患者におけるウパダシチニブの QT/QTc 間隔に対する影響については、第 II 相試験及び第 III 相試験ですべての被験者について、スクリーニング時及び試験期間中 48 週ごとに安静時 12 誘導心電図検査を実施した。QT/QTc 間隔に対する影響を評価するために、すべての有害事象を対象として、MedDRA 標準検索式「トルサード ドポアント/QT 延長」SMQ (広域) を用いて検索した結果、日本人ウパダシチニブ併合解析集団 (長期、M14-663 試験、M13-545 試験、M15-555 試験) では、ウパダシチニブ 30 mg 併合群の 1 名 (0.5 件/100 人年) に QT 延長が認められた。

注意: 本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

(3) 用量反応探索試験

〈関節リウマチ〉

1) M13-537 試験：海外第Ⅱ相試験（外国人データ）^{15)、16)}

試験概要

目 的	MTX 単独療法で効果不十分な活動性関節リウマチ患者に一定用量の MTX 及びウパダシチニブを併用投与したときの安全性及び有効性の評価
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対 象	一定用量 MTX を投与中で、MTX 単独療法で効果不十分な中等症から重症の活動性関節リウマチ患者
主な選択基準	以下の基準を満たす 18 歳以上の患者 ・ 1987 年米国リウマチ学会（ACR）分類基準又は 2010 年 ACR/欧州リウマチ学会による分類基準（ACR/EULAR2010）に基づき、関節リウマチの診断を受けてから 3 ヶ月以上経過している患者 ・ 以下の疾患活動性基準に定義される活動性関節リウマチを有する患者 ・ スクリーニング及びベースライン来院時に 68 関節に基づく圧痛関節数が 6 ヶ所以上 ・ スクリーニング及びベースライン来院時に 66 関節に基づく腫脹関節数が 6 ヶ所以上 ・ スクリーニング時に高感度 C-反応性蛋白（hsCRP）が基準値上限（ULN）超、又は ・ リウマトイド因子と抗環状シトルリン化ペプチドの両方が陽性 ・ MTX の経口又は非経口療法を 3 ヶ月以上受けており、ベースラインの 4 週間以上前から 7.5～25 mg/週の一定用量である患者 ・ 慢性関節リウマチに対して生物学的製剤による治療歴がない患者 ・ 慢性関節リウマチとは異なる原因による急性炎症性関節疾患の既往歴及び悪性腫瘍（リンパ腫及び白血病を含む）の既往歴がない患者 ・ スクリーニング時の血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、推定糸球体濾過率（eGFR）、総白血球数、好中球数（絶対値）、血小板数、リンパ球数（絶対値）及びヘモグロビンの検査値が除外基準に該当しない患者 等
試験方法	試験に組み入れた被験者をウパダシチニブ速放カプセル* 3 mg、6 mg、12 mg、18 mg（いずれも 1 日 2 回：BID）群若しくは 24 mg（1 日 1 回：QD）群、又はプラセボ群のいずれかに 1：1：1：1：1：1 の割合で無作為割付し、それぞれ 12 週間経口投与した（投与 12 週時来院の前日の夕方に最後の治験薬を服用）。患者はそれぞれの一定用量 MTX の投与（週 1 回）を継続した。 試験期間：最長 30 日のスクリーニング期間、12 週間の投与期間及び 30 日の追跡調査来院投与 12 週時を完了した被験者は、非盲検継続投与試験（M13-538 試験）に移行し、ウパダシチニブの非盲検投与を受けることを可能とした。 *：本邦で承認されている本剤の剤型及び規格は 7.5 mg、15 mg、30 mg 及び 45 mg 徐放錠である。
有効性の 主要評価項目	投与 12 週時の ACR 20%改善基準を達成した被験者*の割合（ACR 20 反応率） *：ACR レスポンダー：圧痛関節数と腫脹関節数の両方がベースラインから 20%以上減少（改善）及び ACR コアセット評価項目の残り 5 項目（患者による疼痛度評価、患者による疾患活動性の全般的評価 [PtGA]、医師による疾患活動性の全般的評価 [PhGA]、hsCRP 及び健康評価質問票－障害指数 [HAQ-DI]）のうち 3 項目以上でベースラインから 20%以上減少（改善）の達成
有効性の 副次的評価項目	・ 投与 12 週時の ACR 50 及び ACR 70 反応率 ・ 投与 12 週時の DAS 28（CRP）及び CDAI に基づく LDA 達成率：28 関節に基づく疾患活動性スコア（DAS 28）（C-反応性蛋白 [CRP]）基準 3.2 未満（<3.2）及び Clinical disease activity index（CDAI）基準 10 以下（≤10）に基づく LDA 低疾患活動性（LDA）を達成した被験者の割合 ・ 投与 12 週時に DAS28（CRP）<2.6 及び CDAI≤2.8 に基づく CR 達成率 等

統計手法	<u>解析対象集団</u> 無作為割付され、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を有効性の解析対象集団とした（修正 intent-to-treat [mITT] 集団：実際に投与された治験薬を問わない）。治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を安全性解析対象集団とした（無作為割付された投与群に関わらず、実際に投与された治験薬に基づく）。 <u>欠測値の取り扱い</u> ・主要解析には最終観測値による欠測値補完法（LOCF）を用いた。 ・感度解析として、早期中止以降をノンレスポnderとするノンレスポnderインプテーション（NRI）、混合補完法又は非補完（OC）を用いた。 <u>主要評価項目の主解析</u> 投与 12 週時の ACR 20 反応率について点推定値及び 95%信頼区間（CI）を用いて投与群別に要約し、各ウパダシチニブ群とプラセボ群との比較にはカイ二乗検定又は Fisher の正確検定、ロジスティック回帰モデルを用いた。投与群間の反応率の差に対して点推定値及び両側 95%CI を算出し、各比較に対して未調整 P 値を示した。ウパダシチニブの用量反応性は、ACR 20 反応率により用量反応モデルを用い Multiple Comparison Procedures and Dose-Response Modeling Methodology（MCP-Mod）で解析した。有意水準は両側 0.05 とした。 <u>副次解析</u> 投与 12 週時の ACR 50/70 反応率、投与 12 週時の DAS 28（CRP）又は CDAI に基づく LDA 又は CR を達成した被験者数及びその割合を、点推定値及び 95%CI を用いて投与群別に要約し、カイ二乗検定又は Fisher の正確検定を用いて、各ウパダシチニブ群とプラセボ群を比較した。
安全性評価項目	有害事象、身体検査、バイタルサイン及び臨床検査
薬物動態評価項目	血漿中ウパダシチニブ濃度

【結 果】

全体で 300 例が無作為割付され（ウパダシチニブ 3 mg 群、6 mg 群、12 mg 群、18 mg 群、24 mg 群及びプラセボ群に各 50 例）、ウパダシチニブ 24 mg 群の 1 例を除くすべての被験者が治験薬の投与を受けた。人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性は投与群間でおおむね均衡していた。投与を受けた 299 例のうちウパダシチニブ群 228 例（3 mg 群 49 例、6 mg 群 44 例、12 mg 群 47 例、18 mg 群 43 例、24 mg 群 45 例）及びプラセボ群 45 例が試験を完了した。全体で 27 例（ウパダシチニブ 3 mg 群 1 例、6 mg 群 6 例、12 mg 群 3 例、18 mg 群 7 例、24 mg 群 5 例及びプラセボ群 5 例）が投与を中止し、主な中止理由は同意撤回 13 例、有害事象 10 例であった。

有 効 性

<主要評価項目>

投与 12 週時の ACR 20 反応率は、6 mg 以上のウパダシチニブ群でプラセボ群に対する統計学的有意差が認められた（ $P \leq 0.05$ ）。

投与 12 週時の ACR 20 反応率（mITT、LOCF）

	プラセボ	3 mg	6 mg	12 mg	18 mg	24 mg
評価例数	46	48	49	49	47	49
レスポnder（反応率%）	23 (50.0)	31 (64.6)	36 (73.5)	40 (81.6)	36 (76.6)	40 (81.6)
P 値	—	n.s.	0.018	0.001	0.008	0.001

n.s.：統計学的有意差なし（ $P > 0.05$ ）

P 値はカイ二乗検定又は Fisher の正確検定（セルの 20%以上で期待度数が 5 未満の場合）により算定した。

<副次的評価項目>

投与 12 週時の ACR 50/70 反応率（ウパダシチニブ 12 mg BID 群の ACR 70 反応率を除く）及び投与 12 週時の DAS 28（CRP） < 3.2 又は CDAI ≤ 10 に基づく LDA 達成率（ウパダシチニブ 24 mg QD 群の CDAI に基づく LDA を達成した被験者の割合を除く）は、いずれも各ウパダシチニブ群でプラセボ群に対する統計学的有意差が認められた（ $P \leq 0.05$ ）。投与 12 週時の DAS 28（CRP） < 2.6 に基づく CR 達成率は、ウパダシチニブ 24 mg QD 群を除く各ウパダシチニブ群でプラセボ群に対する統計学的有意差が認められた（ $P \leq 0.05$ ）が、CDAI ≤ 2.8 に基づく CR 達成率は、いずれのウパダシチニブ群でもプラセボ群に対する統計学的有意差は認められなかった。

投与 12 週時の ACR 50/70 反応率並びに LDA 又は CR を達成した被験者の割合 (mITT、LOCF)

評価項目	プラセボ	3 mg	6 mg	12 mg	18 mg	24 mg
ACR 50						
評価例数	46	48	49	50	47	48
レスポnder (反応率%)	9 (19.6)	19 (39.6)	24 (49.0)	25 (50.0)	21 (44.7)	21 (43.8)
P 値	—	0.034	0.003	0.002	0.010	0.012
ACR 70						
評価例数	46	47	49	50	47	48
レスポnder (反応率%)	3 (6.5)	11 (23.4)	15 (30.6)	8 (16.0)	13 (27.7)	12 (25.0)
P 値	—	0.023	0.003	n.s.	0.007	0.014
LDA (DAS 28 [CRP] <3.2) 達成率						
評価例数	47	49	49	50	49	49
レスポnder (達成率%)	10 (21.3)	24 (49.0)	28 (57.1)	23 (46.0)	25 (51.0)	21 (42.9)
P 値	—	0.005	<0.001	0.010	0.002	0.024
LDA (CDAI ≤10) 達成率						
評価例数	47	49	49	50	49	49
レスポnder (達成率%)	10 (21.3)	20 (40.8)	20 (40.8)	20 (40.0)	24 (49.0)	18 (36.7)
P 値	—	0.039	0.039	0.046	0.005	n.s.
CR (DAS 28 [CRP] <2.6) 達成率						
評価例数	47	49	49	50	49	49
レスポnder (達成率%)	7 (14.9)	18 (36.7)	19 (38.8)	17 (34.0)	21 (42.9)	11 (22.4)
P 値	—	0.015	0.008	0.029	0.003	n.s.
CR (CDAI ≤2.8) 達成率						
評価例数	47	49	49	50	49	49
レスポnder (達成率%)	2 (4.3)	6 (12.2)	7 (14.3)	3 (6.0)	7 (14.3)	3 (6.1)
P 値	—	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

n.s. : 統計学的有意差なし (P>0.05)

P 値はカイ二乗検定又は Fisher の正確検定 (セルの 20%以上で期待度数が 5 未満の場合) により算定した。

安全性

無作為割付された全 300 例 (各群 50 例) において、ウパダシチニブ 24 mg 群の 1 例を除く 299 例 (ウパダシチニブ群 249 例、プラセボ群 50 例) が 1 回以上投与を受けた (安全性解析対象集団)。

ウパダシチニブ群全体で 45.8% (114/249 例) 及びプラセボ群 26.0% (13/50 例) で有害事象が認められ、各ウパダシチニブ群の有害事象の発現割合は、3 mg 群 40.0% (20/50 例)、6 mg 群 46.0% (23/50 例)、12 mg 群 58.0% (29/50 例)、18 mg 群 50.0% (25/50 例) 及び 24 mg 群 34.7% (17/49 例) であった。治験薬との因果関係「関連あり」と判断された有害事象 (副作用) は、ウパダシチニブ群全体 17.7% (44/249 例) 及びプラセボ群 12.0% (6/50 例) に認められ、各ウパダシチニブ群の副作用発現割合は、3 mg 群 10.0% (5/50 例)、6 mg 群 12.0% (6/50 例)、12 mg 群 34.0% (17/50 例)、18 mg 群 22.0% (11/50 例) 及び 24 mg 群 10.2% (5/49 例) であった。ウパダシチニブ群全体でみられた主な副作用 (いずれかの投与群で発現割合 5%以上) は、頭痛 2.4% (6/249 例)、血中クレアチンホスホキナーゼ (CPK) 増加 2.0% (5/249 例) 及び白血球減少症 1.6% (4/249 例) であった。最も副作用発現割合の高かった投与群は 12 mg 群で、頭痛、血中 CPK 増加及び白血球減少症の発現割合はそれぞれ 6.0% (各 3 例) であった。

重篤な有害事象はウパダシチニブ群全体で3.2% (8/249例) に発現し、3 mg 群及びプラセボ群では重篤な有害事象の報告はなかった。各ウパダシチニブ群の重篤な有害事象は、6 mg 群 4.0% (2/50例；肺の悪性新生物及び骨壊死各1例)、12 mg 群 2.0% (1/50例；肺炎)、18 mg 群 6.0% (3/50例；卵巣嚢胞、発熱及び坐骨神経痛各1例) 及び24 mg 群 4.1% (2/49例；失神及び頭部損傷の1例2件、前腕骨折1例) に発現し、肺炎及び発熱は投与中止、卵巣嚢胞は投与を中断した。12 mg 群の肺炎1例及び24 mg 群の失神1例は重篤な副作用と判定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、ウパダシチニブ群全体 3.6% (9/249例) 及びプラセボ群 2.0% (1/50例) で、各ウパダシチニブ群では3 mg 群、6 mg 群及び12 mg 群で各 2.0% (1/50例)、18 mg 群 10.0% (5/50例)、24 mg 群 2.0% (1/49例) であった。各投与群で認められ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3 mg 群で頭痛、6 mg 群で気分動揺、12 mg 群で肺炎 (重篤な有害事象)、24 mg 群で腹痛、プラセボ群で消化不良で、このうち、気分動揺を除くすべての有害事象が副作用と判断された。18 mg 群で認められた5例は、発熱 (重篤な有害事象)、高ビリルビン血症、ヘモグロビン減少、白血球数減少 (各1例)、好中球数減少及び白血球数減少 (1例2件) で、このうち、発熱を除くすべての有害事象が副作用と判断された。

いずれの投与群でも死亡に至った有害事象の報告はなかった。

薬物動態

投与後12時間以内の血漿中ウパダシチニブ濃度の平均値の範囲は、3 mg 群で5～18.3 ng/mL、6 mg 群で8.6～33.7 ng/mL、12 mg 群で18.6～67.8 ng/mL、18 mg 群で23.5～74.1 ng/mL であった。24 mg 群の投与後24時間以内の血漿中ウパダシチニブ濃度の平均値の範囲は7.58～99.4 ng/mL であった。intensive pharmacokinetic cohort に参加した被験者では、投与1日目及び投与8週時の朝の投与後1、2及び3時間に追加検体を採取したが、投与1日目及び投与8週時のウパダシチニブの C_{max} の平均値はそれぞれ3 mg 群で30.6 ng/mL 及び23.7 ng/mL、6 mg 群で46.6 ng/mL 及び54.1 ng/mL、12 mg 群で112 ng/mL 及び105 ng/mL、18 mg 群で139 ng/mL 及び135 ng/mL、並びに24 mg 群で201 ng/mL 及び172 ng/mL であった。

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

2) M13-550 試験：海外第Ⅱ相試験 (外国人データ) ^{17)、18)}

試験概要

目 的	抗TNF薬 (生物学的製剤) で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性関節リウマチ患者にMTX 及びウパダシチニブを併用投与したときの安全性及び有効性の評価
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対 象	抗TNF薬 (生物学的製剤) で効果不十分又は不耐容で、一定量のMTX を投与中の中等症から重症の活動性関節リウマチ患者
主な選択基準	以下の基準を満たす18歳以上の患者 ・1987年ACR分類基準又はACR/EULAR 2010に基づき、関節リウマチの診断を受けてから3ヵ月以上経過している患者 ・以下の疾患活動性基準に定義される活動性関節リウマチを有する患者 ・スクリーニング及びベースライン来院時に68関節に基づく圧痛関節数が6ヵ所以上 ・スクリーニング及びベースライン来院時に66関節に基づく腫脹関節数が6ヵ所以上 ・スクリーニング時にhsCRPがULN超又は ・リウマトイド因子と抗環状シトルリン化ペプチドの両方が陽性 ・MTXの経口又は非経口療法を3ヵ月以上受けており、ベースラインの4週間以上前から7.5～25 mg/週の一定用量である患者 ・1種類以上の抗TNF薬 (生物学的製剤) による治療を3ヵ月以上受けたが、効果不十分又は不耐容で治療不成功であった患者 ・関節リウマチとは異なる原因による急性炎症性関節疾患の既往歴及び悪性腫瘍 (リンパ腫及び白血病を含む) の既往歴がない患者 ・スクリーニング時の血清ALT、AST、eGFR、総白血球数、好中球数 (絶対値)、血小板数、リンパ球数 (絶対値) 及びヘモグロビンの検査値が除外基準に該当しない患者等

試験方法	試験に組み入れた被験者をウパダシチニブ速放カプセル* 3 mg、6 mg、12 mg、18 mg 又はプラセボ群のいずれかに 1 : 1 : 1 : 1 : 1 の割合で無作為割付し、いずれも BID で 12 週間経口投与した。被験者はそれぞれの一定用量 MTX の投与（週 1 回）を継続した。 試験期間：最長 30 日のスクリーニング期間、12 週間の投与期間及び 30 日の追跡調査来院投与 12 週時を完了した被験者は、非盲検継続投与試験（M13-538 試験）に移行し、ウパダシチニブの非盲検投与を受けることを可能とした。 *：本邦で承認されている本剤の剤型及び規格は 7.5 mg、15 mg、30 mg 及び 45 mg 徐放錠である。
有効性の 主要評価項目	投与 12 週時の ACR 20 反応率
有効性の 副次的評価項目	・投与 12 週時の ACR 50 及び ACR70 反応率 ・投与 12 週時の DAS 28（CRP）2.6 以上 3.2 未満に基づく LDA 達成率 ・投与 12 週時の DAS 28（CRP）2.6 未満に基づく CR 達成率 等
統計手法	<u>解析対象集団</u> 無作為割付され、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を有効性の解析対象集団とした（mITT 集団：実際に投与された治験薬を問わない）。治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を安全性解析対象集団とした（無作為割付された投与群に関わらず実際に投与された治験薬に基づく）。 <u>欠測値の取り扱い</u> ・主要解析には LOCF を用いた。 ・感度解析として、NRI、混合補定法又は OC を用いた。 <u>主要評価項目の主解析</u> 投与 12 週時の ACR 20 反応率について点推定値及び 95%CI を用いて投与群別に要約し、各ウパダシチニブ群とプラセボ群の比較にはカイ二乗検定又は Fisher の正確検定、ロジスティック回帰モデルを用いた。投与群間の反応率の差に対して点推定値及び両側 95%CI を算出し、各比較に対して未調整 P 値を示した。ウパダシチニブの用量反応性は、ACR 20 反応率により、用量反応モデルを用い MCP-Mod で解析した。有意水準は両側 0.05 とした。 <u>副次解析</u> 投与 12 週時の ACR 50/70 反応率、投与 12 週時の DAS 28（CRP）又は CDAI に基づく LDA 又は CR を達成した被験者数及びその割合を、点推定値及び 95%CI を用いて投与群別に要約し、カイ二乗検定又は Fisher の正確検定を用いて、各ウパダシチニブ群とプラセボ群を比較した。
安全性評価項目	有害事象、身体検査、バイタルサイン及び臨床検査
薬物動態評価項目	血漿中ウパダシチニブ濃度

【結 果】

全体で 276 例が無作為割付され（ウパダシチニブ 3 mg 群、6 mg 群、12 mg 群、18 mg 群に各 55 例及びプラセボ群に 56 例）、すべての被験者が治験薬の投与を受けた（mITT）。投与を受けた全ウパダシチニブ群 220 例中 198 例（3 mg 群 51 例、6 mg 群 46 例、12 mg 群 51 例、18 mg 群 50 例）及びプラセボ群 45 例が試験を完了した。全体で 33 例（3 mg 群 4 例、6 mg 群 9 例、12 mg 群 4 例、18 mg 群 5 例及びプラセボ群 11 例）が投与を中止し、主な中止理由は有害事象 12 例、同意撤回 8 例、追跡不能 5 例であった。

有効性

<主要評価項目>

投与 12 週時の ACR 20 反応率は、ウパダシチニブのいずれの投与群でもプラセボ群に対する統計学的有意差が認められた ($P \leq 0.05$)。

投与 12 週時の ACR 20 反応率 (mITT、LOCF)

	プラセボ	3 mg	6 mg	12 mg	18 mg
評価例数	54	54	52	55	55
レスポンド率 (反応率%)	19 (35.2)	30 (55.6)	33 (63.5)	40 (72.7)	39 (70.9)
P 値	—	0.033	0.004	<0.001	<0.001

P 値はカイ二乗検定又は Fisher の正確検定 (セルの 20% 以上で期待度数が 5 未満の場合) により算定した。

<副次的評価項目>

投与 12 週時の ACR 50/70 反応率はウパダシチニブ 6 mg 以上の投与群でプラセボ群に対する統計学的有意差が認められた ($P \leq 0.05$)。また、投与 12 週時の DAS 28 (CRP) LDA 又は CR を達成した被験者の割合は、ウパダシチニブ 12 mg 群及び 18 mg 群でプラセボ群に対する統計学的有意差が認められた ($P \leq 0.05$)。

投与 12 週時の ACR 50/70 反応率並びに LDA 又は CR を達成した被験者の割合 (mITT、LOCF)

評価項目	プラセボ	3 mg	6 mg	12 mg	18 mg
ACR 50					
評価例数	53	54	52	55	55
レスポンド率 (反応率%)	9 (17.0)	13 (24.1)	20 (38.5)	24 (43.6)	22 (40.0)
P 値	—	n.s.	0.014	0.003	0.008
ACR 70					
評価例数	55	54	52	55	55
レスポンド率 (反応率%)	2 (3.6)	7 (13.0)	14 (26.9)	12 (21.8)	12 (21.8)
P 値	—	n.s.	<0.001	0.004	0.004
LDA (DAS 28 [CRP] <3.2)					
評価例数	55	54	53	55	55
レスポンド率 (達成率%)	14 (25.5)	18 (33.3)	20 (37.7)	29 (52.7)	25 (45.5)
P 値	—	n.s.	n.s.	0.003	0.028
CR (DAS 28 [CRP] <2.6)					
評価例数	55	54	53	55	55
レスポンド率 (達成率%)	7 (12.7)	13 (24.1)	14 (26.4)	18 (32.7)	17 (30.9)
P 値	—	n.s.	n.s.	0.012	0.021

n.s.: 統計学的有意差なし ($P > 0.05$)

P 値はカイ二乗検定又は Fisher の正確検定 (セルの 20% 以上で期待度数が 5 未満の場合) により算定した。

安全性

無作為割付された 276 例 (ウパダシチニブ 3 mg 群、6 mg 群、12 mg 群、18 mg 群に各 55 例及びプラセボ群に 56 例) すべての被験者が 1 回以上投与を受けた (安全性解析対象集団)。

ウパダシチニブ群全体で 60.5% (133/220 例) 及びプラセボ群 44.6% (25/56 例) で有害事象が認められ、各ウパダシチニブ群の有害事象の発現割合は、3 mg 群 47.3% (26/55 例)、6 mg 群 56.4% (31/55 例)、12 mg 群 67.3% (37/55 例) 及び 18 mg 群 70.9% (39/55 例) であった。副作用は、ウパダシチニブ群全体 27.7% (61/220 例) 及びプラセボ群 12.5% (7/56 例) に認められ、各ウパダシチニブ群では 3 mg 群 16.4% (9/55 例)、6 mg 群 21.8% (12/55 例)、12 mg 群 32.7% (18/55 例) 及び 18 mg 群 40.0% (22/55 例) であった。ウパダシチニブ群全体でみられた主な副作用 (いずれかの投与群で発現割合 5% 以上) は、悪心 3.6% (8/220 例)、尿路感染 2.3% (5/220 例)、血中 CPK 増加及び白血球

減少症 1.8% (各 4/220 例) であった。最も副作用発現割合の高かった投与群は 18 mg 群で、血中 CPK 増加及び尿路感染がそれぞれ 7.3% (各 4 例) であった。

重篤な有害事象はウパダシチニブ群全体で 2.3% (5/220 例) 及びプラセボ群 1.8% (1/56 例) に発現し、12 mg 群では重篤な有害事象の報告はなかった。各ウパダシチニブ群では 3 mg 群及び 6 mg 群で 3.6% (各 2/55 例)、18 mg 群で 1.8% (1/55 例; 急性呼吸不全) に発現し、3 mg 群では肺塞栓症及び肺炎各 1 例 1 件、6 mg 群ではそれぞれ 1 例に各 2 件の重篤な有害事象 (1 例に良性前立腺肥大症及び一過性脳虚血発作、1 例に深部静脈血栓症及び肺塞栓症) が報告され、ウパダシチニブ群の肺炎発現例は投与を中断し、ウパダシチニブ群の深部静脈血栓症及び肺塞栓症発現例、プラセボ群の気管支拡張症発現例は投与を中止した。6 mg 群の 1 例に発現した深部静脈血栓症及び肺塞栓症は重篤な副作用と判定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象はウパダシチニブ群全体の 4.5% (10/220 例) 及びプラセボ群の 3.6% (2/56 例) に認められ、各ウパダシチニブ群では 6 mg 群 10.9% (6/55 例)、12 mg 群及び 18 mg 群 3.6% (各 2/55 例) で、3 mg 群では投与中止に至った有害事象の報告はなかった。ウパダシチニブ 6 mg 群 6 例に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、ダニ皮膚炎、関節リウマチ、口内炎が各 1 例、深部静脈血栓症及び肺塞栓症 1 例、頭痛、不安及び食欲障害 1 例、緊張性頭痛及び悪心が 1 例で、このうちダニ皮膚炎及び関節リウマチを除くすべての有害事象が副作用と判断された。ウパダシチニブ 12 mg 群 2 例に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、上気道感染及び白血球減少症が各 1 例、18 mg 群では胃腸炎及びヘモグロビン減少が各 1 例であった。

いずれの投与群でも死亡に至った有害事象の報告はなかった。

薬物動態

投与後 12 時間以内の血漿中ウパダシチニブ濃度の平均値の範囲は、3 mg 群で 4.48~19.5 ng/mL、6 mg 群で 9.44~30.6 ng/mL、12 mg 群で 13.7~72.6 ng/mL、18 mg 群で 25.5~103 ng/mL であった。intensive pharmacokinetic cohort に参加した被験者では投与 1 日目及び投与 8 週時の朝の投与後 1、2 及び 3 時間に追加検体を採取し、投与 1 日目及び投与 8 週時のウパダシチニブの C_{max} 平均値はそれぞれ 3 mg 群で 23.4 ng/mL 及び 25.6 ng/mL、6 mg 群で 41.9 ng/mL 及び 46.5 ng/mL、12 mg 群で 99.0 ng/mL 及び 87.3 ng/mL、18 mg 群で 148 ng/mL 及び 137 ng/mL であった。

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

〈アトピー性皮膚炎〉

3) M16-048 試験：国際共同第 II b 相試験^{19)、20)}

試験概要

目 的	中等症から重症の成人アトピー性皮膚炎患者に一定用量の本剤を単独投与したときの安全性、有効性及び用量反応性の評価
試験デザイン	国際共同 (本邦を含む 8 ヶ国)、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対 象	副腎皮質ステロイド外用薬若しくはカルシニューリン阻害外用薬で効果不十分であった、又は外用療法が医学的に推奨できない中等症から重症の成人アトピー性皮膚炎患者
主な組入れ基準	以下の基準を満たす 18 歳以上 75 歳以下の患者 ・慢性アトピー性皮膚炎の診断 (Hanifin & Rajka の基準に基づく) を受けてから 1 年以上経過した患者 ・ベースライン時に EASI スコア 16 以上の患者 ・ベースライン時に BSA 10% 以上の患者 ・ベースライン時に IGA スコア 3 以上の患者 ・副腎皮質ステロイド外用薬若しくはカルシニューリン阻害外用薬で効果不十分、又は外用療法が医学的に推奨できない患者 ・ベースライン前の少なくとも 7 日間、無添加、無刺激のエモリエント剤を 1 日 2 回使用している患者 主な除外基準 ・JAK 阻害薬の使用経験がある ・ベースライン前の 10 日以内に副腎皮質ステロイド外用薬、カルシニューリン阻害外用

	薬、処方された保湿剤又はセラミド、ヒアルロン酸、尿素若しくはフィラグリンを添加された保湿剤による治療を受けている ・デュピルマブの使用経験がある ・ベースライン前の 4 週間以内にアトピー性皮膚炎に対する全身療法（副腎皮質ステロイド、MTX、シクロスポリン、アザチオプリン、ホスホジエステラーゼ 4 型阻害剤及びミコフェノール酸モフェチルなど）を受けている ・スクリーニング期間中に、以下の臨床検査値を認めた：血清 AST 及び ALT が ULN の 2 倍超、eGFR が 40 mL/min/1.73 m² 未満（4 変数を用いた Modification of Diet in Renal Disease 簡易式に基づく）、総白血球数が 2500/μL 未満、好中球数（絶対値）が 1500/μL 未満、血小板数が 100000/μL 未満、リンパ球数（絶対値）が 800/μL 未満、及びヘモグロビン量が 10 g/dL 未満
試験方法	第 1 ペリオド（二重盲検試験期間）では、プラセボ群、本剤 7.5 mg 群、15 mg 群、及び 30 mg 群（いずれも 1 日 1 回投与）にそれぞれ 1 : 1 : 1 : 1 の割合で無作為割付し、16 週間投与した。 主要評価項目（投与 16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率）では、プラセボ群、本剤 7.5 mg 群、15 mg 群、及び 30 mg 群での用量反応関係を確認することとした。 投与 16 週時に第 2 ペリオド（延長試験期間）へ移行し、第 1 ペリオドでプラセボ群に割り付けられた被験者をプラセボ群又は本剤 30 mg 群（いずれも 1 日 1 回投与）に、本剤 7.5 mg 群、15 mg 群及び 30 mg 群に割付けられた被験者をプラセボ群又は本剤の同用量群（いずれも 1 日 1 回投与）に、それぞれ 1:1 の割合で再度無作為割付し、72 週間投与した。
有効性の 主要評価項目	・投与 16 週時の EASI スコアのベースライン（投与 1 日目）からの変化率（%）
有効性の 副次的評価項目	・投与 16 週時における EASI 75 達成率 等
統計手法	<u>解析対象集団</u> ITT は無作為化されたすべての被験者とした。第 1 ペリオドでは、投与 1 日に無作為化されたすべての被験者とした。第 2 ペリオドでは、第 2 ペリオドの登録時に再度無作為化されたすべての被験者とした。 <u>欠測値の取り扱い</u> ITT を対象とした有効性の解析では、欠測データの補完は、以下の手法を用いて実施した。 ・NRI : NRI 解析では、特定の来院日に欠測値がある被験者をノンレスポnderに分類した。試験を中止した被験者では、中止以降はノンレスポnderとみなした。NRI によるアプローチは、2 値変数に対する主な解析法とした。 ・LOCF : LOCF では、前回来院時に実施済みの評価結果を利用して、以後の来院時の欠測データを補完した。ベースライン以降の値のみ適用された。連続変数に対する主な解析法であり、カテゴリー変数に対する二次的な解析法とした。 ・OC : OC 解析では、評価が欠測したデータの補完は行わないこととした。したがって、予定来院時に評価されなかった被験者は、その来院の OC 解析から除外した。OC 解析は、連続変数に対する二次的な解析法とした。 ・MI : MI 解析では、適切なランダム変数のもとに欠測データを複数回補完し、複数回補完した見かけの完成したデータセットを作成した。解析結果は複数回補完したデータセットの集合とし、単一補完法の欠点を補った。MI によるアプローチは、主要評価項目、投与 16 週時の IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合、並びに投与 16 週時に EASI 75 を達成した被験者の割合に対する感度分析法とした。 第 2 ペリオドにおいて本剤 30 mg 又は副腎皮質ステロイド外用剤によるレスキュー投与を受けた被験者、並びに第 1 ペリオドにおいて EASI スコアの悪化のために治験薬を中止した被験者の有効性パラメータは、レスキュー投与実施時点から補完した。カテゴリー変数には NRI を、連続変数には LOCF を用いた。 <u>主要評価項目の主解析</u> 主要評価項目に関し、本剤とプラセボを、Multiple comparison-modeling approach (MCP-Mod) 法を用いて比較した。適切なモデル及びモデルに含まれるベースラインの特性に関する項を用いて、有効性の主要評価項目を解析した。被験者数が少数となる可能性があるため、施設の効果はこのモデルに含めないこととした。 MCP-Mod 法を用いて、投与 16 週時の主要評価項目について本剤の 3 つの投与群及びプラセボ群における用量反応関係を評価した。本治験の解析に使用する MCP-Mod 法は、MCP と

	Mod の 2 つの主な段階で構成された。MCP 段階は、検討した用量範囲での効果の確認、すなわち、本治験で検討した臨床評価項目及び被験者集団での統計学的に有意な用量反応性のシグナル検出を主な目的とした。Mod 段階では、用量反応関数の回帰曲線を、信頼帯と共にグラフに示した。有意水準は両側 0.05 とした。
安全性評価項目	有害事象、身体検査、臨床検査、心電図及びバイタルサイン

【結 果】

第 1 ピリオドでは、全体で 167 例が無作為割り付けされ（本剤 7.5 mg 群 42 例、15 mg 群 42 例、30 mg 群 42 例、プラセボ群 41 例）、このうち 166 例（7.5 mg 群 42 例、15 mg 群 42 例、30 mg 群 42 例、プラセボ群 40 例）が治験薬の投与を受けた。治験薬の投与を中止した被験者は 40 例（7.5 mg 群 11 例、15 mg 群 5 例、30 mg 群 4 例、プラセボ群 20 例）であり、主な中止理由は効果不十分であった。

第 2 ピリオドでは、126 例が再度無作為割り付けされ（7.5 mg 群 31 例、15 mg 群 37 例、30 mg 群 38 例、プラセボ群 20 例）すべての被験者が治験薬の投与を受けた。治験薬の投与を中止した被験者は 41 例（7.5 mg / 7.5 mg 群 5 例、7.5 mg / プラセボ群 6 例、15 mg / 15 mg 群 6 例、15 mg / プラセボ群 5 例、30 mg / 30 mg 群 5 例、30 mg / プラセボ群 7 例、プラセボ/30 mg 群 5 例、プラセボ/プラセボ群 2 例）であり、主な中止理由は効果不十分であった。

有 効 性

<主要評価項目>

投与 16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率（％）は、プラセボ群と比較して本剤 7.5 mg 群、15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く、用量相関性が認められた。

投与 16 週時における EASI スコアの平均変化率（第 1 ピリオドの ITT 集団）

	評価例数	平均変化率	プラセボ群との差	
			差 (95%CI)	P 値
プラセボ	39	-23.0%	—	—
本剤 7.5 mg	42	-39.4%	-16.4% (-31.4, -1.4)	0.032
本剤 15 mg	42	-61.7%	-38.7% (-53.7, -23.6)	<0.001
本剤 30 mg	42	-74.4%	-51.4% (-66.5, -36.3)	<0.001

MCP-Mod 法を用いて解析した。

安 全 性

投与 16 週時（第 1 ピリオド）

無作為割り付けされた 166 例（本剤 7.5 mg 群 42 例、15 mg 群 42 例、30 mg 群 42 例、プラセボ群 40 例）が 1 回以上投与を受けた（安全性解析対象集団）。投与 16 週時までの有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況を下表に示す。発現割合が高かった 2 例以上の副作用は、本剤 7.5 mg 群では上気道感染 9.5%（4 例）、並びに下痢、悪心、毛包炎、インフルエンザ及び頭痛各 4.8%（2 例）、15 mg 群では好中球減少症、単純ヘルペス、膿疱性皮疹、上気道感染、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び頭痛各 4.8%（2 例）、30 mg 群では湿疹 11.9%（5 例）、悪心 7.1%（3 例）、並びに好中球減少症、膿疱疹、上気道感染及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加各 4.8%（2 例）、プラセボ群では下痢及び血尿が各 5.0%（2 例）であった。

投与 16 週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	プラセボ群	本剤 7.5 mg 群	本剤 15 mg 群	本剤 30 mg 群
有害事象	62.5% (25/40)	73.8% (31/42)	76.2% (32/42)	78.6% (33/42)
副作用	27.5% (11/40)	40.5% (17/42)	35.7% (15/42)	57.1% (24/42)
重篤な有害事象	2.5% (1/40)	4.8% (2/42)	2.4% (1/42)	0
投与中止に至った有害事象	7.5% (3/40)	9.5% (4/42)	4.8% (2/42)	9.5% (4/42)

発現割合が5%以上であった有害事象は、7.5 mg 群では上気道感染 16.7% (7 例)、アトピー性皮膚炎 14.3% (6 例)、
ざ瘡 9.5% (4 例)、並びに頭痛、悪心、インフルエンザ及び口腔咽頭痛各 7.1% (3 例)、15 mg 群では上気道感染
11.9% (5 例)、上咽頭炎 9.5% (4 例)、並びに血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び頭痛各 7.1% (3 例)、30 mg 群
ではざ瘡 14.3% (6 例)、上気道感染 11.9% (5 例)、アトピー性皮膚炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び頭
痛各 9.5% (4 例)、並びに上咽頭炎及び悪心各 7.1% (3 例)、プラセボ群では上気道感染 10.0% (4 例)、並びにアト
ピー性皮膚炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、下痢、接触皮膚炎、靱帯捻挫、血尿及び蛋白尿各 5.0% (2 例)
であった。重篤な有害事象は 7.5 mg 群 2 例 (1 例に皮膚感染及びアトピー性皮膚炎各 1 件、歯冠周囲炎 1 例)、15 mg
群 1 例 (虫垂炎)、30 mg 群 0 例、及びプラセボ群 1 例 (心房細動) であった。治験薬の投与中止に至った有害事象
は、7.5 mg 群 4 例 5 件 (アトピー性皮膚炎 4 件、皮膚感染 1 件)、15 mg 群 2 例 (アトピー性皮膚炎、斑状丘疹状皮膚
各 1 例)、30 mg 群 4 例 5 件 (アトピー性皮膚炎 2 件、膿疱疹、顔面浮腫、疼痛各 1 件)、プラセボ群 3 例 (低ナトリ
ウム血症、生殖器病変、アトピー性皮膚炎各 1 例) であった。いずれの投与群でも死亡に至った有害事象の報告はな
かった。

投与 16 週時終了後から投与 88 週時まで (第 2 ペリオド)

有害事象の発現割合は、プラセボ群に再び無作為化された被験者では、本剤 7.5 mg/プラセボ群 6.7% (1/15 例)、
15 mg/プラセボ群 31.6% (6/19 例)、30 mg/プラセボ群 42.1% (8/19 例) 及びプラセボ/プラセボ群 20.0% (2/10 例)、
本剤投与群に再び無作為化された被験者では 7.5 mg/7.5 mg 群 25.0% (4/16 例)、15 mg/15 mg 群 44.4% (8/18 例)、
30 mg/30 mg 群 57.9% (11/19 例) 及びプラセボ/30 mg 群 80.0% (8/10 名) であった。レスキュー治療前に発現した重
篤な有害事象はプラセボ/30 mg 群のみに報告され、発現割合は 20.0% (2/10 例) であった。その他の群での報告はな
かった。死亡に至った有害事象は、プラセボ/30 mg 群の 1 例で報告され、治験薬の投与中止後 (投与中止後 4.5 ヶ
月) の死亡であった。

全期間 (投与 88 週 [最終評価] 時まで)

有害事象の発現割合は、本剤 7.5 mg 群 78.6% (33/42 例) 15 mg 群 78.6% (33/42 例) 及び 30 mg 群 77.2% (88/114 例)
であった。重篤な有害事象の発現割合は、7.5 mg 群 2 例 3 件 (1 例にアトピー性皮膚炎、皮膚感染各 1 件、歯冠周囲
炎 1 例)、15 mg 群 1 例 (虫垂炎)、30 mg 群 7 例 (1 例に心膜炎、食道瘻、敗血症各 1 件、心肺停止、変形性関節症、
肩回旋筋腱板症候群、皮膚有棘細胞癌、尿管結石症、肺塞栓症各 1 例) であった。治験薬の投与中止に至った有害事
象の発現割合は、7.5 mg 群 4 例 5 件 (皮膚感染 1 件、アトピー性皮膚炎 4 件)、15 mg 群 2 例 (アトピー性皮膚炎、斑
状丘疹状皮膚各 1 例) 及び 30 mg 群 10 例 13 件 (アトピー性皮膚炎 3 件、心膜炎、食道瘻、顔面浮腫、末梢性浮腫、
疼痛、膿疱疹、敗血症、ヘモグロビン減少、菌状息肉症、勃起不全各 1 件) であった。死亡に至った有害事象は、第
2 ペリオドへ移行し、30 mg の投与を受けた被験者 1 例 (プラセボ/30 mg 群) が、本剤投与開始の 194 日後、通常的心
臓アブレーション処置の合併症に続発して、食道瘻、敗血症及び心膜炎を発現した。治験薬は投与中止となり、被験
者は 4.5 ヶ月後に死亡し、食道瘻、敗血症及び心膜炎が死因として報告された。残り 1 名の被験者 (30 mg/プラセボ
群で第 2 ペリオドに 30 mg 投与によるレスキュー治療を受けた) は、第 2 ペリオドでのレスキュー治療への切替えか
ら約 7 ヶ月経過後に心肺停止を発現し、本剤の最終投与から 2 日後に自宅で死亡した。治験責任 (担当) 医師は、こ
れらの事象と治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

いずれかの投与群で発現件数が 5 件以上であった有害事象のうち、各投与群で発現率が 5 件/100 人年以上であった有
害事象は、7.5 mg 群ではアトピー性皮膚炎 (59.2 件/100 人年)、上気道感染 (46.1 件/100 人年)、ざ瘡 (39.5 件/100 人
年)、皮膚感染 (26.3 件/100 人年)、上咽頭炎、悪心及び頭痛 (各 19.7 件/100 人年)、毛包炎、尿路感染及び下痢 (各
13.2 件/100 人年)、並びに膿疱疹 (6.6 件/100 人年)、15 mg 群では上気道感染 (33.8 件/100 人年)、上咽頭炎 (29.0 件
/100 人年)、アトピー性皮膚炎及び下痢 (各 24.2 件/100 人年)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び頭痛 (各 14.5
件/100 人年)、並びにざ瘡、毛包炎、尿路感染及び単純ヘルペス (各 9.7 件/100 人年)、30 mg 群では上気道感染 (36.0
件/100 人年)、アトピー性皮膚炎 (19.2 件/100 人年)、上咽頭炎 (12.3 件/100 人年)、ざ瘡 (10.7 件/100 人年)、帯状疱
疹 (7.7 件/100 人年)、悪心、毛包炎、膿疱疹、皮膚感染、尿路感染及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (各 6.1
件/100 人年)、並びに単純ヘルペス及び頭痛 (各 5.4 件/100 人年) であった。

100 人年あたりの重篤な有害事象は、7.5 mg 群 19.7 件/100 人年、15 mg 群 4.8 件/100 人年、及び 30 mg 群 6.9 件/100 人年であった。

100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象は、7.5 mg 群 32.9 件/100 人年、15 mg 群 9.7 件/100 人年及び 30 mg 群 10.0 件/100 人年であった。全本剤投与群で 2 件以上発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、アトピー性皮膚炎（7.5 mg 群 26.3 件/100 人年、15 mg 群 4.8 件/100 人年及び 30 mg 群 2.3 件/100 人年）であった。

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

＜潰瘍性大腸炎＞

4) M14-234 (U-ACHIEVE) 試験 Substudy 1：国際共同第Ⅱb 相試験²¹⁾

試験概要

目 的	中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象として、8 週間の導入療法において異なる用量の本剤を経口投与したときの用量反応、有効性及び安全性の評価
試験デザイン	国際共同（本邦を含む 28 カ国）、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
対 象	従来の治療（免疫調節薬又は副腎皮質ステロイド）及び/又は生物学的製剤に対して効果不十分、効果減弱又は不耐容であった中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者
主な組入れ基準	主な選択基準 以下の基準を満たす 18 歳以上 75 歳以下の男女 ・ベースラインの 90 日以上前に潰瘍性大腸炎と診断され、スクリーニング期間中に全大腸内視鏡検査で診断が確認されると共に、現在の感染症、上皮異形成及び/又は悪性腫瘍が除外されている患者 ・Adapted Mayo スコア 5-9、かつ内視鏡サブスコア 2-3（中央判定による評価）の活動性潰瘍性大腸炎を有し、副腎皮質ステロイド、免疫調節薬及び/又は生物学的製剤のいずれかひとつ以上に対しあて効果不十分、効果減弱又は不耐容である患者 ・健康状態にその他の問題がない患者 主な除外基準 ・クローン病と診断されている患者 ・劇症の大腸炎及び/又は中毒性巨大結腸症と診断されている患者 ・病変が直腸のみに限局している患者 ・結腸全摘術若しくは結腸亜全摘術、回腸瘻、Kock パウチ又は回腸ストマ造設の既往がある患者、又は腸管の手術を予定している患者 ・指定された期間内に静注副腎皮質ステロイド、免疫調節薬等の治験実施計画書に規定された併用禁止薬を投与された患者
試験方法	試験に組み入れた主要被験者を本剤 7.5 mg 群、15 mg 群、30 mg 群及び 45（15+30）mg 群（いずれも 1 日 1 回）又はプラセボ群（1 日 1 回）のいずれかに 1：1：1：1：1 の割合で無作為割付し、それぞれ 8 週間経口投与した。また、生物学的製剤の前治療歴（あり又はなし）、ベースラインでの副腎皮質ステロイドの使用（あり又はなし）及びベースラインでの Adapted Mayo スコア（7 以下又は 7 超）を因子として層別化した。 解析期間中、追加被験者を 30 mg 群及び 45 mg 群（いずれも 1 日 1 回）に無作為割付した（解析期間中に試験への組入れが中断することを回避するため）。
有効性の 主要評価項目	投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率 [Adapted Mayo スコアが 2 以下で、排便回数サブスコア（SFS）が 1 以下、直腸出血サブスコア（RBS）が 0、かつ内視鏡サブスコアが 1 以下]
有効性の 副次評価項目	以下の副次評価項目 等 1. 投与 8 週時の内視鏡的改善率（内視鏡サブスコア 0 又は 1） 2. 投与 8 週時の Full Mayo スコアによる臨床的寛解率（Full Mayo スコアが 2 以下で、かついずれのサブスコアも 1 を超えない） 3. 投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率（Adapted Mayo スコアのベースラインからの減少が 2 以上かつ 30%以上、更に RBS の減少が 1 以上又は RBS が 1 以下） 4. 投与 2 週時の部分的 Mayo スコアによる臨床的改善率（内視鏡サブスコアを除いた Mayo スコアで、部分的 Mayo スコアのベースラインからの減少が 2 以上かつ 30%以上、更に

	RBS の減少が 1 以上又は RBS が 1 以下) 5. 投与 8 週時の Full Mayo スコアのベースラインからの変化量 6. 投与 8 週時の内視鏡的寛解率 (内視鏡サブスコア 0) 7. 投与 8 週時の組織学的改善率 (Geboes スコアがベースラインから減少) 疾患活動性の評価には、下記の Mayo スコアを用いた。 • Full Mayo スコア：排便回数サブスコア (SFS)、直腸出血サブスコア (RBS)、physician's global assessment (PGA) サブスコア及び内視鏡サブスコアの合計 (各サブスコアの範囲は 0 から 3、Full Mayo スコアの範囲は 0 から 12) • Adapted Mayo スコア：SFS、RBS 及び内視鏡サブスコアの合計 (0-9) • 部分的 Adapted Mayo スコア：SFS、RBS の合計 (0-6) • 部分的 Mayo スコア：SFS、RBS 及び PGA サブスコアの合計 (0-9)
統計手法	<u>解析対象集団</u> 有効性の主要解析では、ITT1A 集団 (主要被験者：用量設定解析時に M14-234 試験 SS1 でランダム化し、治験薬を 1 回以上投与した被験者) を対象とした。安全性解析では、SA1A 集団 [SS1 でランダム化し、治験薬を 1 回以上投与した被験者 (主要被験者)] 及び SA1B 集団 [SS1 に追加で組み入れ、治験薬を 1 回以上投与した被験者 (追加被験者)] を対象とした。 <u>欠測値の取扱い</u> 有効性解析で用いた欠測データの取扱い手法を以下に示す。 • ノンレスポンスインピュテーション (NRI)：NRI は、2 値変数の評価項目に用いた。2 値変数の評価項目は、「達成」又は「未達成」の他に、試験中止等の理由により欠測となる場合がある。欠測となった場合は、「未達成」として取り扱った。 • 欠測データを直前の評価又は測定値で補完する手法 (LOCF)：LOCF は、以下の規則に従い、すべての評価項目 (カテゴリー変数及び連続変数) に用いた。 • ベースライン後の欠測データの補完には、ベースライン値及びベースライン前の値を用いない。 • 投与 1 日目で以降の欠測データの補完には、投与 1 日目で以降かつ欠測データより前の最終評価又は測定値を用いる。ベースライン後に欠測ではない評価又は測定値が存在しない場合、LOCF 値は欠測となる。 • ハイブリッド多重補完法 (HMI)：HMI は、主要評価項目の臨床的寛解率の解析に用いた。投与 8 週時以前に有効性の欠如又は有害事象により試験を中止した被験者は、非寛解例として取り扱った。有効性の欠如又は有害事象以外の理由により試験を中止した被験者は、多重補完法 (MI) に従って分類した。 • 混合効果・反復測定モデル (MMRM)：MMRM は、主要解析で時系列データを用いた連続変数の評価項目に用いた。MMRM は、ベースライン値を共変量、無作為化層別因子、投与群、時期及び投与群-時期の交互作用を固定効果、投与群内の被験者を変量効果とした。無構造の分散共分散構造を用いて被験者内誤差をモデル化した。各時点での比較は、その時点での投与群間の対比とした。Satterthwaite の近似式を用いて、分母の自由度を推定した。 • AO：AO 解析として、欠測データを補完しない解析を実施した。 <u>主要評価項目の主解析</u> Multiple comparison procedure and Dose-Response modeling Methodology (MCP-Mod) アプローチを用いて、本剤群とプラセボ群間の比較を行った。また、MCP-Mod アプローチを用いて 4 つの本剤群とプラセボ群間の用量反応関係を明らかにした。本剤群とプラセボ群間の被験者の割合の差に関する対比較は、生物学的製剤の前治療歴、ベースラインでの副腎皮質ステロイドの使用及びベースラインでの Adapted Mayo スコア (7 以下又は 7 超) を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定を用いて実施した。更に、割合の投与群間差に関する CMH に基づいた 95%信頼区間 (CI) を算出した。欠測データを扱うための主要な解析手法として NRI を用いた。 <u>主な副次評価項目の解析</u> カテゴリー変数の評価項目では、被験者の割合の差に関する本剤群とプラセボ群間の対比較を、生物学的製剤の前治療歴、ベースラインでの副腎皮質ステロイドの使用及びベースラインでの Adapted Mayo スコア (7 以下又は 7 超) を層別因子とした CMH 検定を用いて実施した。更に、割合の投与群間差に関する CMH に基づいた 95%CI を算出した。 連続変数の評価項目では、投与群及び層別変数を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析 (ANCOVA) を用いて解析した。繰り返し測定する連続変数の評価項目について

	は、MMRM を用いて解析した。MMRM に含めるベースライン値は、性別、年齢、罹患期間、ベースラインでの免疫調節薬の使用及びベースラインでの高感度 C 反応性タンパクとした。各時点での比較は、その時点での投与群間の対比とした。 <u>多重性の取扱い</u> MCP-Mod アプローチの MCP (multiple comparison procedure : 多重比較法) のステップでは、候補となる複数の用量反応モデルを検討するために、効率的な傾向性検定を用いて解析を実施した。 主要評価項目及び副次評価項目に関する本剤群とプラセボ群間の対比較では、名目 α を 0.05 (両側有意水準) とした。本試験では、多重性の調整は行わなかった。 <u>日本人部分集団解析</u> 全体集団の解析方法に準じ、解析を実施した。ただし、2 値変数の評価項目は被験者数が少なかったためカイ二乗検定により解析した。多重性の調整は行わなかった。 <u>Bio-IR の状態別部分集団解析</u> ITT1A 集団の主要評価項目及び副次評価項目について、全体集団の解析方法に準じ、解析を実施した。
安全性評価項目	有害事象、特に注目すべき有害事象、臨床検査値及びバイタルサイン 等
薬物動態評価項目	血漿中ウパダシチニブ濃度

【結 果】

全体で 382 例（主要被験者 250 例、追加被験者 132 例）が無作為割付され（主要被験者：本剤 7.5 mg 群 47 例、15 mg 群 49 例、30 mg 群 52 例、45 mg 群 56 例、プラセボ群 46 例、追加被験者：本剤 30 mg 群 65 例、45 mg 群 67 例）、すべての被験者が治験薬の投与を受けた。主要被験者で構成される ITT1A 集団の人口統計学的特性及び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。ITT1A 集団で治験薬の投与を中止した被験者は 23 例（本剤 7.5 mg 群 2 例、15 mg 群 4 例、30 mg 群 6 例、45 mg 群 6 例、プラセボ群 5 例）であり、主な中止理由は有害事象であった。

日本人被験者では 45 例（主要被験者 32 例、追加被験者 13 例）が無作為割付され（主要被験者：本剤 7.5 mg 群 4 例、15 mg 群 5 例、30 mg 群 9 例、45 mg 群 10 例、プラセボ群 4 例、追加被験者：本剤 30 mg 群 5 例、45 mg 群 8 例）、すべての被験者が治験薬の投与を受けた。主要被験者で構成される ITT1A 集団で治験薬の投与を中止した被験者は 4 例（30 mg 群 2 例、45 mg 群 1 例、プラセボ群 1 例）であり、主な中止理由は、プラセボ群が有害事象 1 例、30 mg 群が有害事象及びその他の理由各 1 例、45 mg 群が有害事象 1 例であった。

有 効 性

<主要評価項目>

投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率は、プラセボ群と比較して本剤 7.5 mg 群、15 mg 群、30 mg 群及び 45 mg 群で統計学的に有意に高く、用量反応性が認められた。

投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率 (NRI、ITT1A 集団、全体集団及び日本人部分集団)

投与群	プラセボ	本剤7.5 mg	本剤15 mg	本剤30 mg	本剤45 mg
全体集団					
評価例数	46	47	49	52	56
達成例数	0	4	7	7	12
臨床的寛解率	0%	8.5%	14.3%	13.5%	21.4%
プラセボ群との差 調整済み平均値 (95%CI)	—	8.4% (0.0, 16.8)	13.5% (3.3, 23.8)	13.8% (3.8, 23.9)	21.1% (8.6, 33.6)
P値 ^a	—	0.049	0.010	0.007	<0.001
投与群	プラセボ	本剤7.5 mg	本剤15 mg	本剤30 mg	本剤45 mg

投与群	プラセボ	本剤7.5 mg	本剤15 mg	本剤30 mg	本剤45 mg
日本人部分集団					
評価例数	4	4	5	9	10
達成例数	0	1	1	0	2
臨床的寛解率	0%	25.0%	20.0%	0%	20.0%
プラセボ群との差 調整済み平均値 (95%CI)	—	25.0% (-17.4, 67.4)	20.0% (-15.1, 55.1)	0% NA	20.0% (-4.8, 44.8)
P値 ^b	—	0.285	0.343	NA	0.334

a : P値は生物学的製剤の前治療歴、ベースラインでの副腎皮質ステロイドの使用及びベースラインでのAdapted Mayoスコア（7以下又は7超）を層別因子としたCMH検定により算出した。

b : P値はカイ二乗検定により算出した。

<副次評価項目>

投与8週時の内視鏡的改善率、Full Mayoスコアによる臨床的寛解率、Adapted Mayoスコアによる臨床的改善率、Full Mayoスコアのベースラインからの変化量及び組織学的改善率は、プラセボ群と比較して本剤7.5 mg群、15 mg群、30 mg群及び45 mg群で統計学的に有意に高かった。また、投与2週時の部分的Mayoスコアによる臨床的改善率及び投与8週時の内視鏡的寛解率は、プラセボ群と比較して本剤30 mg群及び45 mg群で統計学的に有意に高かった。

副次評価項目（NRI、ITT1A 集団、全体集団）

評価項目	プラセボ	本剤7.5 mg	本剤15 mg	本剤30 mg	本剤45 mg
投与8週時の内視鏡的改善率（内視鏡サブスコア≤1）					
評価例数	46	47	49	52	56
達成例数	1	7	15	14	20
内視鏡的改善率	2.2%	14.9%	30.6%	26.9%	35.7%
プラセボ群との差 調整済み平均値 (95%CI)	—	13.1% (1.2, 25.0)	27.6% (13.1, 42.1)	26.6% (12.3, 40.8)	35.4% (19.2, 51.7)
P値	—	0.030	<0.001	<0.001	<0.001
投与8週時のFull Mayoスコアによる臨床的寛解率					
評価例数	46	47	49	52	56
達成例数	0	5	5	6	11
臨床的寛解率	0%	10.6%	10.2%	11.5%	19.6%
プラセボ群との差 調整済み平均値 (95%CI)	—	11.0% (1.7, 20.4)	9.6% (1.3, 18.0)	12.2% (2.3, 22.0)	20.1% (8.0, 32.1)
P値	—	0.021	0.024	0.015	0.001
投与8週時のAdapted Mayoスコアによる臨床的改善率					
評価例数	46	47	49	52	56
達成例数	6	14	24	24	31
臨床的改善率	13.0%	29.8%	49.0%	46.2%	55.4%
プラセボ群との差 調整済み平均値 (95%CI)	—	16.7% (0.9, 32.5)	35.2% (17.5, 52.8)	33.6% (16.3, 50.8)	45.1% (26.2, 63.9)
P値	—	0.038	<0.001	<0.001	<0.001
投与2週時の部分的Mayoスコアによる臨床的改善率					
評価例数	46	47	49	52	56
達成例数	8	11	17	19	31
臨床的改善率	17.4%	23.4%	34.7%	36.5%	55.4%
プラセボ群との差 調整済み平均値 (95%CI)	—	5.9% (-11.1, 22.9)	15.9% (-1.6, 33.4)	19.2% (1.6, 36.9)	40.1% (20.5, 59.7)
P値	—	0.495	0.074	0.033	<0.001

評価項目	プラセボ	本剤7.5 mg	本剤15 mg	本剤30 mg	本剤45 mg
投与8週時の内視鏡的寛解率（内視鏡サブスコア＝0）					
評価例数	46	47	49	52	56
達成例数	0	3	2	5	10
内視鏡的寛解率	0%	6.4%	4.1%	9.6%	17.9%
プラセボ群との差 調整済み平均値（95%CI）	—	6.6% (-0.7, 13.9)	3.8% (-2.0, 9.6)	11.1% (2.2, 20.0)	17.8% (5.8, 29.9)
P値	—	0.075	0.199	0.015	0.004
投与8週時の組織学的改善率					
評価例数	46	47	49	52	56
達成例数	3	15	25	23	27
組織学的改善率	6.5%	31.9%	51.0%	44.2%	48.2%
プラセボ群との差 調整済み平均値（95%CI）	—	25.6% (8.9, 42.3)	43.6% (25.4, 61.8)	39.4% (21.3, 57.5)	43.1% (24.4, 61.9)
P値	—	0.003	<0.001	<0.001	<0.001

P 値は生物学的製剤の前治療歴、ベースラインでの副腎皮質ステロイドの使用及びベースラインでの Adapted Mayo スコア（7 以下又は7超）を層別因子とした CMH 検定により算出した。

副次評価項目（NRI、ITT1A 集団、日本人部分集団）

評価項目	プラセボ	本剤7.5 mg	本剤15 mg	本剤30 mg	本剤45 mg
投与8週時の内視鏡的改善率（内視鏡サブスコア≤1）					
評価例数	4	4	5	9	10
達成例数	0	1	2	1	2
内視鏡的改善率	0%	25.0%	40.0%	11.1%	20.0%
プラセボ群との差 調整済み平均値（95%CI）	—	25.0% (-17.4, 67.4)	40.0% (-2.9, 82.9)	11.1% (-9.4, 31.6)	20.0% (-4.8, 44.8)
P値	—	0.285	0.151	0.488	0.334
投与8週時のFull Mayoスコアによる臨床的寛解率					
評価例数	4	4	5	9	10
達成例数	0	1	1	0	2
臨床的寛解率	0%	25.0%	20.0%	0%	20.0%
プラセボ群との差 調整済み平均値（95%CI）	—	25.0% (-17.4, 67.4)	20.0% (-15.1, 55.1)	0% NA	20.0% (-4.8, 44.8)
P値	—	0.285	0.343	NA	0.334
投与8週時のAdapted Mayoスコアによる臨床的改善率					
評価例数	4	4	5	9	10
達成例数	0	1	3	4	8
臨床的改善率	0%	25.0%	60.0%	44.4%	80.0%
プラセボ群との差 調整済み平均値（95%CI）	—	25.0% (-17.4, 67.4)	60.0% (17.1, 100.0)	44.4% (12.0, 76.9)	80.0% (55.2, 100.0)
P値	—	0.285	0.058	0.109	0.006

評価項目	プラセボ	本剤7.5 mg	本剤15 mg	本剤30 mg	本剤45 mg
投与2週時の部分的Mayoスコアによる臨床的改善率					
評価例数	4	4	5	9	10
達成例数	0	0	2	2	6
臨床的改善率	0%	0%	40.0%	22.2%	60.0%
プラセボ群との差 調整済み平均値 (95%CI)	—	0% NA	40.0% (-2.9, 82.9)	22.2% (-4.9, 49.4)	60.0% (29.6, 90.4)
P値	—	NA	0.151	0.305	0.040
投与8週時の内視鏡的寛解率 (内視鏡サブスコア=0)					
評価例数	4	4	5	9	10
達成例数	0	1	0	0	2
内視鏡的寛解率	0%	25.0%	0%	0%	20.0%
プラセボ群との差 調整済み平均値 (95%CI)	—	25.0% (-17.4, 67.4)	0% NA	0% NA	20.0% (-4.8, 44.8)
P値	—	0.285	NA	NA	0.334
投与8週時の組織学的改善率					
評価例数	4	4	5	9	10
達成例数	0	2	3	4	7
組織学的改善率	0%	50.0%	60.0%	44.4%	70.0%
プラセボ群との差 調整済み平均値 (95%CI)	—	50.0% (1.0, 99.0)	60.0% (17.1, 100.0)	44.4% (12.0, 76.9)	70.0% (41.6, 98.4)
P値	—	0.102	0.058	0.109	0.018

P 値はカイ二乗検定により算出した。

投与 8 週時の Full Mayo スコアのベースラインからの変化量 (LOCF、ITT1A 集団、全体集団及び日本人部分集団)

投与群	評価 例数	平均値±標準偏差	プラセボ群との差	
			最小二乗平均 (95%CI)	P値
全体集団				
プラセボ	41	-0.741±2.3302	—	
本剤7.5 mg	43	-2.870±2.9685	-2.142 (-3.2323, -1.0520)	<0.001
本剤15 mg	44	-3.589±2.4984	-2.938 (-4.0284, -1.8478)	<0.001
本剤30 mg	44	-4.211±3.0886	-3.736 (-4.8247, -2.6470)	<0.001
本剤45 mg	48	-4.606±2.8976	-4.061 (-5.1252, -2.9974)	<0.001
日本人部分集団				
プラセボ	3	0.433±2.5027	—	
本剤7.5 mg	4	-3.350±3.1775	-5.397 (-9.9179, -0.8759)	0.022
本剤15 mg	5	-4.860±3.9866	-6.414 (-10.7064, -2.1213)	0.006
本剤30 mg	7	-4.100±3.3789	-7.304 (-11.5023, -3.1048)	0.002
本剤45 mg	9	-5.989±2.3772	-8.571 (-12.4724, -4.6702)	<0.001

群間差の P 値は、無作為化の層別化因子 [生物学的製剤の前治療歴、ベースラインでの副腎皮質ステロイドの使用及びベースラインでの Adapted Mayo スコア (7 以下又は 7 超)] 及びベースライン値を共変量として調整した共分散分析により算出した。

<Bio-IR の状態別 (Bio-IR、Non-bio-IR) の部分集団解析>

Bio-IR の状態別による部分集団解析の結果、生物学的製剤に対して効果不十分、効果減弱又は不耐容であった患者 (Bio-IR)、及び従来の治療に対して効果不十分、効果減弱又は不耐容を示すものの生物学的製剤は無効ではない患者 (Non-bio-IR) のいずれにおいても用量反応性が認められた。主要評価項目である投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率、副次評価項目である投与 8 週時の内視鏡的改善率、Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率、Full Mayo スコアのベースラインからの変化量、内視鏡的寛解率及び組織学的改善率は、Bio-IR 及び Non-bio-IR のいずれにおいてもプラセボ群と比較して本剤 45 mg 群で統計学的に有意に高かった。

投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率 (NRI、ITT1A 集団、Bio-IR の状態別の部分集団解析)

		プラセボ (n=46)	本剤7.5 mg (n=47)	本剤15 mg (n=49)	本剤30 mg (n=52)	本剤45 mg (n=56)
Bio-IR	評価例数	34	34	36	40	42
	達成例数	0	2	3	4	6
	臨床的寛解率	0%	5.9%	8.3%	10.0%	14.3%
	プラセボ群との差 調整済み平均値 (95%CI)	—	5.9% (-2.0, 13.8)	8.3% (-0.7, 17.4)	10.0% (0.7, 19.3)	14.3% (3.7, 24.9)
	P値	—	0.493	0.240	0.120	0.030
Non-bio-IR	評価例数	12	13	13	12	14
	達成例数	0	2	4	3	6
	臨床的寛解率	0%	15.4%	30.8%	25.0%	42.9%
	プラセボ群との差 調整済み平均値 (95%CI)	—	15.4% (-4.2, 35.0)	30.8% (5.7, 55.9)	25.0% (0.5, 49.5)	42.9% (16.9, 68.8)
	P値	—	0.480	0.096	0.217	0.017

P 値はカイ二乗検定又は期待度数 5 未満のセルが 20%以上含まれている場合はフィッシャーの正確確率検定により算出した。

副次評価項目 (NRI、ITT1A 集団、Bio-IR の状態別の部分集団解析)

		プラセボ (n=46)	本剤7.5 mg (n=47)	本剤15 mg (n=49)	本剤30 mg (n=52)	本剤45 mg (n=56)
投与8週時の内視鏡的改善率 (内視鏡サブスコア ≤1)						
Bio-IR	評価例数	34	34	36	40	42
	達成例数	0	3	9	8	11
	内視鏡的改善率	0%	8.8%	25.0%	20.0%	26.2%
	プラセボ群との差 調整済み平均値 (95%CI)	—	8.8% (-0.7, 18.4)	25.0% (10.9, 39.1)	20.0% (7.6, 32.4)	26.2% (12.9, 39.5)
	P値	—	0.239	0.002	0.006	<0.001
Non-bio-IR	評価例数	12	13	13	12	14
	達成例数	1	4	6	6	9
	内視鏡的改善率	8.3%	30.8%	46.2%	50.0%	64.3%
	プラセボ群との差 調整済み平均値 (95%CI)	—	22.4% (-7.1, 52.0)	37.8% (6.5, 69.1)	41.7% (9.3, 74.0)	56.0% (26.4, 85.5)
	P値	—	0.322	0.073	0.069	0.005

		プラセボ (n=46)	本剤7.5 mg (n=47)	本剤15 mg (n=49)	本剤30 mg (n=52)	本剤45 mg (n=56)
投与8週時のFull Mayoスコアによる臨床的寛解率						
Bio-IR	評価例数	34	34	36	40	42
	達成例数	0	2	1	3	4
	臨床的寛解率	0%	5.9%	2.8%	7.5%	9.5%
	プラセボ群との差 調整済み平均値 (95%CI)	—	5.9% (-2.0, 13.8)	2.8% (-2.6, 8.1)	7.5% (-0.7, 15.7)	9.5% (0.6, 18.4)
	P値	—	0.493	1.000	0.245	0.123
Non-bio-IR	評価例数	12	13	13	12	14
	達成例数	0	3	4	3	7
	臨床的寛解率	0%	23.1%	30.8%	25.0%	50.0%
	プラセボ群との差 調整済み平均値 (95%CI)	—	23.1% (0.2, 46.0)	30.8% (5.7, 55.9)	25.0% (0.5, 49.5)	50.0% (23.8, 76.2)
	P値	—	0.220	0.096	0.217	0.006
投与8週時のAdapted Mayoスコアによる臨床的改善率						
Bio-IR	評価例数	34	34	36	40	42
	達成例数	2	8	14	14	20
	臨床的改善率	5.9%	23.5%	38.9%	35.0%	47.6%
	プラセボ群との差 調整済み平均値 (95%CI)	—	17.6% (1.3, 34.0)	33.0% (15.2, 50.8)	29.1% (12.4, 45.9)	41.7% (24.7, 58.8)
	P値	—	0.040	0.001	0.002	<0.001
Non-bio-IR	評価例数	12	13	13	12	14
	達成例数	4	6	10	10	11
	臨床的改善率	33.3%	46.2%	76.9%	83.3%	78.6%
	プラセボ群との差 調整済み平均値 (95%CI)	—	12.8% (-25.2, 50.8)	43.6% (8.4, 78.7)	50.0% (16.0, 84.0)	45.2% (11.0, 79.5)
	P値	—	0.688	0.028	0.013	0.020
投与8週時の部分的Mayoスコアによる臨床的改善率						
Bio-IR	評価例数	34	34	36	40	42
	達成例数	5	13	18	18	23
	臨床的改善率	14.7%	38.2%	50.0%	45.0%	54.8%
	プラセボ群との差 調整済み平均値 (95%CI)	—	23.5% (3.3, 43.7)	35.3% (15.1, 55.5)	30.3% (10.8, 49.8)	40.1% (20.9, 59.2)
	P値	—	0.028	0.002	0.005	<0.001
Non-bio-IR	評価例数	12	13	13	12	14
	達成例数	5	7	11	11	11
	臨床的改善率	41.7%	53.8%	84.6%	91.7%	78.6%
	プラセボ群との差 調整済み平均値 (95%CI)	—	12.2% (-26.7, 51.1)	42.9% (8.8, 77.0)	50.0% (18.0, 82.0)	36.9% (1.7, 72.1)
	P値	—	0.543	0.041	0.027	0.105

		プラセボ (n=46)	本剤7.5 mg (n=47)	本剤15 mg (n=49)	本剤30 mg (n=52)	本剤45 mg (n=56)
投与8週時の内視鏡的寛解率（内視鏡サブスコア=0）						
Bio-IR	評価例数	34	34	36	40	42
	達成例数	0	1	0	1	5
	内視鏡的寛解率	0%	2.9%	0%	2.5%	11.9%
	プラセボ群との差 調整済み平均値 (95%CI)	—	2.9% (-2.7, 8.6)	0% NA	2.5% (-2.3, 7.3)	11.9% (2.1, 21.7)
	P値	—	1.000	NA	1.000	0.061
Non-bio-IR	評価例数	12	13	13	12	14
	達成例数	0	2	2	4	5
	内視鏡的寛解率	0%	15.4%	15.4%	33.3%	35.7%
	プラセボ群との差 調整済み平均値 (95%CI)	—	15.4% (-4.2, 35.0)	15.4% (-4.2, 35.0)	33.3% (6.7, 60.0)	35.7% (10.6, 60.8)
	P値	—	0.480	0.480	0.093	0.042
投与8週時の組織学的改善率						
Bio-IR	評価例数	34	34	36	40	42
	達成例数	3	7	15	15	20
	組織学的改善率	8.8%	20.6%	41.7%	37.5%	47.6%
	プラセボ群との差 調整済み平均値 (95%CI)	—	11.8% (-4.8, 28.4)	32.8% (14.1, 51.6)	28.7% (10.9, 46.5)	38.8% (20.9, 56.7)
	P値	—	0.171	0.002	0.004	<0.001
Non-bio-IR	評価例数	12	13	13	12	14
	達成例数	0	8	10	8	7
	組織学的改善率	0%	61.5%	76.9%	66.7%	50.0%
	プラセボ群との差 調整済み平均値 (95%CI)	—	61.5% (35.1, 88.0)	76.9% (54.0, 99.8)	66.7% (40.0, 93.3)	50.0% (23.8, 76.2)
	P値	—	0.002	<0.001	0.001	0.006

P 値はカイ二乗検定又は期待度数 5 未満のセルが 20%以上含まれている場合はフィッシャーの正確確率検定により算出した。

投与 8 週時の Full Mayo スコアのベースラインからの変化量（LOCF、ITT1A 集団、Bio-IR の状態別の部分集団解析）

投与群	評価 例数	平均値±標準偏差	プラセボ群との差	
			最小二乗平均（95%CI）	P値
Bio-IR				
プラセボ	29	-0.186±2.1786	—	
本剤7.5 mg	30	-2.487±2.3890	-2.205（-3.4450, -0.9659）	< 0.001
本剤15 mg	32	-2.956±2.2522	-2.731（-3.9559, -1.5060）	< 0.001
本剤30 mg	33	-3.448±2.9901	-3.416（-4.6297, -2.2025）	< 0.001
本剤45 mg	34	-4.415±2.7257	-4.328（-5.5327, -3.1233）	< 0.001

投与群	評価 例数	平均値±標準偏差	プラセボ群との差	
			最小二乗平均 (95%CI)	P値
Non-bio-IR				
プラセボ	12	-2.083±2.2106	—	
本剤7.5 mg	13	-3.754±3.9795	-1.939 (-4.2657, 0.3873)	0.100
本剤15 mg	12	-5.275±2.4167	-3.596 (-6.0226, -1.1702)	0.004
本剤30 mg	11	-6.500±2.1739	-4.718 (-7.1627, -2.2734)	<0.001
本剤45 mg	14	-5.071±3.3417	-3.453 (-5.7955, -1.1100)	0.005

群間差の P 値は、無作為化の層別化因子〔生物学的製剤の前治療歴、ベースラインでの副腎皮質ステロイドの使用及びベースラインでの Adapted Mayo スコア（7 以下又は 7 超）〕及びベースライン値を共変量として調整した共分散分析により算出した。

安全性

全体で無作為割付された主要被験者 250 例（7.5 mg 群 47 例、15 mg 群 49 例、30 mg 群 52 例、45 mg 群 56 例、プラセボ群 46 例）が治験薬の投与を 1 回以上受けた（SA1A 集団）。投与 8 週時までの有害事象、副作用、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の概要を下表に示す。発現割合が 3%以上であった副作用は、15 mg 群では頭痛及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加各 6.1%（3 例）、偶発的過量投与 4.1%（2 例）、30 mg 群では悪心 7.7%（4 例）、鼓腸、頭痛及び発疹各 3.8%（2 例）、45 mg 群では頭痛 5.4%（3 例）、潰瘍性大腸炎 3.6%（2 例）、プラセボ群では頭痛 8.7%（4 例）、偶発的過量投与 6.5%（3 例）であった。7.5 mg 群では認められなかった。

投与 8 週時までの有害事象の概要（SA1A 集団、全体集団）

	プラセボ群	本剤7.5 mg群	本剤15 mg群	本剤30 mg群	本剤45 mg群
有害事象	71.7% (33/46)	66.0% (31/47)	63.3% (31/49)	71.2% (37/52)	64.3% (36/56)
副作用	37.0% (17/46)	17.0% (8/47)	26.5% (13/49)	34.6% (18/52)	35.7% (20/56)
重篤な有害事象	10.9% (5/46)	0	4.1% (2/49)	5.8% (3/52)	5.4% (3/56)
投与中止に至った有害事象	8.7% (4/46)	4.3% (2/47)	4.1% (2/49)	7.7% (4/52)	8.9% (5/56)

発現割合が 5%以上であった有害事象は、7.5 mg 群では頭痛 8.5%（4 例）、腹部膨満 6.4%（3 例）、15 mg 群では上気道感染及び頭痛各 8.2%（4 例）、貧血、潰瘍性大腸炎、上咽頭炎及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加各 6.1%（3 例）、30 mg 群では潰瘍性大腸炎及び悪心各 11.5%（6 例）、発熱及び頭痛各 9.6%（5 例）、ざ瘡 7.7%（4 例）、疼痛、上咽頭炎及び発疹各 5.8%（3 例）、45 mg 群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び頭痛各 8.9%（5 例）、潰瘍性大腸炎 7.1%（4 例）、上咽頭炎及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各 5.4%（3 例）、プラセボ群では潰瘍性大腸炎 13.0%（6 例）、頭痛 10.9%（5 例）、貧血、上咽頭炎、偶発的過量投与及び四肢痛各 6.5%（3 例）であった。重篤な有害事象は、7.5 mg 群 0 例、15 mg 群 2 例（潰瘍性大腸炎及び尿路性敗血症各 1 例）、30 mg 群 3 例（潰瘍性大腸炎 3 例）、45 mg 群 3 例 8 件（潰瘍性大腸炎 2 件、RS ウイルス感染、敗血症、ウイルス性咽頭炎、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肺塞栓症及び深部静脈血栓症各 1 件）、プラセボ群 5 例（潰瘍性大腸炎 2 例、蜂巣炎、副鼻腔炎及び低リン酸血症各 1 例）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、7.5 mg 群 2 例 3 件（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び頭痛各 1 例）、15 mg 群 2 例（潰瘍性大腸炎 2 例）、30 mg 群 4 例 7 件（潰瘍性大腸炎 3 件、上腹部痛、悪心、悪寒及び発熱各 1 件）、45 mg 群 5 例 6 件（潰瘍性大腸炎 2 件、リンパ球減少症、肛門潰瘍、ウイルス性咽頭炎及び好中球数減少各 1 件）、プラセボ群 4 例（潰瘍性大腸炎 2 例、大腸炎及び低リン酸血症各 1 例）であった。死亡に至った有害事象は、いずれの投与群でも認められなかった。

日本人被験者では、無作為割付された主要被験者 32 例（本剤 7.5 mg 群 4 例、15 mg 群 5 例、30 mg 群 9 例、45 mg 群 10 例、プラセボ群 4 例）が治験薬の投与を 1 回以上受けた。投与 8 週時までの有害事象、副作用、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の概要を下表に示す。2 例以上に発現した副作用は、いずれの群においても認められなかった。

投与 8 週時までの有害事象の概要（SA1A 集団、日本人部分集団）

	プラセボ	本剤7.5 mg群	本剤15 mg群	本剤30 mg群	本剤45 mg群
有害事象	75.0% (3/4)	25.0% (1/4)	40.0% (2/5)	66.7% (6/9)	70.0% (7/10)
副作用	75.0% (3/4)	0	20.0% (1/5)	33.3% (3/9)	30.0% (3/10)
重篤な有害事象	25.0% (1/4)	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	25.0% (1/4)	25.0% (1/4)	0	11.1% (1/9)	10.0% (1/10)

発現割合が 5%以上であった有害事象は、7.5 mg 群では頭痛 25.0%（1 例）、15 mg 群では白血球数減少及び椎間板突出各 20.0%（1 例）、30 mg 群では貧血、白血球減少症、潰瘍性大腸炎、悪心、発熱、毛包炎、ウイルス性胃腸炎、靱帯捻挫及びび瘡様皮膚炎各 11.1%（1 例）、45 mg 群では上咽頭炎 20.0%（2 例）、好中球減少症、メニエール病、回転性めまい、潰瘍性大腸炎、下痢、口内炎、薬物性肝障害、歯肉炎、麦粒腫、リンパ球百分率減少、神経痛及び皮膚疼痛各 10.0%（1 例）、プラセボ群では貧血及び潰瘍性大腸炎各 50.0%（2 例）、門脈血栓症、膿瘍、創傷感染、吻合部漏出、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、尿中蛋白陽性、気胸及び低血圧各 25.0%（1 例）であった。重篤な有害事象は、プラセボ群で潰瘍性大腸炎 1 例であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、7.5 mg 群で頭痛 1 例、30 mg 群、45 mg 及びプラセボ群で潰瘍性大腸炎各 1 例であった。

薬物動態

投与後 24 時間以内の血漿中ウパダチニブ濃度の平均値の範囲は、本剤 7.5 mg 群で 2.40～13.3 ng/mL、15 mg 群で 3.60～32.7 ng/mL、30 mg 群で 7.67～59.8 ng/mL、45 mg 群で 10.4～75.4 ng/mL であった。

注意 1) 本邦で承認されている本剤の剤型及び規格：徐放錠（7.5 mg、15 mg、30 mg 及び 45 mg）。

注意 2) 本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

＜クローン病＞

5) M13-740 試験：海外第Ⅱ相試験（外国人データ）^{22)、23)}

試験概要

目 的	免疫調節薬又は抗腫瘍壊死因子（TNF）製剤に対して効果不十分又は不耐容である中等症から重症の活動性クローン病患者に本剤を複数用量投与したときの有効性及び安全性をプラセボとの比較により確認し、経口投与後のウパダチニブの薬物動態を評価する。 注）第Ⅱ相試験では即放性製剤を使用
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験 導入療法期（19 ヶ国）、延長投与期（18 ヶ国）
対 象	免疫調節薬又は抗 TNF 製剤に対して効果不十分又は不耐容である中等症から重症の活動性クローン病患者
主な組入れ基準	以下の基準を満たす 18 歳以上 75 歳以下の男女 ・ ベースラインの 3 ヶ月以上前に小腸型、大腸型又は小腸大腸型のクローン病と診断され、スクリーニング期に内視鏡検査で確定された患者 ・ 水様便/非常に軟らかい便の平均 1 日排便回数（SF）が 2.5 回以上又は平均 1 日腹痛（AP）スコアが 2.0 以上、クローン病活動性指数（CDAI）スコアが 220 以上 450 以下、かつ Simplified Endoscopic Score for Crohn's Disease（SES-CD）スコアが中央判定で 6 以上（病変が回腸に局限している場合は 4 以上）の患者 ・ 免疫調節薬又は抗 TNF 製剤（例：インフリキシマブ、アダリムマブ、セルトリズマブ）に対して効果不十分又は不耐容であった患者。効果不十分の臨床判断は、治験担当医師の臨床評価に基づくこととし、治験実施計画書に定義した。 主な除外基準 ・ 潰瘍性大腸炎、膠原性大腸炎又は indeterminate colitis と診断されている患者 ・ ヤヌスキナーゼ阻害剤（例：トファシチニブ、パリシチニブ）を過去に投与されたこと

	のある患者 ・ ベースラインの8週未満前（ウステキヌマブの場合は12週未満）に生物学的製剤（例：インフリキシマブ、セルトリズマブ、アダリムマブ、ベドリズマブ、ナタリズマブ）の投与を中止した患者 ・ ベースラインの10日前以内にアザチオプリン又は6-メルカプトプリンを投与された患者
試験方法	適格基準を満たした被験者を導入療法期の投与群（本剤 3 mg 1 日 2 回群、本剤 6 mg 1 日 2 回群、本剤 12 mg 1 日 2 回群、本剤 24 mg 1 日 2 回群、本剤 24 mg 1 日 1 回群、又は本剤に対応するプラセボ群）のいずれかに 1 : 1 : 1 : 1 : 1 : 1 の比率で無作為化した。 層別因子は、内視鏡的疾患重症度（SES-CD スコア 15 未満、15 以上）、抗 TNF 製剤の治療歴（なし、あり）及び腸生検での遺伝子発現に関する Substudy への参加（あり、なし）であった。 ベースライン時の無作為化の一部として、全大腸内視鏡検査を受ける時期について、被験者を投与 12 週時又は 16 週時のいずれか（1 : 1）に無作為化した。投与 16 週時（導入療法期の終了時）にすべての被験者を 36 週間二重盲検延長治療期の本剤 3 用量群（本剤 3 mg 1 日 2 回群、本剤 12 mg 1 日 2 回群、本剤 24 mg 1 日 1 回群）のいずれかに 1 : 1 : 1 の比率で再無作為化した。 治験実施計画書の Amendment 2 で、本剤 24 mg 1 日 1 回群への組入れを中止し、本剤 6 mg 1 日 2 回群への組入れを開始した。再無作為化時の層別因子は、最初の 16 週間に受けた導入療法での投与及び投与 16 週時の全体的改善の有無（改善、非改善）であった。 36 週間延長治療期でも被験者は盲検下で投与を受けることとした。 なお、治験実施計画書の Amendment 2 の前に、投与 16 週時の再無作為化で本剤 24 mg 1 日 1 回群に割り付けられた被験者は、投与 52 週時/投与中止まで同じ用量を盲検下で投与された。投与 20 週時以降に意義のある症状軽減が認められず、効果不十分の基準に該当すると治験担当医師により判断された被験者は、延長治療期の残りの期間に非盲検下で本剤 12 mg 1 日 2 回の投与を受けることが可能であった。ただし、治験実施計画書の Amendment 2 の前に本剤 24 mg 1 日 1 回の投与を非盲検下で受けていた被験者は、本剤 12 mg 1 日 2 回に切り替えることとした。非盲検下で本剤 12 mg 1 日 2 回の投与を 4 週間受けた後も効果不十分の基準に該当した場合は、本剤 24 mg 1 日 2 回に増量し非盲検下で投与を受けることが可能であった。非盲検延長治療期に、本剤 24 mg 1 日 2 回を投与された被験者で治験薬と関連ありの有害事象が発現した場合、治験担当医師の判断で本剤 12 mg 1 日 2 回に減量することが可能であった。増量及び減量は、試験期間中に 1 回のみ実施してよいこととした。本剤 12 mg 1 日 2 回又は本剤 24 mg 1 日 2 回の非盲検下での投与期間中にも継続して効果不十分となった被験者は、治験担当医師の判断で試験を中止することが可能であった。 試験期間：最長 35 日間のスクリーニング期間、16 週間の二重盲検導入療法期、36 週間の二重盲検延長治療期、30 日間の追跡調査期間
有効性の 主要評価項目	・ 投与 12 週時/16 週時の内視鏡的寛解率¹⁾ ・ 投与 16 週時の臨床的寛解率²⁾ 1) Simplified Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) が 4 以下、かつ、ベースラインからの減少が 2 ポイント以上で、サブスコアが 1 を超える個別項目がない 2) 1 日の平均 SF が 1.5 以下でベースラインを超えない、かつ、1 日平均 AP スコアが 1.0 以下でベースラインを超えない
有効性の 副次評価項目	以下の副次評価項目 等 <u>導入療法期</u> ・ 投与 16 週時に CDAI スコア 150 未満を達成した被験者の割合 ・ 投与 16 週時に CDAI スコアがベースラインから 70 以上減少した被験者の割合 ・ 投与 16 週時に CDAI スコアがベースラインから 100 以上減少した被験者の割合 ・ 投与 12 週時の臨床的寛解率 ・ 投与 16 週時の寛解率（投与 12 週時/16 週時の内視鏡的寛解及び投与 16 週時の臨床的寛解を達成） ・ 投与 16 週時の改善率（投与 12 週時/16 週時の内視鏡的改善 [response、SES-CD がベースラインから 25%以上減少] 及び投与 16 週時の臨床的改善を達成） ・ 投与 12 週時/16 週時の内視鏡的改善（response）率 ・ 投与 16 週時の臨床的改善率 ・ ベースライン時に平均 1 日 SF が 2.5 回以上かつ平均 1 日 AP スコアが 2.0 以上であった被験者での投与 16 週時の臨床的寛解率

	・ベースライン時に副腎皮質ステロイドを使用していた被験者のうち、使用を中止した被験者で投与 16 週時に CDAI スコア 150 未満を達成した被験者の割合 ・ベースライン時に副腎皮質ステロイドを使用していた被験者のうち、使用を中止した被験者での投与 16 週時の寛解率 ・ベースライン時に副腎皮質ステロイドを使用していた被験者のうち、使用を中止した被験者での投与 16 週時の臨床的寛解率 ・ベースライン時に副腎皮質ステロイドを使用していた被験者のうち、使用を中止した被験者での投与 12 週時/16 週時の内視鏡的寛解率 ・投与 16 週時の便中カルプロテクチンのベースラインからの変化量 ・投与 16 週時の高感度 C 反応性タンパク（hsCRP）のベースラインからの変化量 ・投与 16 週時の Inflammatory Bowel Disease Questionnaire（IBDQ）のベースラインからの変化量 ・ベースライン時にクローン病が回腸に限局していた被験者での投与 16 週時の寛解率 ・投与 12 週時及び 16 週時の AP スコアのベースラインからの変化量 ・投与 12 週時/16 週時に SES-CD スコアがベースラインから 50%超減少又は内視鏡的寛解を達成した被験者の割合 ・ベースライン時に平均 1 日 SF が 4.0 回以上又は平均 1 日 AP スコアが 2.0 以上であった被験者での投与 16 週時の修正臨床的寛解率 <u>延長治療期</u> ・投与 52 週時の寛解率 ・投与 52 週時の内視鏡的寛解率 ・投与 52 週時に内視鏡的寛解及び修正臨床的寛解を共に達成した被験者の割合 ・臨床的寛解率の推移 ・投与 16 週時に臨床的寛解を達成した被験者での臨床的寛解率の推移 ・修正臨床的寛解率の推移 ・投与 16 週時に修正臨床的寛解を達成した被験者での修正臨床的寛解率の推移 ・投与 52 週時の改善率 ・投与 52 週時に SES-CD スコアが 2 以下となった被験者の割合 ・投与 52 週時に SES-CD スコアが 0 となった被験者の割合 ・投与 52 週時の内視鏡的改善（response）率 ・投与 52 週時の拡張内視鏡的改善（SES-CD がベースラインから 50%以上減少 [ベースラインの SES-CD が 4 の被験者では、スコアがベースラインから 2 以上減少]）率 ・投与 52 週時の内視鏡的改善（improvement、SES-CD がベースラインから 50%以上減少又は内視鏡的寛解）率 ・投与 52 週時の内視鏡的治癒率 ・臨床的改善率の推移 ・高度臨床的改善率の推移 ・投与 16 週時に高度臨床的改善を達成した被験者での高度臨床的改善率の推移 ・導入療法期ベースライン時に平均 1 日 SF が 2.5 回以上かつ平均 1 日 AP スコアが 2.0 以上であった被験者での臨床的寛解率の推移 ・導入療法期ベースライン時に副腎皮質ステロイドを使用していた被験者のうち、使用を中止した被験者で CDAI スコア 150 未満を達成した被験者の割合の推移 ・導入療法期ベースライン時に副腎皮質ステロイドを使用していた被験者のうち、使用を中止した被験者での投与 52 週時の寛解率 ・導入療法期ベースライン時に副腎皮質ステロイドを使用していた被験者のうち、使用を中止した被験者での臨床的寛解率の推移 ・導入療法期ベースライン時に副腎皮質ステロイドを使用していた被験者のうち、使用を中止した被験者での内視鏡的寛解率の推移 ・CDAI スコア 150 未満を達成した被験者の割合の推移 ・CDAI スコアが導入療法期ベースラインから 70 以上減少した被験者の割合の推移 ・便中カルプロテクチンのベースラインからの変化量の推移 ・hsCRP のベースラインからの変化量の推移 ・投与 52 週時の IBDQ のベースラインからの変化量 ・投与 52 週時の EuroQol 5 Dimensions（EQ-5D）の導入療法期ベースラインからの変化量 ・投与 52 週時に腸管外合併症が認められた被験者数の導入療法期ベースラインからの変化 ・クローン病が回腸に限局していた被験者での投与 52 週時の寛解率 ・クローン病が回腸に限局していた被験者での投与 52 週時の修正臨床的寛解率

統計手法	<u>解析対象</u> - 修正 ITT 集団 (mITT 集団)：二重盲検導入療法期において無作為化し、治験薬を 1 回以上投与したすべて被験者 - ITT のサブ集団 (有効性のすべての解析の主要集団)： - ITT 改善例集団 (ITT-R 集団)、ITT 非改善例集団 (ITT-NR 集団)： 二重盲検延長治療期において再無作為化し、それぞれ、投与 16 週時の改善例及び非改善例であるすべての被験者 - ITT サブ集団 (感度分析)： ITT 臨床的改善例 (ITT-CR 集団)、ITT 臨床的非改善例 (ITT-CNR) 集団 二重盲検延長治療期に再無作為化された被験者のうち、それぞれ投与 16 週時の臨床的改善例及び臨床的非改善例を含む集団 * 臨床的改善例の定義は 1 日平均 SF がベースラインから 30%以上減少及び 1 日平均 AP スコアがベースラインを超えない、又は 1 日平均 AP スコアがベースラインから 30%以上減少及び 1 日平均 SF がベースラインを超えない。内視鏡的改善例の定義は SES-CD がベースラインから 25%以上減少 - SA 集団 (安全性解析対象集団) <u>欠損値の取り扱い</u> 欠測値を有する被験者にはノンレスポnderインピュテーション (NRI) を用いた。カテゴリー変数の評価項目では、感度分析として欠測値を直前の評価又は測定値で補完する手法 LOCF を用いた解析も実施した。 <u>導入療法期の主要評価項目</u> Multiple Comparison Procedure and dose-response Modeling アプローチ (MCP-Mod 法) を用いて、本剤 5 用量群とプラセボ群の用量反応関係を検討した。有効性の主要解析では、mITT 集団及び NRI を用いた。 治療効果の一貫性を評価するため、人口統計学的集団 (年齢、性別、体重、体容量指数、人種及び地域) を用いて部分集団解析を実施した。また、ベースラインの疾患特性及び層別因子を用いた部分集団解析も実施した。 MCP-Mod 法以外の解析では多重性を調整せず、名目の P 値を示した。P 値が 0.1 以下の場合、統計学的に有意とした。 <u>導入療法期の副次評価項目</u> カテゴリー変数の評価項目では、被験者の割合の差を群間で対比較するため、ベースラインのクローン病の重症度で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定 (CMH) を用いて解析し、CMH に基づいた割合の差の 95%CI を算出した。カテゴリー変数の評価項目では、感度分析として欠測値を直前の評価又は測定値で補完する手法 (LOCF) を用いた解析も実施した。反復測定した連続変数の評価項目では、反復測定混合効果モデル (MMRM) を用いて解析した。連続変数の評価項目では、投与群及びベースラインのクローン病の重症度を因子、ベースライン値を共変量とした ANCOVA を用いた解析も実施した。推測目的においては、MMRM を主要解析とした。 <u>延長治療期</u> カテゴリー変数の評価項目では、被験者の割合の差を本剤 3 mg 1 日 2 回群と高用量群で対比較するため、カイ二乗検定 (又は期待値が 5 未満のセルが全体の 20%以上の場合は Fisher の直接確率検定) を用いて解析し、割合の差の正規近似に基づく 95%CI を算出した。感度分析として LOCF を用いた解析も実施した。連続変数の有効性評価項目のうち SF 及び AP スコアでは、MMRM を用いて解析した。投与群を因子、導入療法期ベースライン値を共変量とした ANCOVA を用いた解析も実施した。推測目的においては、MMRM を主要解析とした。その他の連続変数の評価項目では、投与群を因子、導入療法期ベースライン値を共変量とした ANCOVA を用いて解析し、その際には LOCF 及び observed cases を用いた。推測目的においては、LOCF を主要解析とした。 <u>有害事象</u> 導入療法期：有害事象全体の発現率の投与群間差は、Fisher の直接確率検定により評価した。臨床検査値及びバイタルサイン値の変化量は要約統計量で示し、ANOVA を用いて比較した。延長治療期：臨床検査値及びバイタルサイン値の変化量は要約統計量で示し、一元配置 ANOVA を用いて比較した。
安全性評価項目	有害事象、身体検査、臨床検査、心電図及びバイタルサイン
薬物動態評価項目	ウパダシチニブの血漿中濃度

【結果】

210 例の患者を組み入れるように計画し、無作為化し、治験薬を 1 回以上投与した被験者は、合計 220 例（本剤 3 mg 1 日 2 回群 39 例、本剤 6 mg 1 日 2 回群 37 例、本剤 12 mg 1 日 2 回群 36 例、本剤 24 mg 1 日 2 回群 36 例、本剤 24 mg 1 日 1 回群 35 例、プラセボ群：37 例）であった。このうち、導入療法期の治験薬の投与を完了した被験者の割合は 81.8%で、導入療法期の治験薬の投与を中止した被験者の割合は全体で 18.2%、12 mg 1 日 2 回群で 25.0%、プラセボ群で 27.0%であった。

有効性の主要解析対象集団である mITT 集団において、人口統計学的特性としては、男性が本剤 3 mg 1 日 2 回群 51.3%（20/39 例）、本剤 6 mg 1 日 2 回群 43.2%（16/37 例）、本剤 12 mg 1 日 2 回群 52.8%（19/36 例）、本剤 24 mg 1 日 2 回群 30.6%（11/36 例）、本剤 24 mg 1 日 1 回群 45.7%（16/35 例）、プラセボ群 35.1%（13/37 例）であり、白人が本剤 3 mg 1 日 2 回群 94.9%（37/39 例）、本剤 6 mg 1 日 2 回群 91.9%（34/37 例）、本剤 12 mg 1 日 2 回群 86.1%（31/36 例）、本剤 24 mg 1 日 2 回群 91.7%（33/36 例）、本剤 24 mg 1 日 1 回群 88.6%（31/35 例）、プラセボ群 97.3%（36/37 例）であった。また、40 歳以上 65 歳未満の被験者の割合は、本剤 3 mg 1 日 2 回群 43.6%（17/39 例）、本剤 6 mg 1 日 2 回群 43.2%（16/37 例）、本剤 12 mg 1 日 2 回群 44.4%（16/36 例）、本剤 24 mg 1 日 2 回群 66.7%（24/36 例）、本剤 24 mg 1 日 1 回群 51.4%（18/35 例）、プラセボ群 48.6%（18/37 例）であった。

また、ベースラインの疾患特性としては、hsCRP が 10mg/L 以上の被験者は本剤 3 mg 1 日 2 回群 46.2%（18/39 例）、本剤 6 mg 1 日 2 回群 59.5%（22/37 例）、本剤 12 mg 1 日 2 回群 61.1%（22/36 例）、本剤 24 mg 1 日 2 回群 36.1%（13/36 例）、本剤 24 mg 1 日 1 回群 45.7%（16/35 例）、プラセボ群 43.2%（16/37 例）であり、便中カルプロテクチンが 250 µg/g 超の被験者は本剤 3 mg 1 日 2 回群 81.8%（27/39 例）、本剤 6 mg 1 日 2 回群 94.4%（34/37 例）、本剤 12 mg 1 日 2 回群 84.8%（28/36 例）、本剤 24 mg 1 日 2 回群 79.3%（23/36 例）、本剤 24 mg 1 日 1 回群 61.3%（19/35 例）、プラセボ群 77.4%（24/37 例）であった。また、CDAI スコア 300 以下の被験者は本剤 3 mg 1 日 2 回群 53.8%（21/39 例）、本剤 6 mg 1 日 2 回群 54.1%（20/37 例）、本剤 12 mg 1 日 2 回群 55.6%（20/36 例）、本剤 24 mg 1 日 2 回群 66.7%（24/36 例）、本剤 24 mg 1 日 1 回群 48.6%（17/35 例）、プラセボ群 67.6%（25/37 例）であり、SES-CD が 15 未満の被験者は本剤 3 mg 1 日 2 回群 59.0%（23/39 例）、本剤 6 mg 1 日 2 回群 59.5%（22/37 例）、本剤 12 mg 1 日 2 回群 58.3%（21/36 例）、本剤 24 mg 1 日 2 回群 58.3%（21/36 例）、本剤 24 mg 1 日 1 回群 60.0%（21/35 例）、プラセボ群 48.6%（18/37 例）であった。

二重盲検延長治療期は、合計 180 例（本剤 3 mg 1 日 2 回群 61 例、本剤 6 mg 1 日 2 回群 23 例、本剤 12 mg 1 日 2 回群 59 例、本剤 24 mg 1 日 1 回群 37 例）であった。

有効性

<主要評価項目>

導入療法期

投与 12 週時/16 週時の内視鏡的寛解率及び投与 16 週時の臨床的寛解率の結果を下記に示す。

投与 12 週時/16 週時の内視鏡的寛解率はプラセボ群と比較して 3 mg 1 日 2 回群、12 mg 1 日 2 回群、24 mg 1 日 2 回群及び 24 mg 1 日 1 回群の方が統計学的に有意に高かった。投与 16 週時の臨床的寛解率はプラセボ群と比較して 6 mg 1 日 2 回群の方が統計学的に有意に高かった（ $P \leq 0.1$ ）。

投与 12/16 週時の内視鏡寛解率及び投与 16 週時の臨床的寛解率（NRI、mITT 集団、全体集団）

投与群	評価例数	寛解率	プラセボ群との差*	
			調整済みの差 (95%CI)	P 値
投与 12 週時/16 週時の内視鏡的寛解率				
プラセボ	37	0%	—	
本剤 3 mg 1 日 2 回	39	10.3%	9.9 (−0.3, 20.1)	0.056
本剤 6 mg 1 日 2 回	37	8.1%	7.4 (−1.6, 16.4)	0.108
本剤 12 mg 1 日 2 回	36	8.3%	7.7 (−1.5, 16.8)	0.099
本剤 24 mg 1 日 2 回	36	22.2%	21.0 (6.8, 35.2)	0.004
本剤 24 mg 1 日 1 回	35	14.3%	13.6 (1.8, 25.5)	0.025

投与 16 週時の臨床的寛解率				
プラセボ	37	10.8%	—	
本剤 3 mg 1 日 2 回	39	12.8%	2.5 (−12.3, 17.3)	0.740
本剤 6 mg 1 日 2 回	37	27.0%	16.2 (−2.0, 34.3)	0.082
本剤 12 mg 1 日 2 回	36	11.1%	0.5 (−14.1, 15.0)	0.952
本剤 24 mg 1 日 2 回	36	22.2%	11.2 (−6.1, 28.5)	0.205
本剤 24 mg 1 日 1 回	35	14.3%	4.1 (−11.5, 19.6)	0.607

P 値が 0.1 以下の場合、統計学的に有意とした。

<副次評価項目>

導入療法期

投与 16 週時にプラセボ群と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が本剤 24 mg 1 日 2 回群で最も一貫して認められた。認められた評価項目は、修正臨床的寛解、臨床的改善、内視鏡的改善 (response)、内視鏡的改善 (improvement)、寛解 (投与 12 週時/16 週時の内視鏡的寛解及び投与 16 週時の臨床的寛解を達成)、改善 (投与 12 週時/16 週時の内視鏡的改善 (response) 及び投与 16 週時の臨床的改善を達成)、CDAI スコアの 70 以上減少、CDAI スコアの 100 以上減少、副腎皮質ステロイドを中止した被験者での臨床的寛解及び副腎皮質ステロイドを中止した被験者での CDAI スコア 150 未満達成であった。

また、hsCRP 及び便中カルプロテクチンのベースラインからの減少量は、それぞれ投与 2 週時及び 4 週時までにプラセボ群と比較して本剤 24 mg 1 日 2 回群の方が大きくなり、活動性クローン病の被験者で炎症が改善したことが示された。生活の質及び労働生産性については、ベースラインから投与 16 週時において、IBDQ、EQ-5D、Work Productivity and Activity Impairment 及び AP スコアはそれぞれ 6 mg BID 群で 113.4 から 155.2、0.7144 から 0.8082、60.6 から 41.2、5.5 から 2.7、24 mg BID 群でそれぞれ 113.1 から 157.5、0.6721 から 0.8020、57.9 から 31.1、5.3 から 2.9 であった。

延長治療期

ITT-R 集団では、延長治療期を通して臨床的寛解率、拡張内視鏡的改善率及び内視鏡的治癒率は、本剤 3 mg 1 日 2 回群と比較して本剤 12 mg 1 日 2 回群の方が統計学的に有意に高かった。

ITT-R 及び ITT-CR 集団とも、投与 52 週時 (延長治療期の終了時) の便中カルプロテクチンのベースラインからの減少量は、本剤 12 mg 1 日 2 回群で顕著に大きく、炎症マーカーの改善が持続したことが示された。

安全性

<導入療法期：投与 16 週時>

安全性解析集団 (本剤 3 mg 1 日 2 回群 39 例、本剤 6 mg 1 日 2 回群 37 例、本剤 12 mg 1 日 2 回群 36 例、本剤 24 mg 1 日 2 回群 36 例、本剤 24 mg 1 日 1 回群 35 例、プラセボ群：37 例) の投与 16 週までの有害事象、副作用、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の概要を下表に示す。

発現割合が 3% 以上の副作用は、本剤 3 mg 1 日 2 回群では疲労 10.3% (4 例)、クローン病 7.7% (3 例)、悪心、腹痛、発熱、頭痛、ほてり各 5.1% (2 例)、本剤 6 mg 1 日 2 回群では頭痛 5.4% (2 例)、本剤 12 mg 1 日 2 回群ではクローン病、疲労、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、酒さ各 5.6% (2 例)、本剤 24 mg 1 日 2 回では頭痛 16.7% (6 例)、尿路感染 8.3% (3 例)、上気道感染、ウイルス性上気道感染、不眠症、疲労、悪寒各 5.6% (2 例)、本剤 24 mg 1 日 1 回群では発疹 5.7% (2 例)、プラセボ群ではクローン病、疲労各 8.1% (3 例)、下痢、悪心、上気道感染、尿路感染、関節痛各 5.4% (2 例) であった。

発現割合が 10% 以上の有害事象は、本剤 3 mg 1 日 2 回群ではクローン病、疲労各 20.5% (8 例)、頭痛 17.9% (7 例)、腹痛、発熱各 12.8% (5 例)、嘔吐、ウイルス性上気道感染各 10.3% (4 例)、本剤 6 mg 1 日 2 回群では頭痛 18.9% (7 例)、クローン病 16.2% (6 例)、ウイルス性上気道感染 10.8% (4 例)、本剤 12 mg 1 日 2 回群ではクローン病 22.2% (8 例)、腹痛 16.7% (6 例)、ウイルス性上気道感染、上気道感染各 11.1% (4 例)、本剤 24 mg 1 日 2 回では頭痛 22.2% (8 例)、クローン病 13.9% (5 例)、疲労、上気道感染各 11.1% (4 例)、本剤 24 mg 1 日 1 回群では腹痛、頭痛各 14.3% (5 例)、プラセボ群ではクローン病 18.9% (7 例)、関節痛 10.8% (4 例) であった。

重篤な有害事象は、本剤 3 mg 1 日 2 回群ではクローン病 5.1% (2 例)、無脈性電気活動、腸間膜静脈血栓症、大腸菌

性菌血症、皮下組織膿瘍、敗血症、皮下組織膿瘍、処置後出血、急性呼吸不全、誤嚥性肺炎各 2.6% (1 例)、本剤 6 mg 1 日 2 回群ではクローン病 5.4% (2 例)、本剤 12 mg 1 日 2 回群では急性心筋梗塞、洞性頻脈、心室性頻脈、痔瘻、肛門出血、クローン病、小腸閉塞、直腸膿瘍、敗血症、尿路感染、処置後出血、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、失神、双極性障害、うつ病、急性腎障害、腎結石症各 2.8% (1 例)、本剤 24 mg 1 日 2 回群ではクローン病 5.6% (2 例)、過敏性腸症候群、小腸穿孔、敗血症、自殺企図各 2.8% (1 例)、本剤 24 mg 1 日 1 回群では小腸閉塞 5.7% (2 例)、回腸穿孔、イレウス、腸管瘻、腹膜癒着、腹膜炎、敗血症、尿路感染、低カリウム血症、低マグネシウム血症各 2.9% (1 例)、プラセボ群ではクローン病、脱水各 2.7% (1 例) であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤 3 mg 1 日 2 回群でクローン病 5.1% (2 例)、腸間膜静脈血栓症、皮下組織膿瘍各 2.6% (1 例)、本剤 6 mg 1 日 2 回群ではクローン病 2.7% (1 例)、本剤 12 mg 1 日 2 回群ではクローン病 8.3% (3 例)、血小板増加症、急性心筋梗塞洞性頻脈、心室性頻脈、痔瘻、小腸閉塞、直腸膿瘍、敗血症、失神、急性腎障害各 2.8% (1 例)、本剤 24 mg 1 日 2 回群ではクローン病 5.6% (2 例)、頭痛、脱毛症各 2.8% (1 例)、本剤 24 mg 1 日 1 回群では貧血、回腸穿孔、イレウス各 2.9% (1 例)、プラセボ群ではクローン病 5.4% (2 例)、末梢性ニューロパチー、関節痛、嘔吐、悪心各 2.7% (1 例) であった。

いずれの投与群でも死亡に至った有害事象の報告はなかった。

導入療法期（投与 16 週まで）の有害事象の概要（SA 集団、安全性解析集団）

	本剤 3 mg 1 日 2 回群	本剤 6 mg 1 日 2 回群	本剤 12 mg 1 日 2 回群	本剤 24 mg 1 日 2 回群	本剤 24 mg 1 日 1 回群	プラセボ群
有害事象	87.2% (34/39)	78.4% (29/37)	80.6% (29/36)	83.3% (30/36)	82.9% (29/35)	73.0% (27/37)
副作用	41.0% (16/39)	29.7% (11/37)	44.4% (16/36)	55.6% (20/36)	31.4% (11/35)	43.2% (16/37)
重篤な有害事象	12.8% (5/39)	5.4% (2/37)	27.8% (10/36)	8.3% (3/36)	20.0% (7/35)	5.4% (2/37)
治験薬の投与中止 に至った有害事象	10.3% (4/39)	2.7% (1/37)	25.0% (9/36)	8.3% (3/36)	11.4% (4/35)	13.5% (5/37)

＜二重盲検延長治療期：16 週時再無作為化～投与 52 週時＞

投与 16 週時に再無作為化された後の二重盲検延長治療期（本剤 3 mg 1 日 2 回群 60 例、本剤 6 mg 1 日 2 回群 23 例、本剤 12 mg 1 日 2 回群 59 例、本剤 24 mg 1 日 1 回群 36 例）の投与 52 週までの有害事象、副作用、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の概要を下表に示す。

発現割合が 3%以上の副作用は、本剤 3 mg 1 日 2 回群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加 5.0% (3 例)、クローン病、疼痛、インフルエンザ、上気道感染、関節痛各 3.3% (2 例)、本剤 6 mg 1 日 2 回群では副鼻腔炎 8.7% (2 例)、貧血、悪心、無力症、疲労、倦怠感、上気道感染、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、リンパ球数減少、トランスアミナーゼ上昇、頭痛、傾眠、丘疹性皮疹各 4.3% (1 例)、本剤 12 mg 1 日 2 回群では口腔ヘルペス、ウイルス性上気道感染各 6.8% (4 例)、尿路感染、ざ瘡、発疹各 5.1% (3 例)、クローン病、肺炎、頭痛、口腔咽頭痛各 3.4% (2 例)、本剤 24 mg 1 日 1 回群では上気道感染 5.6% (2 例) であった。

発現割合が 10%以上の有害事象は、本剤 3 mg 1 日 2 回群ではクローン病 18.3% (11 例)、本剤 6 mg 1 日 2 回群では該当はなく、本剤 12 mg 1 日 2 回群ではクローン病 13.6% (8 例)、ウイルス性上気道感染 11.9% (7 例)、本剤 24 mg 1 日 1 回群ではクローン病 13.9% (5 例) であった。

重篤な有害事象は、本剤 3 mg 1 日 2 回群ではクローン病 8.3% (5 例)、小腸閉塞 3.3% (2 例)、便秘、胃腸管閉塞、腸閉塞、腹部膿瘍、肛門膿瘍、蜂巣炎、インフルエンザ、敗血症、椎間板突出、変形性関節症、うつ病、誤嚥性肺炎各 1.7% (1 例)、本剤 6 mg 1 日 2 回群では胸痛、変形性関節症各 4.3% (1 例)、本剤 12 mg 1 日 2 回群ではクローン病 3.4% (2 例)、貧血、腹痛、腹部膿瘍、小腸閉塞、ホジキン病、胸腺の悪性新生物各 1.7% (1 例)、本剤 24 mg 1 日 1 回群ではクローン病 11.1% (4 例)、腹痛 2.8% (1 例) であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤 3 mg 1 日 2 回群ではクローン病 3.3% (2 例)、腸閉塞、腹部膿瘍、インフルエンザ、誤嚥性肺炎各 1.7% (1 例)、本剤 6 mg 1 日 2 回群では 0 例、本剤 12 mg 1 日 2 回群ではクローン病 5.1% (3 例)、リンパ節炎、口腔ヘルペス、ウイルス性上気道感染、体重増加各 2.8% (1 例)、本剤 24 mg 1 日 1 回群ではク

ローン病 8.3% (3 例) であった。

いずれの投与群でも死亡に至った有害事象の報告はなかった。

二重盲検延長治療期（投与 16～52 週まで）の有害事象の概要（SA 集団、安全性解析集団）

	本剤 3 mg 1 日 2 回群	本剤 6 mg 1 日 2 回群	本剤 12 mg 1 日 2 回群	本剤 24 mg 1 日 1 回群
有害事象	75.0% (45/60)	60.9% (14/23)	72.9% (43/59)	63.9% (23/36)
副作用	26.7% (16/60)	34.8% (8/23)	35.6% (21/59)	30.6% (11/36)
重篤な有害事象	25.0% (15/60)	8.7% (2/23)	8.5% (5/59)	11.1% (4/36)
治験薬の投与中止に至った有害事象	10.0% (6/60)	0	8.5% (5/59)	8.3% (3/36)

<非盲検延長治療期：投与 20 週時～投与 52 週時>

投与 20 週時以降の非盲検延長治療期（本剤 24 mg 1 日 2 回投与を受けていない患者群 33 例、本剤 24 mg 1 日 2 回投与を受けた患者群 27 例）の投与 52 週までの有害事象、副作用、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の概要を下表に示す。

発現割合が 3%以上の副作用は、本剤 24 mg 1 日 2 回投与を受けていない患者群では便秘、クローン病、鼓腸、食中毒、腹部膿瘍、膿瘍、带状疱疹、インフルエンザ、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、C-反応性蛋白増加、リンパ球数減少、皮膚乳頭腫、咳嗽、口腔咽頭痛、ざ瘡各 3.0% (1 例)、本剤 24 mg 1 日 2 回投与を受けた患者群ではクローン病 7.4% (2 例)、上腹部痛、口唇腫脹、インフルエンザ様疾患、腹部膿瘍、気管支炎、限局性感染、扁桃炎、尿路感染、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇、脂質異常症、関節痛、感覚鈍麻、皮膚囊腫、乾癬、発疹各 3.7% (1 例) であった。

発現割合が 10%以上の有害事象は、本剤 24 mg 1 日 2 回投与を受けていない患者群でクローン病 27.3% (9 例)、本剤 24 mg 1 日 2 回投与を受けた患者群ではクローン病 22.2% (6 例)、嘔吐、気管支炎、ウイルス性上気道感染、発疹各 11.1% (3 例) であった。

重篤な有害事象は、本剤 24 mg 1 日 2 回投与を受けていない患者群ではクローン病 21.2% (7 例)、洞性徐脈、腹痛、小腸痙、腸管狭窄、小腸閉塞、腹部膿瘍、腸管膿瘍各 3.0% (1 例)、本剤 24 mg 1 日 2 回投与を受けた患者群ではクローン病 11.1% (3 例)、腹部膿瘍、腎結石症各 3.7% (1 例) であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤 24 mg 1 日 2 回投与を受けていない患者群ではクローン病 15.2% (5 例)、小腸痙、腸管狭窄、膿瘍、腸管膿瘍各 3.0% (1 例)、本剤 24 mg 1 日 2 回投与を受けた患者群ではクローン病 11.1% (3 例)、腹部膿瘍 3.7% (1 例) であった。

いずれの投与群でも死亡に至った有害事象の報告はなかった。

非盲検延長治療期（投与 20～52 週まで）の有害事象の概要（SA 集団、安全性解析集団）

	本剤 24 mg 1 日 2 回投与を 受けていない患者群	本剤 24 mg 1 日 2 回 受けた患者群
有害事象	78.8% (26/33)	92.6% (25/27)
副作用	15.2% (5/33)	40.7% (11/27)
重篤な有害事象	33.3% (11/33)	14.8% (4/27)
治験薬の投与中止に至った有害事象	21.2% (7/33)	14.8% (4/27)

薬物動態

導入療法期の本剤 1 日 2 回を投与したときのウパダシチニブの血漿中濃度の平均値は、朝の投与後 12 時間以内では、本剤 3 mg 1 日 2 回群が 3.3–18.9 ng/mL、本剤 6 mg 1 日 2 回群が 5.8–28.1 ng/mL、本剤 12 mg 1 日 2 回群が 11.2–62.6 ng/mL、本剤 24 mg 1 日 2 回群が 39.2–92.0 ng/mL であった。また、本剤 24 mg 1 日 1 回群では投与後 24 時間以内のウパダシチニブの血漿中濃度の平均値は、26.3–131 ng/mL であった。

延長治療期のウパダシチニブの血漿中濃度は、導入療法期の各用量群と一致していた。

注意 1：本邦で承認されている本剤の剤型及び規格徐放錠（7.5 mg、15 mg、30 mg 及び 45 mg）。

注意 2：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

<関節リウマチ>

① M14-663 (SELECT-SUNRISE) 試験：国内第Ⅱb/Ⅲ相試験^{24)、25)、26)}

試験概要

目 的	csDMARD で効果不十分であった中等症から重症の日本人活動性関節リウマチ患者に本剤及び csDMARD を併用投与したときの安全性、有効性及び用量反応性の評価																															
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験																															
対 象	一定用量の csDMARD を投与中で、csDMARD で効果不十分であった中等症から重症の活動性関節リウマチ患者																															
主な選択基準	以下の基準を満たす 18 歳以上の患者 ・ ACR/EULAR2010 に基づき、関節リウマチの診断を受けてから 3 ヶ月以上経過している患者 ・ 以下の疾患活動性基準に定義される活動性関節リウマチを有する患者 ・ スクリーニング及びベースライン来院時に 68 関節に基づく圧痛関節数が 6 ヶ所以上 ・ スクリーニング及びベースライン来院時に 66 関節に基づく腫脹関節数が 6 ヶ所以上 ・ スクリーニング時に hsCRP が 3 mg/L 以上（中央検査機関） ・ 3 ヶ月以上にわたり csDMARD 療法を受けており、治験薬初回投与前 4 週間以上にわたり一定用量の csDMARD の投与を受けている患者 ・ MTX、スルファサラジン、レフルノミド、ブシラミン又はイグマチモドの 1 つ以上で効果が認められない患者 ・ JAK 阻害薬（トファシチニブ、バリシチニブ及びフィルゴチニブを含むがこれらに限定しない）による治療歴がない患者 ・ bDMARD による治療で効果不十分となったことがない患者 ・ 17 歳以前に発現した関節炎の既往歴がない、又は関節リウマチ以外の炎症性関節疾患の合併がない患者 ・ スクリーニング時臨床検査値の除外基準（血清 AST 及び ALT が ULN の 2 倍超、eGFR が 40 mL/min/1.73 m² 未満、総白血球数が 2500/μL 未満、好中球数〔絶対値〕が 1500/μL 未満、血小板数が 100000/μL 未満、リンパ球数〔絶対値〕が 800/μL 未満及びヘモグロビン 10 g/dL 未満）に該当しない患者 等																															
試験方法	本試験は、12 週間のプラセボ対照二重盲検並行群間投与（第 1 ピリオド）及び第 1 ピリオド終了後本剤の盲検下長期投与（第 2 ピリオド）の 2 つの投与期間で構成される。試験に組み入れた被験者を、以下の 6 投与群のいずれかに 3 : 3 : 3 : 1 : 1 : 1 の割合で無作為割付し、それぞれの用量を 1 日 1 回投与した。無作為割付は過去の bDMARD 使用の有無で層別した。 <table><tr><td>投与群</td><td>予定割付数</td><td>第 1 ピリオド 12 週間投与</td><td>第 2 ピリオド長期投与</td></tr><tr><td>本剤 7.5 mg</td><td>48</td><td>本剤 7.5 mg</td><td>本剤 7.5 mg 継続</td></tr><tr><td>本剤 15 mg</td><td>48</td><td>本剤 15 mg</td><td>本剤 15 mg 継続</td></tr><tr><td>本剤 30 mg</td><td>48</td><td>本剤 30 mg</td><td>本剤 30 mg 継続</td></tr><tr><td>プラセボ 1</td><td>16</td><td>プラセボ</td><td>本剤 7.5 mg に切替</td></tr><tr><td>プラセボ 2</td><td>16</td><td>プラセボ</td><td>本剤 15 mg に切替</td></tr><tr><td>プラセボ 3</td><td>16</td><td>プラセボ</td><td>本剤 30 mg に切替</td></tr></table> 被験者は投与 24 週時まで一定用量の csDMARD 投与を継続することとし、試験期間中は安全性の理由に対してのみ減量可とした。 12 週時来院（第 1 ピリオドの最終日）を完了した被験者は盲検下長期継続投与期間（第 2 ピリオド、本邦での関節リウマチの適応承認取得まで）に移行した。				投与群	予定割付数	第 1 ピリオド 12 週間投与	第 2 ピリオド長期投与	本剤 7.5 mg	48	本剤 7.5 mg	本剤 7.5 mg 継続	本剤 15 mg	48	本剤 15 mg	本剤 15 mg 継続	本剤 30 mg	48	本剤 30 mg	本剤 30 mg 継続	プラセボ 1	16	プラセボ	本剤 7.5 mg に切替	プラセボ 2	16	プラセボ	本剤 15 mg に切替	プラセボ 3	16	プラセボ	本剤 30 mg に切替
投与群	予定割付数	第 1 ピリオド 12 週間投与	第 2 ピリオド長期投与																													
本剤 7.5 mg	48	本剤 7.5 mg	本剤 7.5 mg 継続																													
本剤 15 mg	48	本剤 15 mg	本剤 15 mg 継続																													
本剤 30 mg	48	本剤 30 mg	本剤 30 mg 継続																													
プラセボ 1	16	プラセボ	本剤 7.5 mg に切替																													
プラセボ 2	16	プラセボ	本剤 15 mg に切替																													
プラセボ 3	16	プラセボ	本剤 30 mg に切替																													
有効性の 主要評価項目	投与 12 週時の ACR 20 反応率																															

有効性の 副次的評価項目	第1ピリオド ・投与12週時の DAS 28 (CRP) のベースラインからの変化量 ・健康評価質問票－障害指数 (HAQ-DI) のベースラインからの変化量 ・投与12週時の ACR 50 及び ACR 70 反応率 ・Short Form 36 項目健康調査票 (SF-36) 身体的構成要素スコア (PCS) のベースラインからの変化量 ・投与12週時の DAS 28 (CRP) に基づく LDA 達成率 ・投与12週時の DAS 28 (CRP) に基づく CR 達成率 ・投与1週時の ACR 20 反応率 ・慢性疾患療法の機能的評価-倦怠感 (FACIT-F) のベースラインからの変化量 ・関節リウマチの就業不安定尺度 (RA-WIS) のベースラインからの変化量 ・朝のこわばり (重症度) のベースラインからの変化量 等 第2ピリオド ・ACR 20、ACR 50 及び ACR 70 反応率 ・DAS 28 (CRP) に基づく LDA 及び CR 達成率 等
統計手法	<u>解析対象集団</u> 無作為割付され、1 回以上治験薬を投与されたすべての被験者（最大の解析対象集団：FAS）を有効性解析対象集団とした。治験薬を1回以上投与されたすべての被験者を安全性解析対象集団とした（無作為割付された投与群に関わらず実際に投与された治験薬に基づく）。 <u>欠測値の取り扱い</u> ・2 値変数に対する主要解析には NRI を、連続変数に対する主解析は多重補完法 (MI) を用いた。 ・重要な評価項目では感度解析として OC 法を実施し、反復測定解析には、混合効果・反復測定モデル (MMRM) を適用した。 ・長期有効性解析では欠測値の補完は行わず、As Observed (AO) 解析を用いた。 <u>主要評価項目の主解析</u> 各本剤投与群の ACR 20 反応率は、主要層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いてプラセボ群と比較した。各本剤投与群及びプラセボ群の用量反応関係について、投与12週時の ACR 20 反応率を用いてコクラン・アーミテージ検定を行った。有意水準は両側 0.05 とした。 <u>副次解析</u> 重要な副次評価項目について、2 値変数の解析は投与群ごとに頻度及び割合を示し、本剤投与群とプラセボ群との群間比較は主要評価項目と同様に主要層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を行った。主要な連続変数 (DAS28 及び HAQ-DI の変化量) については各投与群の平均値、標準偏差、中央値及び範囲を示し、群間比較は、固定因子、ベースライン値及び主要な層別因子を共変量として、共分散分析 (ANCOVA) を用いて解析した。その他の連続変数は過去の bDMARD 使用の有無を主な層別因子とし、混合効果・MMRM を用いて統計学的推定を行った。有意水準は両側 0.05 とした。長期有効性については評価時点ごとに要約統計量を用いて要約した。
安全性評価項目	有害事象、身体検査、臨床検査、心電図及びバイタルサイン
薬物動態評価項目	血漿中ウバダシチニブ濃度

【結 果】

全体で 197 例が無作為割付され（本剤 7.5 mg 群 49 例、15 mg 群 49 例、30 mg 群 50 例及びプラセボ群 49 例）、すべての被験者が治験薬の投与を受けた（FAS）。人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性は投与群間でおおむね均衡していた。本剤投与群 148 例中 140 例（7.5 mg 群 49 例、15 mg 群 47 例、30 mg 群 44 例）及びプラセボ群 47 例が第1ピリオドの試験を終了し、第2ピリオドに移行した。全体で 10 例（本剤 15 mg 群 2 例、30 mg 群 6 例及びプラセボ群 2 例）が投与を中止し、主な中止理由は有害事象 6 例等であった。

投与 84 週時のデータカットオフ時点で 152 例（本剤 7.5 mg 群 55 例、15 mg 群 54 例、30 mg 群 43 例：本剤継続投与群及びプラセボからの切替群を含む）が投与継続中で、投与中止は 35 例（7.5 mg 群 10 例、15 mg 群 8 例、30 mg 群 17 例）であり、主な中止理由は有害事象 26 例及び同意撤回 4 例等であった。

有効性

<主要評価項目>

csDMARD 併用下、本剤 7.5 mg 及び 15 mg を 1 日 1 回又はプラセボを投与したとき、本剤 7.5 mg 及び 15 mg 群における 12 週時の ACR 20 反応率は、プラセボ群に対する統計学的な有意差が認められた (P<0.001)。

投与 12 週時の ACR 20 反応率 (FAS、NRI)

投与群	評価例数	反応例数	反応率 (95%CI ^a)	プラセボとの差	
				最小二乗平均 (95%CI ^a)	P 値 ^b
プラセボ	49	21	42.9 (29.0, 56.7)	—	
本剤 7.5 mg	49	37	75.5 (63.5, 87.6)	32.7 (14.3, 51.0)	<0.001
本剤 15 mg	49	41	83.7 (73.3, 94.0)	40.8 (23.5, 58.1)	<0.001

a : 正規分布に基づいた 95%CI

b : bDMARD 前治療歴で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定 (有意水準 : 両側 0.05)

コクラン・アーミテージ検定による用量反応関係は統計学的に有意であった (P<0.001)。

<副次的評価項目>

本剤 15 mg 群の FACIT-F 及び RA-WIS を除く投与 12 週時のすべての重要な副次評価項目並びに投与 1 週時の ACR 20 反応率で、本剤各投与群でプラセボ群に対する統計学的有意差が認められた。

投与 12 週時の副次評価項目 (FAS)

評価項目	評価 例数	反応率・最小二乗平均 (95%CI)	プラセボとの差	
			最小二乗平均 (95%CI)	P 値
DAS 28 (CRP) のベースラインからの変化量				
プラセボ	49	-0.79 (-1.158, -0.426)	—	
本剤 7.5 mg	49	-2.08 (-2.430, -1.727)	-1.29 (-1.693, -0.880)	<0.001
本剤 15 mg	49	-2.39 (-2.735, -2.043)	-1.60 (-2.005, -1.190)	<0.001
HAQ-DI のベースラインからの変化量				
プラセボ	49	-0.10 (-0.245, 0.043)	—	
本剤 7.5 mg	49	-0.41 (-0.545, -0.267)	-0.30 (-0.465, -0.144)	<0.001
本剤 15 mg	49	-0.45 (-0.583, -0.309)	-0.34 (-0.505, -0.184)	<0.001
ACR 50 反応率				
プラセボ	49	16.3% (6.0, 26.7)	—	
本剤 7.5 mg	49	40.8% (27.1, 54.6)	24.5 (7.3, 41.7)	0.007
本剤 15 mg	49	65.3% (52.0, 78.6)	49.0 (32.1, 65.9)	<0.001
ACR 70 反応率				
プラセボ	49	2.0% (0.0, 6.0)	—	
本剤 7.5 mg	49	20.4% (9.1, 31.7)	18.4 (6.4, 30.3)	0.004
本剤 15 mg	49	34.7% (21.4, 48.0)	32.7 (18.7, 46.6)	<0.001
SF-36 PCS のベースラインからの変化量				
プラセボ	47	2.88 (1.03, 4.72)	—	
本剤 7.5 mg	49	7.21 (5.43, 8.99)	4.33 (2.10, 6.57)	<0.001
本剤 15 mg	48	6.38 (4.60, 8.15)	3.50 (1.25, 5.75)	0.002
LDA (DAS 28 [CRP] ≤3.2) 達成率				
プラセボ	49	18.4% (7.5, 29.2)	—	
本剤 7.5 mg	49	53.1% (39.1, 67.0)	34.7 (17.0, 52.4)	<0.001
本剤 15 mg	49	69.4% (56.5, 82.3)	51.0 (34.2, 67.9)	<0.001

評価項目	評価 例数	反応率・最小二乗平均 (95%CI)	プラセボとの差	
			最小二乗平均 (95%CI)	P 値
CR (DAS 28 [CRP] <2.6) 達成率				
プラセボ	49	6.1% (0.0, 12.8)	—	
本剤 7.5 mg	49	36.7% (23.2, 50.2)	30.6 (15.5, 45.7)	<0.001
本剤 15 mg	49	57.1% (43.3, 71.0)	51.0 (35.6, 66.4)	<0.001
投与 1 週時の ACR 20 反応率				
プラセボ	49	8.2% (0.5, 15.8)	—	
本剤 7.5 mg	49	30.6% (17.7, 43.5)	22.4 (7.4, 37.5)	0.006
本剤 15 mg	49	24.5% (12.4, 36.5)	16.3 (2.1, 30.6)	0.026
FACIT-F のベースラインからの変化量				
プラセボ	47	1.81 (−0.35, 3.97)	—	
本剤 7.5 mg	49	4.47 (2.38, 6.55)	2.66 (0.12, 5.20)	0.040
本剤 15 mg	48	3.60 (1.53, 5.68)	1.79 (−0.77, 4.35)	0.169
RA-WIS のベースラインからの変化量				
プラセボ	34	−0.69 (−2.58, 1.21)	—	
本剤 7.5 mg	31	−3.22 (−5.09, −1.36)	−2.54 (−4.68, −0.39)	0.021
本剤 15 mg	24	−2.74 (−4.75, −0.74)	−2.06 (−4.36, 0.25)	0.080
朝のこわばり（重症度）のベースラインからの変化量				
プラセボ	47	−1.02 (−1.65, −0.39)	—	
本剤 7.5 mg	49	−2.83 (−3.44, −2.22)	−1.81 (−2.57, −1.04)	<0.001
本剤 15 mg	48	−2.84 (−3.45, −2.23)	−1.82 (−2.59, −1.05)	<0.001

2 値変数は NRI 補完法を用いて主要層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を行った。主要な連続変数である DAS 28 (CRP) 及び HAQ-DI 変化量は MI 法を用い ANCOVA により解析した。その他の反復測定解析は MMRM を適用した。

<第 2 ピリオド (盲検下長期継続投与期間)>

第 2 ピリオドに組み入れられた被験者において、投与 84 週時データカットオフ時点で本剤 7.5 mg を継続投与していた被験者の割合は 84.6%、15 mg 群の被験者の割合は 87.1%であった。投与 60 週時及び 84 週時の主な評価項目について下表に示す。

長期継続投与時の主な評価項目 (FAS、A0)

投与群	投与 60 週時	投与 84 週時
ACR 20 反応率		
プラセボ 1 : プラセボ→7.5 mg	93.3%	100%
プラセボ 2 : プラセボ→15 mg	91.7%	91.7%
7.5 mg 継続投与群	95.5%	95.5%
15 mg 継続投与群	88.1%	90.5%
ACR 50 反応率		
プラセボ 1 : プラセボ→7.5 mg	62.5%	78.6%
プラセボ 2 : プラセボ→15 mg	75.0%	91.7%
7.5 mg 継続投与群	86.0%	81.8%
15 mg 継続投与群	66.7%	76.2%
ACR 70 反応率		
プラセボ 1 : プラセボ→7.5 mg	43.8%	57.1%
プラセボ 2 : プラセボ→15 mg	50.0%	41.7%
7.5 mg 継続投与群	53.5%	47.7%
15 mg 継続投与群	51.2%	61.9%

投与群	投与 60 週時	投与 84 週時
LDA (DAS 28 [CRP] ≤ 3.2) 達成率		
プラセボ 1 : プラセボ→7.5 mg	87.5%	86.7%
プラセボ 2 : プラセボ→15 mg	91.7%	91.7%
7.5 mg 継続投与群	93.2%	90.9%
15 mg 継続投与群	88.4%	93.0%
CR (DAS 28 [CRP] < 2.6) 達成率		
プラセボ 1 : プラセボ→7.5 mg	68.8%	80.0%
プラセボ 2 : プラセボ→15 mg	83.3%	91.7%
7.5 mg 継続投与群	79.5%	79.5%
15 mg 継続投与群	72.1%	81.4%

安 全 性

全体で 197 例（本剤 7.5 mg 群 49 例、15 mg 群 49 例、30 mg 群 50 例及びプラセボ群 49 例）が治験薬の投与を 1 回以上受けた（安全性解析対象集団）。

投与 12 週時までの有害事象、副作用、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況を下表に示す。副作用は 7.5 mg の 36.7%（18/49 例）及び 15 mg 群の 32.7%（16/49 例）に認められ、2 例以上に認められた副作用は、7.5 mg 群では鼻咽頭炎 10.2%（5 例）及び口腔ヘルペス 4.1%（2 例）で、15 mg 群では鼻咽頭炎 6.1%（3 例）、好中球減少症 4.1%（2 例）であった。

投与 12 週時のまでの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	プラセボ群	本剤 7.5 mg 群	本剤 15 mg 群
有害事象	49.0% (24/49)	59.2% (29/49)	57.1% (28/49)
副作用	16.3% (8/49)	36.7% (18/49)	32.7% (16/49)
重篤な有害事象	0	2.0% (1/49)	2.0% (1/49)
投与中止に至った有害事象	0	0	2.0% (1/49)

盲検下長期継続投与期間の投与 84 週時データカットオフ時点までの有害事象の発現件数及び発現率（100 人年あたり）は、7.5 mg 群 458 件（352.9 件/100 人年）、15 mg 群 458 件（366.1 件/100 人年）で、副作用発現率は 7.5 mg 群で 171 件（131.7 件/100 人年）、15 mg 群で 181 件（144.7 件/100 人年）であった。5 件/100 人年以上に認められた副作用は、7.5 mg 群では鼻咽頭炎 34.7 件/100 人年、帯状疱疹 6.9 件/100 人年及び口内炎 6.2 件/100 人年で、15 mg 群では鼻咽頭炎 24.0 件/100 人年及び帯状疱疹 8.8 件/100 人年であった。

投与 12 週時までに認められた重篤な有害事象は 7.5 mg 群では一過性脳虚血発作 1 例、15 mg 群で蜂巣炎 1 例であった。プラセボ群では重篤な有害事象の報告はなかった。投与 84 週時データカットオフ時点までの重篤な有害事象の発現件数及び発現率（100 人年あたり）は、本剤 7.5 mg 群 21 件（16.2 件/100 人年）、15 mg 群 26 件（20.8 件/100 人年）であった。2 件以上に発現した重篤な有害事象は 7.5 mg 群では帯状疱疹 3 件（2.3 件/100 人年）、肺炎及び気縦隔症各 2 件（1.5 件/100 人年）で、15 mg 群では帯状疱疹及び蜂巣炎各 2 件（1.6 件/100 人年）であった。あった。投与後 60 週時において重篤な副作用と判断されたのは、7.5 mg 継続投与群 4 例 4 件（帯状疱疹 2 例、脳梗塞、一過性脳虚血発作各 1 例）、プラセボ→7.5 mg 群 2 例 2 件（虫垂炎及び肺炎各 1 例）、15 mg 継続投与群 5 例 5 件（急性腎盂腎炎、蜂巣炎、帯状疱疹、腸管穿孔及び細菌性肺炎各 1 例）、プラセボ→15 mg 群 2 例 3 件（1 例に急性リンパ性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性各 1 件の他、胆嚢炎 1 例）であった。また、投与 60 週時以降、84 週時データカットオフ時点までに新たに報告された重篤な副作用は、7.5 mg 継続投与群 2 例 2 件（帯状疱疹及び肺炎各 1 例）、15 mg 継続投与群 1 例 1 件（蜂巣炎）、プラセボ→15 mg 群 2 例 2 件（帯状疱疹及び水腎症各 1 例）であった。プラセボ→7.5 mg 群には新たな重篤な副作用の報告はなかった。

投与 12 週時までには治験薬の投与中止に至った有害事象は 15 mg 群の蜂巣炎 2.0%（1 例）であった。84 週時データカットオフ時点までに治験薬の投与中止に至った有害事象の発現件数及び発現率（100 人年あたり）は、7.5 mg 群 7 件（5.4 件/100 人年）、15 mg 群 11 件（8.8 件/100 人年）であり、用量依存性がみられた。2 件以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は 7.5 mg 群で帯状疱疹 2 件（1.5 件/100 人年）で、投与 60 週時データカットオフ時点から変わらなかった。

投与 12 週時までには死亡例は報告されなかった。投与 84 週時データカットオフまでに 7.5 mg 継続群、15 mg 継続群、プラセボ→7.5 mg 群及びプラセボ→15 mg 群に死亡は報告されなかった。

薬物動態

24 時間の投与間隔において、血漿中ウパダシチニブ濃度の平均値の範囲は、7.5 mg 群で 3.98～23.8 ng/mL、15 mg 群で 6.2～48.1 ng/mL であった。絶食下投与時の血漿中ウパダシチニブ濃度は 2 時間以内に最高濃度に到達し、7.5 mg 及び 15 mg（いずれも 1 日 1 回）を投与したときの C_{max} の平均値はそれぞれ 31.9 ng/mL 及び 61.0 ng/mL で、 AUC_{0-24} はそれぞれ 272 ng·h/mL 及び 520 ng·h/mL であった。評価した用量範囲で血漿中ウパダシチニブ濃度にはほぼ用量比例性が認められた。本試験で認められた薬物動態パラメータは、関節リウマチ患者にウパダシチニブを投与した他の試験で既に得られた結果とおおむね一致していた。

（「VII. 1. (2). 2) 関節リウマチ患者における反復投与時の血中ウパダシチニブ濃度」の項参照）

注意 1：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

注意 2：ウパダシチニブの 30 mg の投与群については、承認外の用法及び用量のため、削除しています。

② M15-555（SELECT-MONOTHERAPY）試験：国際共同第Ⅲ相試験^{27)、28)}

試験概要

目 的	MTX で効果不十分な中等症から重症の活動性関節リウマチ患者に本剤を単独投与したときの安全性及び有効性の評価
試験デザイン	国際共同（本邦を含む 24 カ国）、多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬（MTX）対照、並行群間比較試験
対 象	一定用量の MTX 投与で効果不十分な中等症から重症の活動性関節リウマチ患者
主な選択基準	以下の基準を満たす 18 歳以上の患者 ・ ACR/EULAR2010 に基づき、関節リウマチの診断を受けてから 3 ヶ月以上経過している患者 ・ MTX で効果不十分であるが、15 mg/週以上の MTX 経口投与に対する忍容性、又は 12.5 mg/週以上の MTX 経口投与に対して不耐容の場合には 10 mg/週以上の MTX 経口投与に対する忍容性が認められている患者（MTX の用量に関して地域のガイドラインを適用可能とする） ・ 以下の疾患活動性基準に定義される活動性関節リウマチを有する患者 ・ スクリーニング及びベースライン来院時に 68 関節に基づく圧痛関節数が 6 カ所以上 ・ スクリーニング及びベースライン来院時に 66 関節に基づく腫脹関節数が 6 カ所以上 ・ スクリーニング時に hsCRP が 3 mg/L 以上（中央検査機関） ・ JAK 阻害薬（トファシチニブ、バリシチニブ及びフィルゴチニブを含むがこれらに限定しない）又は bDMARD による治療歴がない患者 ・ 17 歳以前に発症した関節炎の既往歴又は関節リウマチ以外の炎症性関節疾患の合併がない患者 ・ スクリーニング時臨床検査値の除外基準（血清 AST 及び ALT が ULN の 2 倍超、eGFR が 40 mL/min/1.73 m² 未満、総白血球数が 2500/μL 未満、好中球数〔絶対値〕が 1500/μL 未満、血小板数が 100000/μL 未満、リンパ球数〔絶対値〕が 800/μL 未満及びヘモグロビン 10 g/dL 未満）に該当しない患者 等

試験方法	本試験は、本剤 14 週間の無作為化二重盲検並行群間投与（第 1 ペリオド）及び第 1 ペリオド終了後本剤の盲検下長期投与（第 2 ペリオド）の 2 つの投与期間で構成される。試験に組み入れた被験者を、以下の 4 投与群のいずれかに 2 : 2 : 1 : 1 の割合で無作為割付し、それぞれの用量を投与した。																				
	<table><tr><td>投与群</td><td>予定割付数</td><td>第 1 ペリオド 14 週間投与</td><td>第 2 ペリオド長期投与</td></tr><tr><td>15 mg</td><td>200</td><td>本剤 15 mg 単独 1 日 1 回</td><td>本剤 15 mg 継続</td></tr><tr><td>30 mg</td><td>200</td><td>本剤 30 mg 単独 1 日 1 回</td><td>本剤 30 mg 継続</td></tr><tr><td>MTX→15 mg</td><td>100</td><td>MTX 単独</td><td>本剤 15 mg に切替</td></tr><tr><td>MTX→30 mg</td><td>100</td><td>MTX 単独</td><td>本剤 30 mg に切替</td></tr></table>	投与群	予定割付数	第 1 ペリオド 14 週間投与	第 2 ペリオド長期投与	15 mg	200	本剤 15 mg 単独 1 日 1 回	本剤 15 mg 継続	30 mg	200	本剤 30 mg 単独 1 日 1 回	本剤 30 mg 継続	MTX→15 mg	100	MTX 単独	本剤 15 mg に切替	MTX→30 mg	100	MTX 単独	本剤 30 mg に切替
	投与群	予定割付数	第 1 ペリオド 14 週間投与	第 2 ペリオド長期投与																	
	15 mg	200	本剤 15 mg 単独 1 日 1 回	本剤 15 mg 継続																	
	30 mg	200	本剤 30 mg 単独 1 日 1 回	本剤 30 mg 継続																	
	MTX→15 mg	100	MTX 単独	本剤 15 mg に切替																	
MTX→30 mg	100	MTX 単独	本剤 30 mg に切替																		
ベースライン時にはすべての被験者が MTX を中止し、盲検下で組入れ前に使用していた MTX の一定用量に基づき MTX 7.5～25 mg/週又はプラセボを継続投与した。日本人被験者は、組入れ前に使用していた MTX の一定用量（8、10 又は 12、14 又は 16 mg/週）に基づき、それぞれ MTX 7.5、10 又は 15 mg/週を投与した。																					
投与 14 週時来院（第 1 ペリオドの最終日）を完了した被験者は、本試験の盲検下長期継続投与期間（第 2 ペリオド、226 週間）に移行した。第 1 ペリオドで本剤 15 mg 又は 30 mg に割り付けられた被験者はいずれもその用量で、MTX 群に割り付けられた被験者は MTX を中止し、事前に規定された割付に従って 15 mg 又は 30 mg の 1 日 1 回投与を盲検下で継続した。ただし投与 26 週時に CDAI≤10 以下に基づく LDA を達成しなかった被験者は、投与 26 週時評価終了後に救援治療として基礎治療を行った。																					
試験期間：35 日間のスクリーニング期間、14 週間の無作為化二重盲検並行群間比較投与期間（第 1 ペリオド）、226 週間の盲検下継続投与期間（第 2 ペリオド）、及び 30 日の追跡調査期間																					
有効性の 主要評価項目	・投与 14 週時の ACR 20 反応率（米国要件） ・投与 14 週時の DAS 28（CRP） ≤3.2 に基づく LDA 達成率（欧州要件）																				
有効性の 副次的評価項目	<u>第 1 ペリオド</u> （順位付けされた重要な副次評価項目） 1) 投与 14 週時の DAS 28（CRP）のベースラインからの変化量 2) HAQ-DI のベースラインからの変化量 3) SF-36 PCS のベースラインからの変化量 4) DAS 28（CRP）に基づく CR 達成率 5) 朝のこわばり（持続時間）のベースラインからの変化量 （その他の重要な副次評価項目） ・投与 14 週時の ACR 50 及び ACR 70 反応率等 <u>第 2 ペリオド（84 週時までの評価）</u> ・ACR 20、ACR 50 及び ACR 70 反応率 ・DAS 28（CRP）に基づく LDA 及び CR 達成率等																				
統計手法	<u>解析対象集団</u> 無作為割付され、1 回以上治験薬を投与されたすべての被験者を有効性解析対象集団（FAS）とした。治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を安全性解析対象集団とした（無作為割付された投与群に関わらず実際に投与された治験薬に基づく）。 <u>欠測値の取り扱い</u> ・ 2 値変数に対する主要解析には NRI を、連続変数に対する主解析は MI を用いた。 ・ 重要な評価項目では感度解析として OC 法を実施し、反復測定解析には MMRM を適用した。 ・ 長期有効性解析では欠測値の補完は行わず、AO 解析を用いた。 <u>主要評価項目の主解析</u> 各本剤投与群の投与 14 週時の ACR 20 反応率は、主要層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて MTX 併合群と比較した。本剤 2 用量における主要評価項目の第 I 種の過誤率は、構造化仮説群に対する多重性制御法を用いて厳密に調整した。各用量に対する有意水準は 0.025 とした。																				

	副次解析 重要な副次評価項目について、2 値変数の解析は投与群ごとに頻度及び割合を示し、群間比較は主要評価項目と同様に主要層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を行った。主要な連続変数（DAS 28 及び HAQ-DI の変化量）については各投与群の平均値、標準偏差、中央値及び範囲を示し、群間比較は、固定因子、ベースライン値及び主要な層別因子とする共変量として ANCOVA を用いて解析した。その他の連続変数は主要な層別因子を共変量とし、MMRM を用いて統計学的推定を行った。各本剤投与群と MTX 併合群との差の最小二乗平均、並びに 95%CI 及び P 値を算出し、名目上の P 値と調整 P 値（構造化仮説群に対する多重性制御法による）の両方を示した。 長期有効性については、全て要約統計量を用いて要約した。
安全性評価項目	有害事象、身体検査、臨床検査、心電図及びバイタルサイン
薬物動態評価項目	血漿中ウパダシチニブ濃度

【結 果】

全体で 648 例が無作為割付され（本剤 15 mg 群 217 例、30 mg 群 215 例及び MTX 群 216 例）、すべての被験者が治験薬の投与を受けた（FAS）。人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性は投与群間で均衡していた。全体で 598 例（本剤 15 mg 群 199 例、30 mg 群 202 例及び MTX 群 197 例）が第 1 ペリオドの投与期間を終了した。50 例（本剤 15 mg 群 18 例、30 mg 群 13 例及び MTX 群 19 例）が投与を中止し、主な中止理由は同意撤回 19 例、有害事象 17 例、追跡不能 6 例及び効果不十分 5 例等であった。

第 1 ペリオドを終了した 598 例（本剤 15 mg 継続群と MTX からの切替を含む 15 mg 群：300 例、本剤 30 mg 継続群と MTX からの切替を含む 30 mg 群 298 例）が第 2 ペリオドに参加し本剤の投与を受けた。投与 84 週時のデータカットオフ時点において 15 mg 群 238 例及び 30 mg 群 243 例が投与継続中で、投与を中止した 117 例（15 mg 群 62 例、30 mg 群 55 例）の主な中止理由は有害事象 35 例及び同意撤回 25 例であった。

日本人集団では試験に参加した 65 例が無作為割付され（本剤 15 mg 群 22 例、30 mg 群 21 例及び MTX 群 22 例）、すべての被験者が治験薬の投与を受けた（FAS）。MTX 群 3 例が同意撤回により、15 mg 群の 1 例がその他の理由により投与を中止した。第 1 ペリオドを終了した 61 例（本剤 15 mg 継続群と MTX からの切替を含む 15 mg 群：32 例、本剤 30 mg 継続群と MTX からの切替を含む 30 mg 群 29 例）が第 2 ペリオドに参加し投与を受けた。投与 84 週時のデータカットオフ時点において 15 mg 群 29 例及び 30 mg 群 25 例が投与継続中で、投与を中止した 7 例（15 mg 群 3 例、30 mg 群 4 例）の中止理由は有害事象 4 例及び同意撤回 1 例の他、その他の理由 2 例であった。

有 効 性

<主要評価項目>

日本人を含む全体集団の本剤 15 mg（1 日 1 回）の単独投与群と MTX 単独投与群を比較した結果、14 週時の ACR 20 反応率は、15 mg 群で MTX 群に対する統計学的な有意差が認められた（ $P < 0.001$ ）。また DAS 28（CRP） ≤ 3.2 に基づく LDA 達成率は、同様に本剤 15 mg 群で MTX 群に対する統計学的有意差が認められた（ $P < 0.001$ ）。

日本人集団では、投与 14 週時の ACR 20 反応率は、MTX 群と比較して本剤 15 mg 群で数値的に高く、MTX 群に対する統計学的有意差が認められた（ $P < 0.001$ ）。また、投与 14 週時の DAS 28（CRP）に基づく LDA 達成率も、本剤 15 mg で数値的に高く、MTX 群に対する統計学的有意差が認められた（ $P < 0.001$ ）。

投与 14 週時の ACR 20 反応率及び DAS 28（CRP）に基づく LDA 達成率（FAS、NRI）

	評価項目	本剤 15 mg 群	MTX 群
全体 集団	ACR 20 反応率（反応例数/評価例数）	67.7%（147/217）	41.2%（89/216）
	MTX との差（95%CI ^a ）	26.5（17.5, 35.6）	—
	P 値 ^b	<0.001	—
	LDA 達成率（反応例数/評価例数）	44.7%（97/217）	19.4%（42/216）
	MTX との差（95%CI ^a ）	25.3（16.8, 33.7）	—
	P 値 ^b	<0.001	—

	評価項目	本剤 15 mg 群	MTX 群
日本人 集団	ACR 20 反応率 (反応例数/評価例数)	86.4% (19/22)	31.8% (7/22)
	MTX との差 (95%CI ^a)	54.5 (30.4, 78.7)	—
	P 値 ^b	<0.001	—
	LDA 達成率 (反応例数/評価例数)	72.7% (16/22)	9.1% (2/22)
	MTX との差 (95%CI ^a)	63.6 (41.5, 85.8)	—
	P 値 ^b	<0.001	—

a : 正規分布に基づいた 95%信頼区間

b : bDMARD 前治療歴で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定

<副次的評価項目>

全体投与 14 週時の順位付けされた副次評価項目で、本剤 15 mg 群で MTX 群に対する統計学的有意差が認められた (<0.001)。

投与 14 週時の副次評価項目 (FAS)

全体集団

評価項目	評価 例数	反応率・最小二乗平均 (95%CI)	MTX との差	
			最小二乗平均 (95%CI)	P 値
DAS 28 (CRP) のベースラインからの変化量				
MTX	215	-1.20 (-1.39, -1.01)	—	
本剤 15 mg	215	-2.29 (-2.48, -2.10)	-1.08 (-1.32, -0.85)	< 0.001
HAQ-DI のベースラインからの変化量				
MTX	216	-0.32 (-0.41, -0.23)	—	
本剤 15 mg	216	-0.65 (-0.73, -0.56)	-0.33 (-0.43, -0.22)	< 0.001
SF-36 PCS のベースラインからの変化量				
MTX	195	4.32 (3.19, 5.44)	—	
本剤 15 mg	200	8.28 (7.17, 9.40)	3.97 (2.52, 5.42)	< 0.001
CR (DAS 28 [CRP] <2.6) 達成率				
MTX	216	8.3% (4.6, 12.0)	—	
本剤 15 mg	217	28.1% (22.1, 34.1)	19.8 (12.8, 26.8)	< 0.001
朝のこわばり (持続時間) のベースラインからの変化量				
MTX	196	-53.03 (-72.18, -33.88)	—	
本剤 15 mg	199	-94.56 (-113.57, -75.54)	-41.53 (-66.56, -16.50)	0.001
ACR 50 反応率				
MTX	216	15.3% (10.5, 20.1)	—	
本剤 15 mg	217	41.9% (35.4, 48.5)	26.7 (18.5, 34.8)	< 0.001
ACR 70 反応率				
MTX	216	2.8% (0.6, 5.0)	—	
本剤 15 mg	217	22.6% (17.0, 28.1)	19.8 (13.8, 25.8)	< 0.001

日本人集団

評価項目	評価 例数	反応率・最小二乗平均 (95%CI)	MTX との差	
			最小二乗平均 (95%CI)	P 値
DAS 28 (CRP) のベースラインからの変化量				
MTX	19	-0.61 (-1.14, -0.07)	—	
本剤 15 mg	21	-2.45 (-2.96, -1.94)	-1.84 (-2.58, -1.11)	<0.001

評価項目	評価 例数	反応率・最小二乗平均 (95%CI)	MTX との差	
			最小二乗平均 (95%CI)	P 値
HAQ-DI のベースラインからの変化量				
MTX	19	0.04 (−0.16, 0.24)	—	
本剤 15 mg	21	−0.48 (−0.67, −0.28)	−0.52 (−0.80, −0.24)	<0.001
SF-36 PCS のベースラインからの変化量				
MTX	19	0.08 (−2.50, 2.67)	—	
本剤 15 mg	21	7.04 (4.58, 9.49)	6.95 (3.39, 10.52)	<0.001
CR (DAS 28 [CRP] <2.6) 達成率				
MTX	22	9.1% (0.0, 21.1)	—	
本剤 15 mg	22	54.5% (33.7, 75.4)	45.5 (21.4, 69.5)	0.001
朝のこわばり (持続時間) のベースラインからの変化量				
MTX	19	−88.57 (−171.70, −5.45)	—	
本剤 15 mg	21	−91.21 (−169.77, −12.64)	−2.63 (−116.81, 111.55)	0.963
ACR 50 反応率				
MTX	22	4.5% (0.0, 13.2)	—	
本剤 15 mg	22	63.6% (43.5, 83.7)	59.1 (37.2, 81.0)	<0.001
ACR 70 反応率				
MTX	22	0.0% (0.0, 0.0)	—	
本剤 15 mg	22	22.7% (5.2, 40.2)	22.7 (5.2, 40.2)	0.019

2値変数はNRI補完法を用い主要層別因子で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定を行った。主要な連続変数であるDAS 28 (CRP) 及びHAQ-DI変化量はMI法を用いANCOVAにより解析し、その他の反復測定解析はMMRMを適用した。

<第2ピリオド (盲検下長期継続投与期間)>

第2ピリオドに組み入れられ治験薬の投与を受けた被験者において、投与84時データカットオフ時点で本剤15mgを継続していた被験者の割合は79.3%であった。投与48週時及び84週時の主な評価項目について下表に示す。

主な評価項目の長期継続投与期間における推移 (FAS、A0)

投与群	投与 48 週時	投与 84 週時
ACR 20 反応率		
MTX→15 mg	80.2%	85.9%
15 mg 継続投与群	87.2%	88.3%
ACR 50 反応率		
MTX→15 mg	67.0%	70.6%
15 mg 継続投与群	69.5%	71.2%
ACR 70 反応率		
MTX→15 mg	46.8%	48.8%
15 mg 継続投与群	45.5%	54.0%
LDA (DAS 28 [CRP] ≤3.2) 達成率		
MTX→15 mg	69.8%	79.5%
15 mg 継続投与群	72.4%	76.2%
CR (DAS 28 [CRP] <2.6) 達成率		
MTX→15 mg	58.3%	55.7%
15 mg 継続投与群	55.2%	60.4%

安 全 性

全体で 648 例（本剤 15 mg 群 217 例、30 mg 群 215 例及び MTX 群 216 例）が治験薬の投与を 1 回以上受けた（安全性解析対象集団）。投与 14 週時までの有害事象、副作用、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況を下表に示す。15 mg 群における副作用は 22.6%（49/217 例）に認められ、発現割合が高かった副作用（2%以上）は、尿路感染 2.8%（6 例）であった。

投与 14 週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	MTX 群	本剤 15 mg 群
有害事象	47.2%（102/216）	47.5%（103/217）
副作用	19.9%（43/216）	22.6%（49/217）
重篤な有害事象	2.8%（6/216）	5.1%（11/217）
投与中止に至った有害事象	2.8%（6/216）	3.7%（8/217）

MTX 群で 2%以上に認められた副作用は上気道感染 3.7%（8 例）であった。盲検下長期継続投与期間の投与 84 週時データカットオフ時点において、本剤 15 mg 群の有害事象の発現件数及び発現率（100 人年あたり）は 1044 件（247.7 件/100 人年）で、副作用の発現件数及び発現率は 355 件（84.2 件/100 人年）であった。

投与 84 週時データカットオフ時点までの 15 mg 群の重篤な有害事象発現件数及び発現率（100 人年あたり）は 78 件（18.5 件/100 人年）であった。2 件以上発現した重篤な有害事象は、肺炎 7 件、心房細動 3 件、関節リウマチ、気管支炎、自然流産、バルトリン腺膿瘍及び肺塞栓症各 2 件であった。48 週時データカットオフ時点までに報告された重篤な副作用は、15 mg 継続投与群の 7 例 8 件（1 例に胸痛及び洞性頻脈各 1 件の他、肺炎 2 例、鉄欠乏性貧血、発熱、一過性全健忘及び非ホジキンリンパ腫各 1 例）、MTX→15 mg 群 9 例 14 件（1 例に呼吸困難、筋骨格系胸痛、蜂巣炎及び感染性皮膚潰瘍各 1 件、1 例に筋骨格系胸痛及び肺炎各 1 件、1 例に気管支炎及び肺炎各 1 件の他、気管支炎、自然流産、心房細動、浸潤性乳管癌、口腔ヘルペス及び直腸腺癌各 1 例）であった。さらに、48 週以降 84 週時データカットオフ時点までに新たに報告された重篤な副作用は、15 mg 継続投与群の 2 例 3 件（1 例に胸膜炎及び肺炎各 1 件、1 例に細菌性関節炎 1 件）、MTX→15 mg 群 1 例 2 件（尿路感染及び低血圧各 1 件）であった。

投与 14 週時までに治験薬の投与中止に至った有害事象で 2 例以上に発現した有害事象は、MTX 群の関節リウマチ 2 例であった。投与 84 週時データカットオフ時点までに、15 mg 群において治験薬の投与中止に至った有害事象の発現件数及び発現率（100 人年あたり）は 33 件（7.8 件/100 人年）であり、2 件/100 人年以上発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は肺炎 3 件、浸潤性乳管癌、関節リウマチ及び高血圧各 2 件であった。

投与 14 週時までに 15 mg 群の 1 例、投与 48 週時データカットオフまでに追加で MTX→15 mg 群 2 例の死亡が報告された。14 週時までに死亡した 15 mg 群の死亡に至った有害事象は出血性卒中、治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。投与 48 週時に報告された 15 mg 群の死亡に至った有害事象はうっ血性心筋症及び心突然死各 1 例であった。いずれの有害事象も外部の CAC により心血管事象による死亡として判定され、治験責任医師により治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。

日本人集団 65 例（本剤 15 mg 群 22 例、30 mg 群 21 例及び MTX 群 22 例）が治験薬の投与を 1 回以上受け、盲検下長期継続投与期間の投与 84 週時データカットオフ時点において、本剤継続群及び MTX からの切替群を含め 15 mg 群の 33 例及び 30 mg 群の 29 例が 1 回以上投与を受けた（安全性解析対象集団）。投与 14 週時までの有害事象、副作用、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況を下表に示す。

本剤 15 mg 群における副作用は 31.8%（7/22 例）に認められた。

日本人集団における投与 14 週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	MTX 群	本剤 15 mg 群
有害事象	31.8% (7/22)	50.0% (11/22)
副作用	13.6% (3/22)	31.8% (7/22)
重篤な有害事象	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0

盲検下長期継続投与期間の投与 84 週時データカットオフ時点において、日本人集団における本剤 15 mg 群の有害事象の発現件数及び発現率（100 人年あたり）は 137 件（291.5 件/100 人年）で、副作用は 66 件（140.4 件/100 人年）であった。

投与 84 週時データカットオフ時点までに報告された 15 mg 群における重篤な有害事象の発現件数及び発現率（100 人年あたり）は 4 件（8.5 件/100 人年）であった。

日本人集団では投与 84 週時データカットオフ時点までに死亡に至った有害事象は報告されなかった。

投与 84 週時データカットオフ時点までに治験薬の投与中止に至った有害事象の発現件数及び発現率（100 人年あたり）は、15 mg 群 4 件（8.5 件/100 人年）であった。そのうち治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は肺炎と直腸腺癌で、治験薬との因果関係「関連あり」と判断された。

薬物動態

24 時間の投与間隔において、血漿中ウパダシチニブ濃度の平均値の範囲は、15 mg 群で 5.61～38.2 ng/mL であった。血漿中ウパダシチニブ濃度の結果は、他のウパダシチニブの薬物動態評価から推定された濃度とおおむね一致していた。

注意 1：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

注意 2：ウパダシチニブの 30 mg の投与群は、承認外の用法及び用量のため、削除しています。

③ M13-545（SELECT-EARLY）試験：国際共同Ⅲ相試験^{29)、30)、31)}

試験概要

目 的	MTX による治療経験がない中等症から重症の活動性関節リウマチ患者に本剤を単独投与したときの安全性及び有効性の評価
試験デザイン	国際共同（本邦を含む 43 カ国）、多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬（MTX）対照、並行群間比較試験
対 象	MTX による治療経験がない中等症から重症の活動性関節リウマチ患者
主な選択基準	以下の基準を満たす 18 歳以上の患者 ・関節リウマチに合致する症状が 6 週間以上持続し、ACR/EULAR2010 による分類基準を満たしている患者 ・MTX による治療経験がない、若しくは治療歴がある場合は、MTX の週 1 回投与が 3 回以下で、治験薬初回投与前に 4 週間のウォッシュアウト期間を完了している患者 ・MTX 以外の csDMARD による治療歴がある場合は、規定のウォッシュアウト期間を完了している、又はウォッシュアウト期間の長さが当該薬物の消失半減期の平均値の 5 倍以上である患者 ・以下の疾患活動性基準に定義される活動性関節リウマチを有する患者 ・スクリーニング及びベースライン来院時に 68 関節に基づく圧痛関節数が 6 カ所以上 ・スクリーニング及びベースライン来院時に 66 関節に基づく腫脹関節数が 6 カ所以上 ・スクリーニング時に hsCRP が 5 mg/L 以上（中央検査機関） ・スクリーニング時に X 線画像上の骨びらんが 1 カ所以上（地域の検査機関）、又は骨びらんを示す所見がない場合は、リウマトイド因子が陽性かつ抗環状シトルリン化ペプチド自己抗体陽性である患者 ・MTX に不耐容でない患者 ・JAK 阻害薬（トファシチニブ、バリシチニブ及びフィロゴチニブを含むがこれらに限定しない）又は bDMARD による治療歴がない患者 ・17 歳以前に発症した関節炎の既往歴又は関節リウマチ以外の炎症性関節疾患の合併がない患者

	・スクリーニング時臨床検査値の除外基準（血清 AST 及び ALT が ULN の 2 倍超、eGFR が 40 mL/min/1.73 m² 未満、総白血球数が 2500/μL 未満、好中球数〔絶対値〕が 1500/μL 未満、血小板数が 100000/μL 未満、リンパ球数〔絶対値〕が 800/μL 未満及びヘモグロビン 10 g/dL 未満）に該当しない患者等																	
試験方法	本試験は、本剤 48 週間の無作為化二重盲検並行群間投与（第 1 ペリオド）及び第 1 ペリオド 48 週時の評価終了後本剤の非盲検下^{注 1)} 長期継続投与（第 2 ペリオド、最長 4 年）の 2 つの投与期間で構成される。試験に組み入れた被験者を、地理的地域を層別因子として外国人被験者は以下の本剤 15 mg、30 mg あるいは MTX の 3 投与群のいずれかに 1 : 1 : 1 の割合で、日本人被験者は以下の本剤 7.5 mg、15 mg、30 mg あるいは MTX の 4 投与群のいずれかに 2 : 1 : 1 : 1 の割合で無作為割付し、それぞれの用量を投与した。第 2 ペリオドの非盲検下での治験薬の用量変更は不可とした。 <table><tr><th>投与群</th><th>予定割付数*</th><th>第 1 ペリオド</th><th>第 2 ペリオド長期投与</th></tr><tr><td>7.5 mg</td><td>— (75)</td><td>本剤 7.5 mg 単独 1 日 1 回</td><td rowspan="4">第 1 ペリオド終了時の割付に従い投与を継続^{注 2)}</td></tr><tr><td>15 mg</td><td>300 (37)</td><td>本剤 15 mg 単独 1 日 1 回</td></tr><tr><td>30 mg</td><td>300 (37)</td><td>本剤 30 mg 単独 1 日 1 回</td></tr><tr><td>MTX</td><td>300 (37)</td><td>MTX 単独</td></tr></table> ＊：（）内は日本人例数 以下に該当する被験者については救援治療の対象とした。 ・投与 12～24 週時の間の連続する 2 回の来院時に、圧痛関節数及び腫脹関節数の 20％以上の改善が達成されていない被験者 ・投与 26 週時に救援治療切替え基準（CDAI に基づく CR を達成せず、圧痛関節数及び腫脹関節数の 20％以上の改善が達成されていない被験者）に該当する被験者 注 1) 最後の被験者が第 1 ペリオドの最終来院を完了するまでは盲検下とする。 注 2) 7.5 mg 群（日本人のみ）、15 mg 群、30 mg 群、MTX 群、本剤 15 mg+MTX（15 mg+MTX）群、本剤 30 mg+MTX（30 mg+MTX）群	投与群	予定割付数*	第 1 ペリオド	第 2 ペリオド長期投与	7.5 mg	— (75)	本剤 7.5 mg 単独 1 日 1 回	第 1 ペリオド終了時の割付に従い投与を継続 ^{注 2)}	15 mg	300 (37)	本剤 15 mg 単独 1 日 1 回	30 mg	300 (37)	本剤 30 mg 単独 1 日 1 回	MTX	300 (37)	MTX 単独
投与群	予定割付数*	第 1 ペリオド	第 2 ペリオド長期投与															
7.5 mg	— (75)	本剤 7.5 mg 単独 1 日 1 回	第 1 ペリオド終了時の割付に従い投与を継続 ^{注 2)}															
15 mg	300 (37)	本剤 15 mg 単独 1 日 1 回																
30 mg	300 (37)	本剤 30 mg 単独 1 日 1 回																
MTX	300 (37)	MTX 単独																
有効性の主要評価項目	・投与 12 週時の ACR 20 反応率（本邦要件） ・投与 24 週時の修正トータルシャープスコア（mTSS）のベースラインからの変化量（本邦要件） ・投与 12 週時の ACR 50 反応率（米国要件） ・投与 24 週時の DAS 28（CRP）<2.6 に基づく CR 達成率（欧州要件）																	
有効性の副次的評価項目	第 1 ペリオド （順位付けされた重要な副次評価項目） 1) 投与 12 週時の DAS 28（CRP）のベースラインからの変化量 2) 投与 12 週時の HAQ-DI のベースラインからの変化量 3) 投与 12 週時の DAS 28（CRP）≤3.2 に基づく LDA 達成率 4) 投与 12 週時の SF-36 PCS のベースラインからの変化量 （その他の重要な副次評価項目） ・投与 12 週時の ACR50 及び ACR 70 反応率 ・投与 24 週時の X 線画像上で構造的損傷が認められなかった被験者（mTSS のベースラインからの変化量≤0）の割合等 第 2 ペリオド ・ACR 20、ACR 50 及び ACR 70 反応率 ・DAS 28（CRP）に基づく LDA 及び CR 達成率等																	
統計手法	解析対象集団 無作為割付され、1 回以上治験薬を投与されたすべての被験者を有効性解析対象集団（FAS）とした。治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を安全性解析対象集団とした（無作為割付された投与群に関わらず実際に投与された治験薬に基づく）。																	

	欠測値の取り扱い ・2値変数に対する主要解析にはNRIを、連続変数に対する主解析はMIを用いた。 ・重要な評価項目では感度解析としてOC及びAO解析を実施した。 ・投与24及び48週時におけるmTSSに基づく評価項目は全ての被験者を対象に線形外挿法及びAO解析を用いる。24週時の評価にはOC解析を用いた。 ・長期有効性解析では欠測値の補完又は救援治療の調整は行わず、AO解析を用いた。 主要評価項目の主解析 投与12週時のACR 20及びACR 50反応率、並びに投与24週時のDAS 28（CRP）に基づくCR達成率は投与群別の反応率の点推定値及び95%CIを示し、本剤とMTX群は地理的地域で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定を用いて比較した。投与24週時のmTSSのベースラインからの平均変化量は投与群別の点推定値及び95%CIを示し、本剤各投与群とMTX群の群間比較には投与及び地理的地域を固定因子、対応するベースライン値を共変量とするANCOVAモデルを用いた。全体集団では本剤15 mg群及び30 mg群をMTX群と比較し、日本人部分集団解析では日本人被験者のみを対象に、主要評価項目を7.5 mg群、15 mg群及び30 mg群とMTX群の間で比較した。各用量に対する有意水準は0.025とした。 副次解析 投与12週時の2値変数について主要評価項目と同様な解析を行った。連続変数は各投与群の平均値、SD、中央値、及び範囲を示し、本剤投与群及びMTX群の群間比較は、投与群を固定因子、対応するベースライン値及び主要な層別因子を共変量とするANCOVAモデルを用いた。主要評価項目を検定した後に順位付けされた重要な副次評価項目を検定し、順位付けされた検定では、各用量での評価項目の順位及び用量間の順位に従い、事前に規定したαを用いる。 救援治療対象例の主解析では最終観測値による欠測値補完法により救援治療後のデータを上書きした。 長期有効性については、第1ピリオドと第2ピリオドの併合解析とし、投与順別に要約統計量を示した。 日本人部分集団 日本人部分集団解析では多重性の調整は行わず、すべての有効性解析について名目上のP値のみを示した。
安全性評価項目	有害事象、身体検査、臨床検査、心電図及びバイタルサイン
薬物動態評価項目	血漿中ウパダシチニブ濃度

【結 果】

全体で947例が無作為割付され（本剤15 mg群317例、30 mg群315例及びMTX群315例）、本剤30 mg及びMTX群の各1例を除く945例の被験者が治験薬の投与を受けた（FAS）。人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性は本剤各投与群とMTX群で均衡していた。全体で840例（15 mg群290例、30 mg群282例及びMTX群268例）が24週間の投与期間を終了した。104例（本剤15 mg群27例、30 mg群31例及びMTX群46例）が投与を中止し、主な中止理由は有害事象38例、同意撤回34例、効果不十分13例、追跡不能9例等であった。全体で781例（15 mg群257例、30 mg群254例、MTX群213例、15 mg+MTX群33例、30 mg+MTX群24例）が第1ピリオド（投与48週時の評価）を終了し、775例（15 mg群256例、30 mg群253例、MTX群209例、15 mg+MTX群33例、30 mg+MTX群24例）が第2ピリオドに移行して治験薬の投与を受けた。投与72週時データカットオフ時点までに52例（15 mg群15例、30 mg群17例、MTX群18例、15 mg+MTX群2例、30 mg+MTX群0例）が治験薬の投与を中止し、主な中止理由は有害事象16例、同意撤回12例及び追跡不能10例であった。

日本人被験者では138例が無作為割付され（本剤7.5 mg群55例、15 mg群27例、30 mg群28例及びMTX群28例）全ての被験者が投与を受けた。投与24週時までに10例（7.5 mg群4例、15 mg群1例、30 mg群3例、MTX群2例）が投与を中止し、主な理由は有害事象5例、同意撤回3例であった。123例（7.5 mg群46例、15 mg群26例、30 mg群24例、MTX群19例、7.5 mg+MTX群4例、15 mg+MTX群2例、30 mg+MTX群2例）が第1ピリオド（投与48週時の評価）を終了し、121例（7.5 mg群46例、15 mg群26例、30 mg群23例、MTX群19例、7.5 mg+MTX群3例、15 mg+MTX群2例、30 mg+MTX群2例）が第2ピリオドで治験薬の投与を受けた。投与72週時データカットオフ時点までに7例（7.5 mg群1例、30 mg群3例、MTX群3例）が治験薬の投与を中止し、主な中止理由は有害事象6例であった。15 mg群、7.5 mg+MTX群、15 mg+MTX群及び30 mg+MTX群では投与中止例はみられなかった。

有効性

<主要評価項目（本邦要件）>

本剤 15 mg（1 日 1 回）の単独療法と MTX 単独療法を比較した結果、本剤 15 mg 群における 12 週時の ACR 20 反応率は、MTX 群に対する統計学的有意差が認められた（ $P < 0.001$ ）。また、24 週時の mTSS のベースラインからの変化量においても、MTX 群に比べて 15 mg 群で小さく、統計学的有意差が認められた（ $P = 0.001$ ）。

日本人集団では、投与 12 週時の ACR 20 反応率は、MTX 群と比較して本剤 7.5 mg 群及び 15 mg 群で高く、投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量は MTX 群と比較して本剤 7.5 mg 群及び 15 mg 群で小さかった。

投与 12 週時の ACR 20 反応率及び 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量（FAS）

	評価項目	本剤 7.5 mg 群	本剤 15 mg 群	MTX 群
全体集団	ACR 20 反応率 ^a		75.7% (240/317)	54.1% (170/314)
	MTX との差 (95%CI ^b)	—	21.6 (14.3, 28.8)	—
	P 値 ^c		<0.001	—
	mTSS のベースラインからの変化量 ^{d, e}		0.14 (279)	0.67 (264)
日本人集団	MTX との差 (95%CI ^e)	—	-0.53 (-0.85, -0.20)	—
	P 値 ^f		0.001	—
	ACR 20 反応率 ^a	85.5% (47/55)	85.2% (23/27)	57.1% (16/28)
	MTX との差 (95%CI ^b)	28.3 (7.7, 48.9)	28.0 (5.3, 50.7)	—
	P 値 ^g	0.004	0.022	—
	mTSS のベースラインからの変化量 ^{d, e}	0.95 (51)	0.24 (26)	2.64 (26)
	MTX との差 (95%CI ^e)	-1.69 (-3.47, 0.09)	-2.40 (-4.45, -0.35)	—
	P 値 ^h	0.063	0.022	—

a：ノンレスポonder補完法

b：正規分布に基づいた 95%信頼区間

c：治験実施地域で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定

d：最小二乗平均法

e：線形外挿解析法

f：治験実施地域を固定因子、対応するベースライン値を共変量とする共分散分析（ANCOVA）モデル

g：カイニ乗検定

h：対応するベースライン値を共変量とする共分散分析（ANCOVA）モデル

<副次的評価項目（本邦要件及びその他の重要な項目）>

投与 12 及び 24 週時のいずれの副次評価項目においても、本剤 15 mg 群で MTX 群に対する統計学的有意差が認められた。日本人集団においても、本剤 7.5 mg 群及び 15 mg 群で MTX 群に対する統計学的有意差が認められた。

投与 12 週時又は 24 週時における副次評価項目（FAS）

全体集団

評価項目	評価 例数	反応率・最小二乗平均 (95%CI)	MTX との差	
			最小二乗平均 (95%CI)	P 値
24 週時の CR (DAS 28 [CRP] <2.6) 達成率				
MTX	314	18.5% (14.2, 22.8)	—	
本剤 15 mg	317	48.3% (42.8, 53.8)	29.8 (22.8, 36.8)	<0.001
12 週時の DAS 28 (CRP) のベースラインからの変化量				
MTX	312	-1.85 (-2.00, -1.69)	—	
本剤 15 mg	317	-2.73 (-2.87, -2.58)	-0.88 (-1.09, -0.67)	<0.001
12 週時の HAQ-DI のベースラインからの変化量				
MTX	313	-0.49 (-0.55, -0.42)	—	
本剤 15 mg	317	-0.83 (-0.90, -0.76)	-0.34 (-0.44, -0.25)	<0.001
12 週時の LDA (DAS 28 [CRP] ≤3.2) 達成率				
MTX	314	28.3% (23.4, 33.3)	—	
本剤 15 mg	317	53.3% (47.8, 58.8)	25.0 (17.6, 32.4)	<0.001

評価項目	評価 例数	反応率・最小二乗平均 (95%CI)	MTX との差	
			最小二乗平均 (95%CI)	P 値
12 週時の SF-36 PCS のベースラインからの変化量				
MTX	311	5.74 (4.84, 6.64)	—	
本剤 15 mg	315	9.99 (9.11, 10.88)	4.25 (3.00, 5.50)	<0.001
12 週時の ACR 50 反応率				
MTX	314	28.3% (23.4, 33.3)	—	
本剤 15 mg	317	52.1% (46.6, 57.5)	23.7 (16.3, 31.1)	<0.001
12 週時の ACR 70 反応率				
MTX	314	14.0% (10.2, 17.9)	—	
本剤 15 mg	317	32.5% (27.3, 37.6)	18.5 (12.1, 24.9)	<0.001
24 週時の mTSS のベースラインからの変化量≤0 達成率				
MTX	264	77.7% (72.6, 82.7)	—	
本剤 15 mg	279	87.5% (83.6, 91.3)	9.8 (3.5, 16.2)	0.002

2 値変数は NRI 補完法を用いて主要層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を行った。主要な連続変数である DAS 28 (CRP) 及び HAQ-DI 変化量は MI 法を用い ANCOVA により解析した。mTSS に基づく評価は線形外挿法を適用した。

日本人集団

評価項目	評価 例数	反応率・最小二乗平均 (95%CI)	MTX との差	
			最小二乗平均 (95%CI)	P 値
24 週時の CR (DAS 28 [CRP] <2.6) 達成率				
MTX	28	17.9% (3.7, 32.0)	—	
本剤 7.5 mg	55	67.3% (54.9, 79.7)	49.4 (30.6, 68.3)	<0.001
本剤 15 mg	27	70.4% (53.1, 87.6)	52.5 (30.2, 74.8)	<0.001
12 週時の DAS 28 (CRP) のベースラインからの変化量				
MTX	28	-1.42 (-1.82, -1.03)	—	
本剤 7.5 mg	55	-2.86 (-3.14, -2.58)	-1.43 (-1.92, -0.95)	<0.001
本剤 15 mg	27	-3.28 (-3.68, -2.89)	-1.86 (-2.42, -1.30)	<0.001
12 週時の HAQ-DI のベースラインからの変化量				
MTX	28	-0.20 (-0.37, -0.04)	—	
本剤 7.5 mg	55	-0.75 (-0.86, -0.63)	-0.54 (-0.75, -0.34)	<0.001
本剤 15 mg	27	-0.95 (-1.12, -0.78)	-0.75 (-0.99, -0.51)	<0.001
12 週時の LDA (DAS 28 [CRP] ≤3.2) 達成率				
MTX	28	17.9% (3.7, 32.0)	—	
本剤 7.5 mg	55	69.1% (56.9, 81.3)	51.2 (32.5, 70.0)	<0.001
本剤 15 mg	27	77.8% (62.1, 93.5)	59.9 (38.8, 81.1)	<0.001
12 週時の SF-36 PCS のベースラインからの変化量				
MTX	28	2.87 (0.56, 5.18)	—	
本剤 7.5 mg	55	8.84 (7.18, 10.50)	5.97 (3.15, 8.80)	<0.001
本剤 15 mg	27	10.79 (8.48, 13.09)	7.92 (4.66, 11.19)	<0.001
12 週時の ACR 50 反応率				
MTX	28	21.4% (6.2, 36.6)	—	
本剤 7.5 mg	55	60.0% (47.1, 72.9)	38.6 (18.6, 58.5)	<0.001
本剤 15 mg	27	66.7% (48.9, 84.4)	45.2 (21.8, 68.6)	<0.001

評価項目	評価 例数	反応率・最小二乗平均 (95%CI)	MTX との差	
			最小二乗平均 (95%CI)	P 値
12 週時の ACR 70 反応率				
MTX	28	0% (0.0, 0.0)	—	
本剤 7.5 mg	55	34.5% (22.0, 47.1)	34.5 (22.0, 47.1)	<0.001
本剤 15 mg	27	51.9% (33.0, 70.7)	51.9 (33.0, 70.7)	<0.001
24 週時の mTSS ベースラインからの変化量≤0 達成率				
MTX	26	46.2% (27.0, 65.3)	—	
本剤 7.5 mg	51	82.4% (71.9, 92.8)	36.2 (14.4, 58.0)	0.001
本剤 15 mg	26	80.8% (65.6, 95.9)	34.6 (10.2, 59.0)	0.010

2 値変数は NRI 補完法を用い、カイ二乗検定を行った。連続変数である DAS28 (CRP)、HAQ-DI 及び SF-36 変化量は MI 法を用い ANCOVA により解析した。

本剤 15 mg 投与時の治療効果は、投与 48 週時の各有効性評価項目において MTX 群に対する統計学的有意差が認められた。投与 72 週時までの主な評価項目について下表に示す。

主な評価項目の長期継続投与期間における推移 (NRI、A0)

投与群	投与 48 週時	投与 72 週時
ACR 20 反応率		
MTX 単独	57.0%	90.1%
本剤 15 mg 単独	73.5% (p<0.001)	93.6%
MTX→MTX+15 mg	—	100.0%
15 mg 単独→MTX+15 mg	—	87.5%
ACR 50 反応率		
MTX 単独	43.3%	68.9%
本剤 15 mg 単独	63.1% (p<0.001)	80.7%
MTX→MTX+15 mg	—	80.0%
15 mg 単独→MTX+15 mg	—	31.3%
ACR 70 反応率		
MTX 単独	29.0%	46.1%
本剤 15 mg 単独	51.4% (p<0.001)	61.2%
MTX→MTX+15 mg	—	66.7%
15 mg 単独→MTX+15 mg	—	18.8%
LDA (DAS 28 [CRP] ≤3.2) 達成率		
MTX 単独	39.2%	68.8%
本剤 15 mg 単独	59.3% (p<0.001)	82.3%
MTX→MTX+15 mg	—	86.7%
15 mg 単独→MTX+15 mg	—	50.0%
CR (DAS 28 [CRP] <2.6) 達成率		
MTX 単独	29.0%	50.0%
本剤 15 mg 単独	48.6% (p<0.001)	67.9%
MTX→MTX+15 mg	—	66.7%
15 mg 単独→MTX+15 mg	—	31.3%

安 全 性

全体で 947 例が無作為割付され、本剤 30 mg 及び MTX 群の各 1 例を除く 945 例（本剤 15 mg 群 317 例、30 mg 群 314 例及び MTX 群 314 例）の被験者が治験薬の投与を受けた（安全性解析対象集団）。

投与 24 週時のまでの有害事象、副作用、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況を下表に示す。本剤 15 mg 群 317 例で発現割合が高かった副作用（2%以上）は、ALT 増加 4.7%（15 例）、上気道感染 3.5%（11 例）、AST 増加及び悪心それぞれ 3.2%（各 10 例）、血中 CPK 増加、好中球減少症、尿路感染及び高トリグリセリド血症それぞれ 2.2%（各 7 例）であった。

投与 24 週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	MTX 群	本剤 15 mg 群
有害事象	65.3% (205/314)	64.0% (203/317)
副作用	37.3% (117/314)	35.3% (112/317)
重篤な有害事象	4.1% (13/314)	4.7% (15/317)
投与中止に至った有害事象	5.1% (16/314)	4.4% (14/317)

MTX 群 314 例で 2%以上に認められた副作用は、尿路感染 4.5%（14 例）、悪心 4.1%（13 例）、消化不良 3.5%（11 例）、ALT 増加 2.9%（9 例）であった。

非盲検長期継続投与期間の投与 72 週時データカットオフ時点までの有害事象の発現件数及び発現率（100 人年あたり）は、本剤 15 mg 群 1323 件（339.7 件/100 人年）、MTX 群 1056 件（301.2 件/100 人年）で、15 mg 単独投与及び 15 mg+MTX 投与を含む全 15 mg 群で 1463 件（337.5 件/100 人年）であった。副作用の発現件数及び発現率は、15 mg 群 556 件（142.7 件/100 人年）、MTX 群 421 件（120.1 件/100 人年）、全 15 mg 群 602 件（138.9 件/100 人年）であった。5 件/100 人年以上の副作用は、15 mg 群で上気道感染 8.2 件/100 人年、ALT 増加 7.7 件/100 人年、血中 CPK 増加 6.9 件/100 人年及び尿路感染 6.4 件/100 人年で、全 15 mg 群では上気道感染 7.4 件/100 人年、ALT 増加 6.9 件/100 人年、血中 CPK 増加 6.7 件/100 人年及び尿路感染 6.0 件/100 人年であった。

投与 24 週時までに 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、急性心筋梗塞（MTX 群 2 例）、肺炎（MTX 群 2 例）であった。15 mg 群の 8 例 10 件が重篤な副作用と判断され、1 例に肺炎及び肺線維症各 1 件、1 例に心筋梗塞及び低酸素性虚血性脳症各 1 件の他、異常体重増加、肺感染、一過性脳虚血発作、憩室炎、クリプトコッカス性肺炎、卵巣嚢胞が各 1 例であった。投与 72 週時データカットオフ時点までの重篤な有害事象の発現件数及び発現率は、15 mg 群 54 件（13.9 件/100 人年）、MTX 群 41 件（11.7 件/100 人年）、全 15 mg 群 59 件（13.6 件/100 人年）であった。2 件以上発現した重篤な有害事象は、15 mg 群では肺炎 5 件、異常体重増加、糖尿病性ケトアシドーシス、心筋梗塞、変形性関節症、腱断裂及び一過性脳虚血発作が各 2 件であった。MTX 単独群では、肺炎 3 件、急性心筋梗塞、腎盂腎炎及び肺塞栓症が各 2 件であった。全 15 mg 群で最も多く認められた重篤な有害事象は肺炎であった。投与 24 以降 72 週時データカットオフ時点までに新たに報告された重篤な副作用は、15 mg 群では 12 例 15 件（1 例に薬疹及びトランスアミナーゼ上昇各 1 件、1 例に気管支炎及びパラインフルエンザウイルス感染各 1 件、1 例に女性生殖器結核及び結核性腹膜炎各 1 件の他、肺炎 3 例、異常体重増加、細菌性肺炎、陰部単純ヘルペス、糖尿病性ケトアシドーシス、急性冠動脈症候群及び喘息各 1 例）に認められた。

MTX 群では 4 例 6 件（1 例に肺炎及び肺線維症各 1 件、1 例に肺塞栓症及び深部静脈血栓症各 1 件の他、末梢動脈狭窄及び肺肉芽腫各 1 例）、15 mg+MTX 群では単径部膿瘍（1 例 1 件）であった。

投与 24 週時までに 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、MTX 群の胃腸炎及び肝機能検査値上昇各 2 例であった。投与 72 週時データカットオフ時点までの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現件数及び発現率（100 人年あたり）は、15 mg 群 40 件（10.3 件/100 人年）、MTX 群 30 件（8.6 件/100 人年）、全 15 mg 群 41 件（9.5 件/100 人年）であった。2 件以上発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、15 mg 群では腹痛、ALT 増加、心筋梗塞、肺炎及び一過性脳虚血発作が各 2 件、MTX 群では ALT 増加及び AST 増加が各 4 件並びに肝機能検査値上昇が 3 件であった。

投与 24 週時までに 15 mg 群で 2 例、MTX 群で 1 例が、投与 24 週時以降 72 週時データカットオフ時点までに新たに 15 mg 群で 2 例の死亡が報告された。投与 72 週時データカットオフ時点までの死亡に至った有害事象の発現件数及び発現率（100 人年あたり）は、15 mg 群 7 件（1.8 件/100 人年）、MTX 群 1 件（0.3 件/100 人年）、全 15 mg 群 7 件（1.6 件/100 人年）であった。投与 24 週時までの死亡に至った有害事象として 15 mg 群の 1 例で遠隔転移を伴う悪性黒色腫及び肝静脈血栓症（外部の CAC により静脈血栓塞栓症ではないと判定された）、他の 1 例で心筋梗塞（外部の CAC により非致死性の心筋梗塞と判定された）及び低酸素性虚血性脳症が報告された。MTX 群の 1 例は急性心筋梗塞（外部の CAC により心血管事象による死亡と判定された）であった。15 mg 群 1 例の心筋梗塞及び低酸素性虚血性脳症は治験薬との因果関係「関連あり」と判断された。投与 24 週以降 72 週時までに新たに報告された死亡に至った有害事象は、15 mg 群で 3 例（悪性新生物進行及び心筋梗塞各 1 例、他の 1 例で死亡及び肝酵素上昇）で、いずれも治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。また、投与 72 週時データカットオフ以降に 2 例の死亡が報告され、このうち 1 例（喫煙習慣及び飲酒歴有り）は本剤 15 mg 群の被験者で、関連する病歴として慢性疾患に伴う貧血及び関節リウマチを有しており、直接の死因は心停止であった。他の 1 例（元喫煙者）はスクリーニング期間中に死亡し、死因は不明で、鉄欠乏性貧血、アテローム性血管疾患及び関節リウマチの病歴を有していた。

<日本人集団>

日本人被験者では 138 例が無作為割付され、全ての被験者が投与を受けた（本剤 7.5 mg 群 55 例、15 mg 群 27 例、30 mg 群 28 例及び MTX 群 28 例）。投与 24 週時までの有害事象、副作用、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況を下表に示す。

投与 24 週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	MTX 群	本剤 7.5 mg 群	本剤 15 mg 群
有害事象	67.9% (19/28)	78.2% (43/55)	74.1% (20/27)
副作用	32.1% (9/28)	58.2% (32/55)	44.4% (12/27)
重篤な有害事象	3.6% (1/28)	9.1% (5/55)	3.7% (1/27)
投与中止に至った有害事象	3.6% (1/28)	9.1% (5/55)	3.7% (1/27)

2 例以上に認められた副作用は、7.5 mg 群では鼻咽頭炎及び咽頭炎各 4 例、口内炎、口腔ヘルペス、上気道感染及び脂質異常症 3 例、貧血、帯状疱疹及び高血圧各 2 例で、15 mg 群では白血球減少症、帯状疱疹、ALT 増加、AST 増加及び高血圧各 2 例であった。MTX 群では脱毛症 2 例であった。長期継続投与期間の投与 72 週時データカットオフ時点までの有害事象の発現件数及び発現率（100 人年あたり）は、本剤 7.5 mg 群 275 件（387.9 件/100 人年）、15 mg 群 144 件（384.0 件/100 人年）、MTX 群 115 件（358.3 件/100 人年）で、全 7.5 mg 群 289 件（384.8 件/100 人年）、全 15 mg 群 155 件（373.5 件/100 人年）であった。副作用の発現件数及び発現率（100 人年あたり）は、7.5 mg 群 128 件（180.5 件/100 人年）、15 mg 群 55 件（146.7 件/100 人年）、MTX 群 39 件（121.5 件/100 人年）、全 7.5 mg 群 133 件（177.1 件/100 人年）、全 15 mg 群 58 件（139.8 件/100 人年）であった。

投与 24 週時までに 7.5 mg 群 9.1%（5 例）及び 15 mg 群 3.7%（1 例）で重篤な有害事象が報告された。このうち重篤な副作用と判断されたのは 7.5 mg 群の 3 例 7 件（1 例に肺炎球菌性肺炎、敗血症、心膜炎及び心タンポナーデ各 1 件、1 例に急性腎盂腎炎及び敗血症性ショック各 1 件の他、出血性胃潰瘍 1 例）、15 mg 群のクリプトコッカス性肺炎 1 例であった。長期継続投与期間の投与 72 週時データカットオフ時点までの重篤な有害事象の発現件数及び発現率（100 人年あたり）は、7.5 mg 群 14 件（19.7 件/100 人年）、15 mg 群 4 件（10.7 件/100 人年）、MTX 群 4 件（12.5 件/100 人年）で、全 7.5 mg 及び全 15 mg 群ではそれぞれ 7.5 mg 及び 15 mg 群と同様であった。投与 24 以降 72 週時データカットオフ時点までに新たに報告された重篤な副作用は、7.5 mg 群 3 例 6 件（1 例に肺炎球菌性肺炎、敗血症、心膜炎及び心タンポナーデ各 1 件、細菌性角膜炎及び肺炎が各 1 例）、MTX 群 1 例 2 件（肺塞栓症及び深部静脈血栓症）であった。

7.5 mg 群、15 mg 群、MTX 群、全 7.5 mg 及び全 15 mg 群において、投与 72 週時データカットオフ時点までに死亡に至った有害事象は報告されなかった。

投与 24 週時までに治験薬の投与中止に至った有害事象は、7.5 mg 群 9.1% (5 例)、15 mg 群 3.7% (1 例)、MTX 群で 3.6% (1 例) であり、大部分が治験薬との因果関係「関連あり」と判断された。

長期継続投与期間の投与 72 週時データカットオフ時点までの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現件数及び発現率 (100 人年あたり) は、7.5 mg 群 10 件 (14.1 件/100 人年)、15 mg 群 1 件 (2.7 件/100 人年)、MTX 群 6 件 (18.7 件/100 人年) で、全 7.5 mg 群 10 件 (13.3 件/100 人年)、全 15 mg 群 1 件 (2.4 件/100 人年) であった。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、MTX 群の ALT 増加及び AST 増加各 2 例であった。治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象のうち、7.5 mg 群の 4 件 (1 例に急性腎盂腎炎及び敗血症性ショック各 1 件、出血性胃潰瘍及び肺炎球菌性肺炎各 1 例)、15 mg 群の 1 件 (クリプトコッカス性肺炎) は治験薬との因果関係「関連あり」と判断された。

薬物動態

24 時間の投与間隔において、血漿中ウパダシチニブ濃度の平均値の範囲は、15 mg 群で 6.05～25.0 ng/mL であった。血漿中ウパダシチニブ濃度の結果は、過去のウパダシチニブの薬物動態評価から推定された濃度と一致していた。7.5 mg 群で得られた薬物動態データはわずかであり、7.5 mg 群の結果は他の投与群及び他の試験の結果と併合して、母集団薬物動態解析に含めた。

注意 1：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

注意 2：ウパダシチニブの 30 mg の投与群は、承認外の用法及び用量のため、削除しています。

④ M14-465 (SELECT-COMPARE) 試験：海外第Ⅲ相試験^{32)、33)、34)}

試験概要

目 的	MTX で効果不十分な中等症から重症の活動性関節リウマチ患者に本剤 15 mg を一定用量の MTX と併用投与したときの、アダリムマブとの比較による安全性及び有効性の評価
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬（アダリムマブ）対照、並行群間比較試験
対 象	一定用量の MTX を投与中で効果不十分な中等症から重症の活動性関節リウマチ患者
主な選択基準	以下の基準を満たす 18 歳以上の患者 ・ ACR/EULAR 2010 に基づき、関節リウマチの診断を受けてから 3 ヶ月以上経過している患者 ・ MTX で効果不十分である患者 (MTX の用量に関して地域のガイドラインを適用可能とする) ・ 以下の疾患活動性基準に定義される活動性関節リウマチを有する患者 ・ スクリーニング及びベースライン来院時に 68 関節に基づく圧痛関節数が 6 ヶ所以上 ・ スクリーニング及びベースライン来院時に 66 関節に基づく腫脹関節数が 6 ヶ所以上 ・ スクリーニング時に hsCRP が 5 mg/L 以上 (中央検査機関) ・ スクリーニング時に X 線画像上の骨びらんが 3 ヶ所以上、又は骨びらんが 1 ヶ所以上かつリウマトイド因子陽性、又は骨びらんが 1 ヶ所以上かつ抗環状シトルリン化ペプチド自己抗体陽性 ・ JAK 阻害薬 (トファシチニブ、バリシチニブ及びフィルゴチニブを含むがこれらに限定しない) 又はアダリムマブによる治療歴がない患者 ・ 他の bDMARD 療法を 3 ヶ月以上受け、治験責任 (担当) 医師により効果不十分と判定されていない患者 ・ 17 歳以前に発症した関節炎の既往歴又は関節リウマチ以外の炎症性関節疾患の合併がない患者 ・ スクリーニング時臨床検査値の除外基準 (血清 AST 及び ALT が ULN の 2 倍超、eGFR が 40 mL/min/1.73 m² 未満、総白血球数が 2500/μL 未満、好中球数 [絶対値] が 1500/μL 未満、血小板数が 100000/μL 未満、リンパ球数 [絶対値] が 800/μL 未満及びヘモグロビン 10 g/dL 未満) に該当しない患者 等

試験方法	本試験は、本剤 48 週間の無作為化二重盲検並行群間投与（第 1 ペリオド）及び第 1 ペリオド終了後本剤又はアダリムマブの長期継続投与（第 2 ペリオド）の 2 つの投与期間で構成される。 試験に組み入れた被験者を、治療歴の有無及び地理的地域で層別し、以下の 3 投与群いずれかに 2 : 2 : 1 の割合で無作為割付した。 ・本剤 15 mg 群：15 mg を 1 日 1 回（予定割付数 600 例） ・プラセボ群：本剤及びアダリムマブに対応するプラセボ（予定割付 600 例） ・アダリムマブ（ADA）群：40 mg を隔週投与（予定割付数 300 例） 組入れ前 4 週間以上使用していた MTX の一定用量（15～25 mg/週、又は 12.5 mg/週以上の MTX に対して不耐容の場合には 10 mg/週以上）を、試験期間を通して継続投与し、MTX の用量は安全性の理由に対してのみ減量可能とした。 すべての被験者が投与 26 週時来院を完了した時点で、盲検解除後の解析を実施した。盲検が解除されるまで、本剤 15 mg を 1 日 1 回経口投与（又は対応するプラセボ）あるいは ADA 40 mg を隔週で皮下投与（又は対応するプラセボ）することとした。 投与 26 週時の評価後、副腎皮質ステロイド、非ステロイド性抗炎症薬及びアセトアミノフェン/パラセタモールを含む関節リウマチの基礎治療薬の投与開始又は変更可とし、投与 48 週時の評価後、csDMARD の開始又は変更可とした（いずれも各地域添付文書に従う）。ただし、MTX、sulfasalazine、ヒドロキシクロロキン、クロロキン及びレフルノミドの経口又は非経口投与に限定し、MTX とレフルノミドの併用を除き、csDMARD の併用投与は 2 種類までとした。 以下の基準に該当した被験者は救援治療を受けることとした。 <u>プラセボ群</u> ・投与 14、18 又は 22 週時に、ベースラインと比較して圧痛関節数及び腫脹関節数の 20% 以上の改善が達成されていない被験者は盲検下での本剤投与に切り替える。 ・その他の全ての被験者は投与 26 週時に、盲検下での本剤投与に切り替える（臨床反応の有無は問わない）。 <u>ADA 群</u> ・投与 14、18 又は 22 週時に、ベースラインと比較して圧痛関節数及び腫脹関節数の 20% 以上の改善が達成されていない被験者は盲検下での本剤投与に切り替える。 ・それ以外で、投与 26 週時に、LDA（CDAI）≤ 10 を達成しなかったすべての被験者は盲検下での本剤投与に切り替える。 <u>本剤群</u> ・投与 14、18 又は 22 週時に、ベースラインと比較して圧痛関節数及び腫脹関節数の 20% 以上の改善が達成されていない被験者は盲検下での ADA 投与に切り替える。 ・それ以外で、投与 26 週時に、LDA（CDAI）≤ 10 を達成しなかったすべての被験者は盲検下で ADA 投与に切り替える。 投与 48 週時評価（第 1 ペリオドの最終日）を完了した被験者は、長期継続投与期間（第 2 ペリオド、最長 10 年間）に移行し、第 1 ペリオドで投与された治験薬投与を継続した。 試験期間：35 日間のスクリーニング期間、48 週間の無作為化二重盲検並行群間比較投与期間（第 1 ペリオド）、最長 10 年間の長期継続投与期間*（第 2 ペリオド）、最終投与後 30 日目の追跡調査（電話又は来院）及び最終投与後 70 日目の電話による追跡調査期間 *：最後の被験者が第 1 ペリオドを完了するまで治験実施施設及び被験者に対して盲検下で実施
有効性の 主要評価項目	・投与 12 週時の ACR 20 反応率（米国要件） ・投与 12 週時の DAS 28（CRP）< 2.6 に基づく CR 達成率（欧州要件）

有効性の 副次的評価項目	第1ピリオド (順位付けされた重要な副次評価項目) 1) 投与12週時の DAS 28 (CRP) のベースラインからの変化量 2) 投与26週時の mTSS のベースラインからの変化量 3) 投与12週時の HAQ-DI のベースラインからの変化量 4) 投与12週時の SF-36 PCS のベースラインからの変化量 5) 投与12週時の DAS 28 (CRP) ≤ 3.2 に基づく LDA 達成率 6) 投与12週時の CDAI に基づく LDA 達成率 7) 投与12週時の朝のこわばり (持続時間) のベースラインからの変化量 8) 投与12週時の FACIT-F のベースラインからの変化量 9) 投与12週時の ACR 50 反応率 (ウパダシチニブのアダリムマブに対する優越性) 10) 投与12週時の被験者による疼痛評価のベースラインからの変化量 (ウパダシチニブのアダリムマブに対する優越性) 11) 投与12週時の HAQ-DI のベースラインからの変化量 (ウパダシチニブのアダリムマブに対する優越性) (その他の重要な副次評価項目) ・投与12週時の ACR 50 及び ACR 70 反応率等 第2ピリオド ・ACR 20、ACR 50 及び ACR 70 反応率 ・DAS 28 (CRP) に基づく LDA 及び CR 達成率等
統計手法	<u>解析対象集団</u> 無作為割付され、1 回以上治験薬を投与されたすべての被験者を有効性解析対象集団 (FAS) とした。治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を安全性解析対象集団とした (無作為割付された投与群に関わらず実際に投与された治験薬に基づく)。 <u>欠測値の取り扱い</u> ・2 値変数に対する主要解析には NRI を、連続変数に対する主解析は MI を用いた。 ・重要な評価項目では感度解析として OC 及び AO による解析を実施した。 ・反復測定解析には、MMRM を適用した。 ・mTSS に基づく項目は全ての被験者を対象に線形外挿法及び AO 解析を用いて実施した。 ・長期有効性解析は欠測値の補完は行わず、AO 解析を用いた。 <u>主要評価項目の主解析</u> 本剤群とプラセボ群の群間比較は、bDMARD による治療歴の層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を行った。Step-down 法を用いて第 I 種の過誤率を調整し、いずれも有意水準を両側 0.05 とした。 <u>副次解析</u> 重要な副次評価項目について、2 値変数の解析は投与群ごとに頻度及び割合を示し、群間比較は主要評価項目と同様に主要層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を行った。Step-down 法を用いて第 I 種の過誤率を調整し、いずれも有意水準を両側 0.05 とした。投与12週時の LDA 達成率及び ACR 50 反応率について、投与群間差の 95%CI (非劣性マージン 10%) を用いて本剤の ADA に対する非劣性を検定した。さらに優越性も検定した。主要な連続変数 (DAS 28 及び HAQ-DI のベースラインからの変化量) については各投与群の平均値、標準偏差、中央値及び範囲を示し、群間比較は、固定因子、ベースライン値及び主要な層別因子を共変量として ANCOVA を用いて解析した。その他の連続変数については、bDMARD による治療歴を主要な層別因子を共変量とし、MMRM を用いて統計学的推定を行った。本剤群とプラセボ群との差の最小二乗平均、95%CI 及び P 値を算出した。投与12週時の被験者による疼痛度評価及び HAQ-DI のベースラインからの変化量については ADA に対する優越性を検定した。 長期有効性については、評価時点ごとに要約統計量を用いて要約した。
安全性評価項目	有害事象、身体検査、臨床検査、心電図及びバイタルサイン
薬物動態評価項目	血漿中ウパダシチニブ濃度

【結 果】

全体で 1629 例が無作為割付され（本剤 15 mg 群 651 例、ADA 群 327 例及びプラセボ群 651 例）、本剤 15 mg 群に割付され実際にはプラセボが投与された 1 例を除き、当初割付された治験薬の投与を受けた（本剤 15 mg 群 650 例、ADA 群 327 例及びプラセボ群 652 例）。人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性は投与群間で均衡していた。投与を受けたすべての被験者が投与 26 週時の来院を完了した時点で、盲検解除後の解析を実施した（データカットオフ日）。

投与 14 週時までに 89 例（本剤群 31 例、ADA 群 27 例、プラセボ群 31 例）が治験薬の投与を中止し、主な中止理由は有害事象 40 例及び同意撤回 32 例であった。1483 例の被験者が投与 26 週時までの投与を終了し、内訳は救援治療なしの本剤継続群 482 例、本剤から ADA への切替（本剤→ADA）群 118 名、救援治療なしの ADA 継続群 213 例、ADA から本剤への切替（ADA→本剤）群 75 例、救援治療なしのプラセボ群 304 例、プラセボから本剤への切替（プラセボ→本剤）群 291 例であった。投与 14～26 週時までに 57 例（本剤継続群 13 例、本剤→ADA 群 7 例、ADA 継続群 10 例、ADA→本剤群 2 例、プラセボ群 11 例、プラセボ→本剤群 14 例）が治験薬の投与を中止し、主な中止理由は有害事象 19 例及び同意撤回 16 例であった。

1629 例中 1413 例（86.7%）が第 1 ペリオドを終了し、長期継続投与期間である第 2 ペリオドでは 1403 例（全本剤群 1048 例 [本剤継続群 342 例、プラセボ→本剤群 565 例及び ADA→本剤群 141 例]、全 ADA 群 355 例 [ADA 継続群 127 例及び本剤→ADA 群 228 例]）が治験薬の投与を受けた。投与 72 週時データカットオフ時点までに 113 例（全本剤群 71 例、全 ADA 群 42 例）が治験薬の投与を中止し、主な中止理由はその他の理由 41 例、有害事象 36 例及び同意撤回 23 例であった。

有 効 性

<主要評価項目>

一定用量の MTX 併用、本剤 15 mg を 1 日 1 回経口投与、ADA 40 mg を 2 週間に 1 回皮下投与又はプラセボを投与したとき、投与 12 週時の ACR 20 反応率及び DAS 28（CRP）<2.6 に基づく CR 達成率は、本剤 15 mg 群でプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められた。

主要評価項目のベースラインからの変化量（FAS、NRI）

評価項目	本剤 15 mg 群	ADA 群	プラセボ群
ACR 20 反応率	70.5% (459/651)	63.0% (206/327)	36.4% (237/651)
プラセボとの差 (95%CI ^a)	34.1 (29.0, 39.2)	—	—
P 値 ^b	<0.001	—	—
CR 達成率	28.7% (187/651)	18.0% (59/327)	6.1% (40/651)
プラセボとの差 (95%CI ^a)	22.6 (18.6, 26.5)	—	—
P 値 ^b	<0.001	—	—

a：正規分布に基づいた 95%信頼区間

b：bDMARD 前治療歴で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定

<副次評価項目>

投与 12 週時のいずれの副次評価項目でも、本剤群のプラセボ群に対する統計学的有意差が認められた。投与 26 週時の mTSS のベースラインからの変化量≤0 達成率は本剤群のプラセボ群に対する統計学的有意差が認められ、本剤の X 線画像上の構造的損傷の防止効果が示された。また、投与 12 週時のすべての順位付けされた重要な副次評価項目について、本剤の ADA に対する優越性及び非劣性が達成された。

投与 12 週時及び 26 週時の副次評価項目（FAS、プラセボとの比較）

評価項目	評価 例数	反応率・最小二乗平均 (95%CI)	プラセボとの差	
			最小二乗平均 (95%CI)	P 値
12 週時の DAS 28 (CRP) のベースラインからの変化量				
プラセボ	643	-1.15 (-1.28, -1.02)	—	
本剤 15 mg	634	-2.48 (-2.61, -2.35)	-1.33 (-1.47, -1.19)	<0.001
26 週時の mTSS のベースラインからの変化量				
プラセボ	599	0.92 (0.64, 1.20)	—	
本剤 15 mg	593	0.24 (-0.04, 0.53)	-0.67 (-0.97, -0.37)	<0.001
12 週時の HAQ-DI のベースラインからの変化量				
プラセボ	648	-0.28 (-0.34, -0.23)	—	
本剤 15 mg	644	-0.60 (-0.65, -0.54)	-0.31 (-0.37, -0.25)	<0.001
12 週時の SF-36 PCS のベースラインからの変化量				
プラセボ	616	3.56 (2.79, 4.33)	—	
本剤 15 mg	616	7.89 (7.11, 8.68)	4.33 (3.52, 5.15)	<0.001
12 週時の LDA (DAS 28 [CRP] ≤3.2) 達成率				
プラセボ	651	13.8% (11.2, 16.5)	—	
本剤 15 mg	651	45.0% (41.2, 48.8)	31.2 (26.5, 35.8)	<0.001
12 週時の LDA (CDAI) 達成率				
プラセボ	651	16.3% (13.4, 19.1)	—	
本剤 15 mg	651	40.4% (36.6, 44.2)	24.1 (19.4, 28.8)	<0.001
12 週時の朝のこわばり (持続時間) のベースラインからの変化量				
プラセボ	619	-48.59 (-58.84, -38.34)	—	
本剤 15 mg	618	-92.63 (-103.03, -82.23)	-44.04 (-55.39, -32.69)	<0.001
12 週時の FACIT-F のベースラインからの変化量				
プラセボ	613	4.81 (3.85, 5.77)	—	
本剤 15 mg	612	8.95 (7.98, 9.93)	4.15 (3.13, 5.16)	<0.001
12 週時の ACR 50 反応率				
プラセボ	651	14.9% (12.2, 17.6)	—	
本剤 15 mg	651	45.2% (41.3, 49.0)	30.3 (25.6, 35.0)	<0.001
12 週時の ACR 70 反応率				
プラセボ	651	4.9% (3.3, 6.6)	—	
本剤 15 mg	651	24.9% (21.6, 28.2)	20.0 (16.3, 23.7)	<0.001
26 週時の mTSS ベースラインからの変化量≤0 達成率				
プラセボ	599	76.0% (72.5, 79.4)	—	
本剤 15 mg	593	83.5% (80.5, 86.5)	7.5 (3.0, 12.1)	0.001

2 値変数は NRI 補完法を用いて主要層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を行った。主要な連続変数である DAS 28 (CRP) 及び HAQ-DI 変化量は MI 法を用い ANCOVA により解析した。mTSS に関する項目は線形外挿解析法を用い ANCOVA により解析した。その他の反復測定解析は MMRM を適用した。

投与 12 週時の副次評価項目（FAS、ADA との比較）

評価項目	評価 例数	反応率・最小二乗平均 (95%CI)	ADA との差	
			最小二乗平均 (95%CI)	P 値
ACR 50 反応率（非劣性 ^a 及び優越性）				
ADA	327	29.1% (24.1, 34.0)	—	
本剤 15 mg	651	45.2% (41.3, 49.0)	16.1 (9.9, 22.3)	達成 ^a <0.001
HAQ-DI のベースラインからの変化量（優越性）				
ADA	324	-0.49 (-0.56, -0.41)	—	
本剤 15 mg	644	-0.60 (-0.65, -0.54)	-0.11 (-0.18, -0.04)	0.004
LDA（DAS 28 [CRP] ≤3.2）達成率（非劣性 ^a ）				
ADA	327	28.7% (23.8, 33.7)	—	
本剤 15 mg	651	45.0% (41.2, 48.8)	16.3 (10.0, 22.5)	達成 ^a
患者による疼痛評価のベースラインからの変化量（優越性）				
ADA	307	-25.31 (-28.16, -22.47)	—	
本剤 15 mg	614	-31.76 (-33.96, -29.56)	-6.45 (-9.63, -3.27)	<0.001

2 値変数は NRI 補完法を用いて主要層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を行った。主要な連続変数である DAS 28 (CRP) 及び HAQ-DI 変化量は MI 法を用い ANCOVA により解析した。その他の反復測定解析は MMRM を適用した。

a : 投与群間差の 95%CI (非劣性マージン 10%) による。

投与 48 週時及び 72 週時の主な評価項目について下表に示す。

主な評価項目の長期継続投与期間における推移（NRI、A0）

投与群	投与 48 週時	投与 72 週時
ACR 20 反応率		
ADA 継続	53.8%	88.4%
本剤 15 mg 継続	64.7%	94.2%
プラセボ→本剤 15 mg	—	87.8%
ADA→本剤 15 mg	—	90.3%
本剤 15 mg→ADA	—	80.1%
ACR 50 反応率		
ADA 継続	39.8%	74.4%
本剤 15 mg 継続	49.5%	85.4%
プラセボ→本剤 15 mg	—	70.9%
ADA→本剤 15 mg	—	70.1%
本剤 15 mg→ADA	—	48.3%
ACR 70 反応率		
ADA 継続	23.2%	59.7%
本剤 15 mg 継続	36.1%	69.5%
プラセボ→本剤 15 mg	—	51.9%
ADA→本剤 15 mg	—	41.8%
本剤 15 mg→ADA	—	26.1%
LDA（DAS 28 [CRP] ≤3.2）達成率		
ADA 継続	35.2%	77.3%
本剤 15 mg 継続	49.9%	89.9%
プラセボ→本剤 15 mg	—	74.6%

投与群	投与 48 週時	投与 72 週時
ADA→本剤 15 mg	—	63.4%
本剤 15 mg→ADA	—	48.3%
CR (DAS 28 [CRP] <2.6) 達成率		
ADA 継続	27.5%	67.2%
本剤 15 mg 継続	38.2%	79.6%
プラセボ→本剤 15 mg	—	61.3%
ADA→本剤 15 mg	—	41.0%
本剤 15 mg→ADA	—	32.5%

安全性

安全性解析対象集団 1629 例（本剤 15 mg 群 650 例、ADA 群 327 例及びプラセボ群 652 例）における、26 週（治療切替時に打ち切り）時の有害事象、副作用、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況を以下の表に示した。本剤 15 mg 群で発現割合が高かった副作用（2%以上）は、ALT 増加 3.1%（20 例）、AST 増加 2.5%（16 例）、気管支炎 2.3%（15 例）及び血中 CPK 増加 2.0%（13 例）であった。

投与 26 週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤 15 mg 群	ADA 群	プラセボ群
有害事象	64.2% (417/650)	60.2% (197/327)	53.2% (347/652)
副作用	32.6% (212/650)	28.7% (94/327)	22.1% (144/652)
重篤な有害事象	3.7% (24/650)	4.3% (14/327)	2.9% (19/652)
投与中止に至った有害事象	3.5% (23/650)	6.1% (20/327)	2.3% (15/652)

ADA 群では 2%以上に発現した副作用は認められず、プラセボ群では ALT 増加 2.0%（13 例）であった。

長期継続投与期間の投与 72 週時データカットオフ時点までの有害事象の発現件数及び発現率（100 人年あたり）は、全本剤群 3720 件（266.3 件/100 人年）及び全 ADA 群 1542 件（299.4 件/100 人年）で、副作用の発現件数及び発現率（100 人年あたり）は、全本剤群 1312 件（93.9 件/100 人年）及び全 ADA 群 506 件（98.2 件/100 人年）であった。各投与群で発現率 5 件/100 人年以上の副作用は、全本剤群では ALT 増加（5.7 件/100 人年）、全 ADA 群では注射部位反応（5.2 件/100 人年）であった。

投与 26 週時までにいずれかの投与群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、虫垂炎（本剤群 2 例）、蜂巣炎（ADA 群 2 例）、胃腸炎（本剤群 2 例、プラセボ群 3 例）、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（プラセボ群 2 例）、自然流産（本剤群 2 例）、肺塞栓症（ADA 群 3 例）であった。重篤な副作用は、本剤 15 mg 継続群 6 例 11 件（1 例に感染性大腸炎、錯乱状態、各種物質毒性、神経毒性および痙攣発作各 1 件、1 例に下痢 2 件の他、自然流産、肺感染、中毒性肝炎、下気道感染各 1 例）、本剤→ADA 群 4 例 5 件（1 例に麻酔による気道合併症及び気管支痙攣各 1 件の他、喘息、急性腎盂腎炎及び尿路性敗血症各 1 例）、ADA 継続群 5 例 7 件（1 例に椎骨病変、尿路性敗血症及び脱髄各 1 件の他、発熱、蜂巣炎、肺塞栓症及び咬傷感染各 1 例）、プラセボ→本剤群 4 例 4 件（ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 2 例、胃腸炎及び敗血症各 1 例）であった。ADA→本剤群では重篤な副作用は報告されなかった。投与 72 週時データカットオフ時点までの重篤な有害事象の発現件数及び発現率（100 人年あたり）は、全本剤群 177 件（12.7 件/100 人年）及び全 ADA 群 82 件（15.9 件/100 人年）であった。全本剤群で 2 件以上発現した重篤な有害事象は、肺炎 10 件、変形性関節症及び肺塞栓症各 5 件、急性心筋梗塞、虫垂炎、胃腸炎及び股関節部骨折各 4 件、蜂巣炎、带状疱疹、敗血症、転倒、関節リウマチ及び自然流産各 3 件、心不全、白内障、下痢、死亡、下気道感染、関節脱臼、半月板損傷、橈骨骨折、腱断裂、足変形、痙攣発作、急性呼吸窮迫症候群及び深部静脈血栓症各 2 件であった。全 ADA 群で 2 件以上発現した重篤な有害事象は、変形性関節症 6 件、肺炎及び肺塞栓症各 4 件、蜂巣炎及び関節リウマチ各 3 件、白内障、急性胆嚢炎及び尿路性敗血症各 2 件であった。投与 26 週以降 72 週時データカットオフ時点までに新たに報告された重篤な副作用は、本剤群 9 例 17 件（1 例に感染性大腸炎、錯乱状態、各種物質毒性、神経毒性及び痙攣発作各 1 件、1 例に気管支肺アスペルギルス症、蜂巣炎及びぶどう膜炎各 1 件、1 例に肺炎及び単径ヘルニア各 1

件、1 例に肺塞栓症及び血栓性静脈炎各 1 件の他、自然流産、リステリア菌性髄膜炎、アトピー性皮膚炎、肺腫瘍及び胃腺癌各 1 例)、ADA 群 6 例 8 件 (肺炎 2 例、1 例に大腸菌性腎盂腎炎、尿路性敗血症及び肺扁平上皮癌第 4 期各 1 件の他、結核、橈骨骨折及び乳房膿瘍各 1 例)、ADA→本剤群 10 例 13 件 (帯状疱疹 2 例、1 例に口腔ヘルペス、敗血症及び肺炎各 1 件、1 例に胸膜線維症及び肺線維症各 1 件の他、結腸腺癌、心不全、潜伏結核、慢性閉塞性肺疾患、肺炎及び肺塞栓症各 1 例)、本剤→ADA 群 8 例 8 件 (肺大細胞癌、丹毒、肺炎、下気道感染、虚血性小腸炎、脳出血、扁桃炎及び白血球減少症各 1 例)、プラセボ→本剤群 17 例 20 件 (肺炎 5 例、1 例に下気道感染、肺炎、急性呼吸窮迫症候群、敗血症性ショック各 1 件の他、自然流産、胃腸炎、急性心筋梗塞、回転性めまい、歯周病、帯状疱疹、異型肺炎、肺結核、播種性帯状疱疹、外陰部扁平上皮癌及び子宮ポリープ各 1 例) で、いずれの投与群でも最も多く報告されたのは肺炎 (全体で 13 例: 異型肺炎を含む) であった。

投与 26 週時までに 2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象は、本剤群では貧血、ALT 増加、AST 増加及び血中クレアチニン増加 (各 2 例)、ADA 群では ALT 増加、AST 増加及び肺塞栓症 (各 2 例)、プラセボ群ではニューモシスチス・イロベチイ肺炎 (2 例) であった。投与 72 週時データカットオフ時点までに治験薬の投与中止に至った有害事象の発現件数及び発現率 (100 人年あたり) は、全本剤群 107 件 (7.7 件/100 人年) 及び全 ADA 群 57 件 (11.1 件/100 人年) であった。2 件以上発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群では肺炎及び ALT 増加各 6 件、AST 増加 5 件、貧血及び血中クレアチニン増加各 3 件、好中球減少症、正色素性正球性貧血、心不全、回転性めまい、蜂巣炎、潜伏結核、尿路感染、肝機能検査値上昇、変形性関節症、関節リウマチ及び肺塞栓症各 2 件、ADA 群では潜伏結核 3 件、丹毒、肺炎、ALT 増加、AST 増加、肺塞栓症及び結節性紅斑各 2 件であった。

投与 72 週時データカットオフ時までに 16 例の死亡が報告された。投与 14 週時 (救援治療切替え前) までに ADA 群で 1 例及びプラセボ群で 2 例の死亡が、投与 26 週時 (治療切替え時に打ち切り) までに追加で ADA 群 1 例の死亡が報告された。また投与 26 週以降 72 週時データカットオフ時点までに新たに全本剤群で 8 例、全 ADA 群で 4 例の死亡が報告された。投与 14 週時までの死亡に至った有害事象は、ADA 群の 1 例で頭蓋脳損傷、プラセボ群の 1 例でニューモシスチス・イロベチイ肺炎、他の 1 例で突然死 (外部の CAC により心血管事象による死亡と判定された) であった。ニューモシスチス・イロベチイ肺炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断され、それ以外は「関連なし」と判断された。投与 26 週時までに死亡した ADA 群 1 例の死亡に至った有害事象は左室不全 (外部の CAC により心血管事象による死亡と判定された) で、治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。投与 72 週時データカットオフ時点まで死亡に至った有害事象の発現件数及び発現率 (100 人年あたり) は、全本剤群 10 件 (0.7 件/100 人年) 及び全 ADA 群 6 件 (1.2 件/100 人年) であった。投与 26 週時以降 72 週時データカットオフ時までに本剤群で報告された死亡に至った有害事象は、5 例 7 件 (1 例に冠動脈硬化症、高血圧性心疾患及び心筋梗塞各 1 件; いずれも外部の CAC により死因不明確/不明と判定された) の他、リステリア菌性髄膜炎、心不全、突然死 (外部の CAC により心血管事象による死亡と判定された)、死亡 (外部の CAC により死因不明確/不明と判定された) 各 1 例であった。ADA→本剤群では死亡 1 例 (外部の CAC により死因不明確/不明と判定された) が、プラセボ→本剤群では急性呼吸窮迫症候群 1 例、肺癌第 4 期 (細胞タイプ不明) 1 例であった。ADA 群で報告された死亡に至った有害事象は、死亡 1 例 (外部の CAC により不明確/不明と判定された)、肺扁平上皮癌第 4 期 1 例が、本剤→ADA 群では遠隔転移を伴う結腸癌 1 例、混合性結合組織病 1 例であった。このうちリステリア菌性髄膜炎、肺扁平上皮癌第 4 期及び急性呼吸窮迫症候群は治験薬との因果関係「関連あり」、それ以外の事象は「関連なし」と判断された。

薬物動態

24 時間の投与間隔において、本剤 15 mg (1 日 1 回) 投与時の血漿中ウパダシニブ濃度の平均値の範囲は 6.12～32.1 ng/mL であった。血漿中ウパダシニブ濃度の結果は、過去のウパダシニブの薬物動態評価から推定された濃度と一致していた。

⑤ M13-542 (SELECT-BEYOND) 試験：海外第Ⅲ相試験^{35)、36)、37)}

試験概要

目 的	bDMARD で効果不十分又は不耐容の中等症から重症の活動性関節リウマチ患者に本剤を一定用量の csDMARD と併用投与したときの安全性及び有効性の評価																						
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験																						
対 象	bDMARD で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性関節リウマチ患者																						
主な選択基準	以下の基準を満たす 18 歳以上の患者 ・ ACR/EULAR 2010 に基づき、関節リウマチの診断を受けてから 3 ヶ月以上経過している患者 ・ 以下の疾患活動性基準に定義される活動性関節リウマチを有する患者 ・ スクリーニング及びベースライン来院時に 68 関節に基づく圧痛関節数が 6 ヶ所以上 ・ スクリーニング及びベースライン来院時に 66 関節に基づく腫脹関節数が 6 ヶ所以上 ・ スクリーニング時に hsCRP が 3 mg/L 以上（中央検査機関） ・ bDMARD による治療歴があり、治験薬初回投与前に 1 種類以上の bDMARD 治療で効果が認められない（1 種類以上の bDMARD を 3 ヶ月以上にわたり投与したが効果不十分である、又は 1 種類以上の bDMARD 治療で不耐容若しくは毒性のために中止した〔治療期間は問わない〕）患者 ・ 3 ヶ月以上にわたり csDMARD 療法を受けており、治験薬初回投与前 4 週間以上にわたり一定用量の csDMARD（MTX、クロロキン、ヒドロキシクロロキン、スルファサラジン又はレフルノミドに限定）を処方されている患者 ・ JAK 阻害薬（トファシチニブ、バリシチニブ及びフィリゴチニブを含むがこれらに限定しない）による治療歴がない患者 ・ 関節リウマチ以外の炎症性関節疾患の既往歴がない患者 ・ スクリーニング時臨床検査値の除外基準（血清 AST 及び ALT が ULN の 2 倍超、eGFR が 40 mL/min/1.73 m² 未満、総白血球数が 2500/μL 未満、好中球数〔絶対値〕が 1500/μL 未満、血小板数が 100000/μL 未満、リンパ球数〔絶対値〕が 800/μL 未満及びヘモグロビン 10 g/dL 未満）に該当しない患者 等																						
試験方法	本試験は、本剤 24 週間の無作為化二重盲検並行群間投与（第 1 ペリオド）及び第 1 ペリオド終了後の盲検下長期投与（第 2 ペリオド）の 2 つの投与期間で構成される。投与 24 週時評価（第 1 ペリオドの最終日）を完了した被験者は、盲検下で本剤 15 mg あるいは 30 mg 長期継続投与期間（第 2 ペリオド：最長 4 年）に移行した。 試験に組み入れた被験者を、以下の 4 投与群いずれかに 2 : 2 : 1 : 1 の割合で無作為割付し、それぞれの用量を 1 日 1 回投与した。 <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th><th>予定割付数</th><th>投与 1 日目～12 週時</th><th>投与 12 週時以降</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤 15 mg</td><td>150</td><td>本剤 15 mg 投与</td><td>本剤 15 mg 継続投与</td></tr> <tr> <td>本剤 30 mg</td><td>150</td><td>本剤 30 mg 投与</td><td>本剤 30 mg 継続投与</td></tr> <tr> <td>プラセボ→15 mg</td><td>75</td><td>プラセボ投与</td><td>本剤 15 mg に切替</td></tr> <tr> <td>プラセボ→30 mg</td><td>75</td><td>プラセボ投与</td><td>本剤 30 mg に切替</td></tr> </tbody> </table> 被験者は治験薬初回投与前 4 週間以上にわたり csDMARD を一定用量で投与中であり、投与 24 週時まで一定用量の投与を継続することとした（csDMARD の用量は安全性の理由に対してのみ減量可とした）。 試験期間：35 日間のスクリーニング期間、24 週間の無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較投与期間（第 1 ペリオド）、216 週間の盲検下長期継続投与期間（第 2 ペリオド）、最終投与後 30 日目の追跡調査（電話又は来院）期間			投与群	予定割付数	投与 1 日目～12 週時	投与 12 週時以降	本剤 15 mg	150	本剤 15 mg 投与	本剤 15 mg 継続投与	本剤 30 mg	150	本剤 30 mg 投与	本剤 30 mg 継続投与	プラセボ→15 mg	75	プラセボ投与	本剤 15 mg に切替	プラセボ→30 mg	75	プラセボ投与	本剤 30 mg に切替
投与群	予定割付数	投与 1 日目～12 週時	投与 12 週時以降																				
本剤 15 mg	150	本剤 15 mg 投与	本剤 15 mg 継続投与																				
本剤 30 mg	150	本剤 30 mg 投与	本剤 30 mg 継続投与																				
プラセボ→15 mg	75	プラセボ投与	本剤 15 mg に切替																				
プラセボ→30 mg	75	プラセボ投与	本剤 30 mg に切替																				
有効性の 主要評価項目	・ 投与 12 週時の ACR 20 反応率（米国要件） ・ 投与 12 週時の DAS 28（CRP）≤3.2 に基づく LDA 達成率（欧州要件）																						

有効性の 副次的評価項目	第1ピリオド (順位付けされた重要な副次評価項目) 1) 投与12週時の DAS 28 (CRP) のベースラインからの変化量 2) 投与12週時の HAQ-DI のベースラインからの変化量 3) 投与12週時の SF-36 PCS のベースラインからの変化量 (その他の副次評価項目) ・投与12週時の ACR 50 及び ACR 70 反応率 ・投与1週時の ACR 20 反応率 ・投与12週時の DAS 28 (CRP) に基づく CR 達成率 等 第2ピリオド ・ACR 20、ACR 50 及び ACR 70 反応率 ・DAS 28 (CRP) に基づく LDA 及び CR 達成率 等
統計手法	<u>解析対象集団</u> 無作為割付され、1回以上治験薬を投与されたすべての被験者を有効性解析対象集団 (FAS) とした。治験薬を1回以上投与されたすべての被験者を安全性解析対象集団とした (無作為割付された投与群に関わらず実際に投与された治験薬に基づく)。 <u>欠測値の取り扱い</u> ・2値変数に対する主要解析には NRI を、連続変数に対する主解析は MI を用いた。 ・重要な評価項目では感度解析として OC による解析を実施した。 ・その他の反復測定解析には、MMRM を適用した。 ・長期有効性解析には AO 解析を用いた。 <u>主要評価項目の主解析</u> 本剤群とプラセボ群の群間比較は、bDMARD による治療歴の層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を行った。本剤2用量における主要評価項目の第1種の過誤率は、構造化仮説群に対する多重性制御法を用いて厳密に調整する。 <u>副次解析</u> 重要な副次評価項目について、2値変数の解析は投与群ごとに頻度及び割合を示し、群間比較は主要層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を行った。主要な連続変数 (DAS 28 及び HAQ-DI のベースラインからの変化量) については各投与群の平均値、標準偏差、中央値及び範囲を示し、群間比較は、投与群を固定因子、ベースライン値及び bDMARD による治療歴の層別因子を共変量として ANCOVA を用いて解析した。主要評価項目を検定した後に順位付けされた重要な副次評価項目を検定し、主要評価項目の各用量に対する有意水準 α は 0.025 を用いる。順位付けされた検定では、各用量での評価項目の順位及び用量間の順位に従い、事前に規定した α を用いる。 長期有効性については、評価時点ごとに要約統計量を用いて要約した。2値変数については頻度及び割合を示し、連続変数については平均値及び標準偏差を示した。
安全性評価項目	有害事象、身体検査、臨床検査、心電図及びバイタルサイン
薬物動態評価項目	血漿中ウパダシチニブ濃度

【結 果】

全体で 499 例が無作為割付され (本剤 15 mg 群 165 例、30 mg 群 165 例、プラセボ→15 mg 群 85 例、プラセボ→30 mg 群 84 例)、本剤 15 mg 群の 1 例を除く 498 例が治験薬の投与を受けた (FAS)。人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性は投与群間でおおむね均衡していた。投与 12 週時までに 47 例 (15 mg 群 8 例、30 mg 群 17 例、プラセボ→15 mg 群 13 例、プラセボ→30 mg 群 9 例) が治験薬の投与を中止し、主な中止理由は有害事象 23 例及び効果不十分 11 例であった。投与 12~24 週時までに 32 例 (15 mg 群 8 例、30 mg 群 16 例、プラセボ→15 mg 群 3 例、プラセボ→30 mg 群 5 例) が治験薬の投与を中止し、主な中止理由は有害事象 17 例であった。

428 例が第 2 ピリオドに組み入れられ、418 例 (15 mg 群 216 例、30 mg 群 202 例) が治験薬の投与を受けた。投与 60 週時データカットオフ時点までに治験薬の投与を中止した被験者は 78 例 (15 mg 群 44 例、30 mg 群 34 例) で、主な中止理由は有害事象 21 例、その他の理由 20 例及び効果不十分 15 例であった。

有効性

<主要評価項目>

csDMARD 併用下、本剤 15 mg（1 日 1 回）又はプラセボを投与した結果、本剤 15 mg 群における主要評価項目は、いずれもプラセボ群に対する統計学的有意差が認められた。

投与 12 週時の ACR 20 反応率および DAS28（CRP）に基づく LDA 達成率（FAS、NRI）

評価項目	本剤 15 mg 群	プラセボ群
ACR 20 反応率	64.6% (106/164)	28.4% (48/169)
プラセボとの差 (95%CI ^a)	36.2 (26.2, 46.2)	—
P 値 ^b	<0.001	—
LDA 達成率	43.3% (71/164)	14.2% (24/169)
プラセボとの差 (95%CI ^a)	29.1% (19.9, 38.3)	—
P 値 ^b	<0.001	—

a：正規分布に基づいた 95%信頼区間

b：無効であった bDMARD 前治療歴で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定

<副次評価項目>

ACR 70 反応率（P=0.110）を除く、投与 12 週時のすべての順位付けされた重要な副次評価項目及びその他の重要な副次評価項目（投与 1 週時の ACR 20 反応率を含む）で、本剤 15 mg 群のプラセボ群に対する統計学的有意差が認められた。

投与 12 週時までの重要な副次評価項目及びその他の重要な副次評価項目（FAS）

評価項目	評価 例数	反応率・最小二乗平均 (95%CI)	プラセボとの差	
			最小二乗平均 (95%CI)	P 値
12 週時の DAS 28 (CRP) のベースラインからの変化量				
プラセボ	165	-1.02 (-1.23, -0.80)	—	
本剤 15 mg	163	-2.31 (-2.52, -2.10)	-1.29 (-1.57, -1.01)	<0.001
12 週時の HAQ-DI のベースラインからの変化量				
プラセボ	165	-0.17 (-0.26, -0.08)	—	
本剤 15 mg	163	-0.39 (-0.48, -0.30)	-0.22 (-0.34, -0.10)	<0.001
12 週時の SF-36 PCS のベースラインからの変化量				
プラセボ	145	2.39 (1.14, 3.64)	—	
本剤 15 mg	156	5.83 (4.60, 7.05)	3.44 (1.72, 5.15)	<0.001
12 週時の ACR 50 反応率				
プラセボ	169	11.8% (7.0, 16.7)	—	
本剤 15 mg	164	34.1% (26.9, 41.4)	22.3 (13.6, 31.1)	<0.001
12 週時の ACR 70 反応率				
プラセボ	169	6.5% (2.8, 10.2)	—	
本剤 15 mg	164	11.6% (6.7, 16.5)	5.1 (-1.1, 11.2)	0.110
1 週時の ACR 20 反応率				
プラセボ	169	10.7% (6.0, 15.3)	—	
本剤 15 mg	164	27.4% (20.6, 34.3)	16.8 (8.5, 25.1)	<0.001
12 週時の CR (DAS 28 [CRP] <2.6) 達成率				
プラセボ	169	9.5% (5.1, 13.9)	—	
本剤 15 mg	164	28.7% (21.7, 35.6)	19.2 (11.0, 27.4)	<0.001

2 値変数は NRI 補完法を用いて主要層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を行った。主要な連続変数である DAS 28（CRP）及び HAQ-DI 変化量は MI 法を用い ANCOVA により解析した。その他の反復測定解析には MMRM を適用した。

投与 60 週時の主な評価項目について下表に示す。

長期継続投与時の主な評価項目 (FAS、A0)

投与群	投与 60 週時
ACR 20 反応率	
プラセボ→本剤 15 mg	81.4%
本剤 15 mg 継続	76.7%
ACR 50 反応率	
プラセボ→本剤 15 mg	60.0%
本剤 15 mg 継続	52.2%
ACR 70 反応率	
プラセボ→本剤 15 mg	33.3%
本剤 15 mg 継続	33.3%
LDA (DAS 28 [CRP] ≤3.2) 達成率	
プラセボ→本剤 15 mg	62.7%
本剤 15 mg 継続	69.2%
CR (DAS 28 [CRP] <2.6) 達成率	
プラセボ→本剤 15 mg	52.5%
本剤 15 mg 継続	52.6%

安 全 性

無作為割付され治験薬の投与を 1 回以上受けた安全性解析対象集団 498 例において、投与 12 週時の有害事象、副作用、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況を下表に示した。本剤 15 mg 群で発現割合 2% 以上の副作用は、上気道感染 3.7% (6 例)、尿路感染及び悪心各 3.0% (5 例) であった。

投与 12 週時までの有害事象の概要 (安全性解析対象集団)

	本剤 15 mg 群	プラセボ群
有害事象	55.5% (91/164)	56.2% (95/169)
副作用	27.4% (45/164)	23.7% (40/169)
重篤な有害事象	4.9% (8/164)	0
投与中止に至った有害事象	2.4% (4/164)	5.3% (9/169)

投与 24 週時までの有害事象の発現率 (100 人年あたり) は、15 mg 群 (本剤 15 mg 継続群及びプラセボ→15 mg 群) で 469 件 (529.3 件/100 人年) で、副作用の発現率は 161 件 (181.7 件/100 人年) であった。発現率 5 件/100 年以上の副作用は、15 mg 群では上気道感染 21.4 件/100 人年、尿路感染 11.3 件/100 人年、気管支炎 6.8 件/100 人年、好中球減少症及び悪心各 5.6 件/100 人年であった。長期継続投与期間の投与 60 週時データカットオフ時点までの有害事象の発現件数及び発現率 (100 人年あたり) は、15 mg 群 1066 件 (353.3 件/100 人年) で、副作用の発現件数及び発現率 (100 人年あたり) は、15 mg 群 320 件 (106.1 件/100 人年) であった。発現率 5 件/100 人年以上の副作用は、15 mg 群で上気道感染 (9.3 件/100 人年) 及び尿路感染 (7.0 件/100 人年) であった。

投与 24 週までに 15 mg 群で 25 件 (28.2 件/100 人年) の重篤な有害事象が発現し、2 件以上発現した重篤な有害事象は、肺塞栓症 4 件及び慢性閉塞性肺疾患 2 件であった。重篤な副作用は、本剤 15 mg 継続群で 3 例 3 件 (表皮内悪性黒色腫、膀胱癌及び顔面麻痺各 1 例)、プラセボ→15 mg 群で 2 例 3 件 (1 例に尿路感染及び発熱各 1 件、気道感染 1 例) であった。長期継続投与期間の投与 60 週時データカットオフ時点までの重篤な有害事象の発現件数及び発現率 (100 人年あたり) は、15 mg 群 54 件 (17.9 件/100 人年) であった。15 mg 群で 2 件以上発現した重篤な有害事象は、肺塞栓症 (6 件)、肺炎及び慢性閉塞性肺疾患 (各 3 件)、深部静脈血栓症、発熱及び腱断裂 (各 2 件) であった。投与 24 週以降 60 週時データカットオフ時点までに新たに報告された重篤な副作用は、15 mg 群で 4 例 4 件 (膀胱癌、骨盤静脈血栓症、結腸癌及び肺炎各 1 例)、プラセボ→15 mg 群で 6 例 7 件 (肺炎 2 例、1 例に尿路感染及び発熱各 1

件の他、心筋梗塞、膵癌第4期、血液量減少症各1例))であった。全体で最も多く報告されたのは肺炎であった。投与24週までに治験薬の投与中止に至った有害事象(100人年あたり)は、15 mg群で17件(19.2件/100人年)であり、2件以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、15 mg群では肺塞栓症、発熱及び慢性閉塞性肺疾患が各2件、プラセボ群では関節リウマチ4件であった。投与60週時データカットオフ時点までに治験薬の投与中止に至った有害事象の発現件数及び発現率(100人年あたり)は、15 mg群29件(9.6件/100人年)で、2件以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、15 mg群では肺塞栓症(4件)、肺炎、発熱及び慢性閉塞性肺疾患(各2件)であった。

投与60週時データカットオフ時点まで15 mg群で計2例の死亡が報告され、100人年あたりの死亡に至った有害事象の発現率は2件(0.7件/100人年)であった。投与24週までに15 mg群で1例の死亡が報告され、死亡に至った有害事象は心停止(外部のCACにより不明確/不明として判定された)であった。本事象と治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。投与24週以降60週時データカットオフ時点までに15 mg群で新たに1例の死亡が報告され、死亡に至った有害事象は肺塞栓症であった。治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

薬物動態

24時間の投与間隔において、本剤15 mg群又はプラセボ→15 mg群の血漿中ウパダシチニブ濃度の平均値の範囲は6.48~37.3 ng/mLであった。血漿中ウパダシチニブ濃度の結果は、過去のウパダシチニブの薬物動態評価から推定された濃度と一致していた。

注意1: 本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

注意2: ウパダシチニブの30 mgの投与群は、承認外の用法及び用量のため、削除しています。

⑥ M13-549 (SELECT-NEXT) 試験: 海外第Ⅲ相試験^{38), 39)}

試験概要

目 的	csDMARDで効果不十分な中等症から重症の活動性関節リウマチ患者に本剤をcsDMARDと併用投与したときの安全性及び有効性の評価
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対 象	一定用量のcsDMARDを投与中で、csDMARDで効果不十分な中等症から重症の活動性関節リウマチ患者
主な選択基準	以下の基準を満たす18歳以上の患者 ・ACR/EULAR 2010に基づき、関節リウマチの診断を受けてから3ヵ月以上経過している患者 ・以下の疾患活動性基準に定義される活動性関節リウマチを有する患者 ・スクリーニング及びベースライン来院時に68関節に基づく圧痛関節数が6ヵ所以上 ・スクリーニング及びベースライン来院時に66関節に基づく腫脹関節数が6ヵ所以上 ・スクリーニング時にhsCRPが3 mg/L以上(中央検査機関) ・3ヵ月以上にわたりcsDMARD療法を受けており、治験薬初回投与前4週間以上にわたり一定用量のcsDMARD(MTX、クロロキン、ヒドロキシクロロキン、スルファサラジン又はレフルノミドに限定)を処方されている患者 ・MTX、スルファサラジン又はレフルノミドの1つ以上で効果が認められない(ヒドロキシクロロキン及びクロロキンのいずれか又は両方で効果不十分な患者は、MTX、スルファサラジン又はレフルノミドでも効果が認められなかった場合にのみ含めることとした)患者 ・JAK阻害薬(トファシチニブ、バリシチニブ及びフィロゴチニブを含むがこれらに限定しない)による治療歴がない患者 ・bDMARDによる治療で効果不十分となったことがない患者 ・関節リウマチ以外の炎症性関節疾患の既往歴がない患者 ・スクリーニング時臨床検査値の除外基準(血清AST及びALTがULNの2倍超、eGFRが40 mL/min/1.73 m²未満、総白血球数が2500/μL未満、好中球数[絶対値]が1500/μL未満、血小板数が100000/μL未満、リンパ球数[絶対値]が850/μL未満及びヘモグロビン10 g/dL未満)に該当しない患者 等

試験方法	本試験は、12 週間の無作為化二重盲検並行群間投与（第 1 ペリオド）及び第 1 ペリオド終了後の長期継続投与（第 2 ペリオド）の 2 つの投与期間で構成される。投与 12 週時評価（第 1 ペリオドの最終日）を完了した被験者は、本剤 15 mg 又は 30 mg の盲検下長期継続投与期間（第 2 ペリオド）に移行した。 試験に組み入れた被験者を、以下の 4 投与群いずれかに 2 : 2 : 1 : 1 の割合で無作為割付し、それぞれの用量を 1 日 1 回投与した。																				
	<table><tr><td>投与群</td><td>予定割付数</td><td>第 1 ペリオド</td><td>第 2 ペリオド</td></tr><tr><td>本剤 15 mg</td><td>200</td><td>本剤 15 mg 投与</td><td>本剤 15 mg 継続投与</td></tr><tr><td>本剤 30 mg</td><td>200</td><td>本剤 30 mg 投与</td><td>本剤 30 mg 継続投与</td></tr><tr><td>プラセボ→15 mg</td><td>100</td><td>プラセボ投与</td><td>本剤 15 mg に切替</td></tr><tr><td>プラセボ→30 mg</td><td>100</td><td>プラセボ投与</td><td>本剤 30 mg に切替</td></tr></table>	投与群	予定割付数	第 1 ペリオド	第 2 ペリオド	本剤 15 mg	200	本剤 15 mg 投与	本剤 15 mg 継続投与	本剤 30 mg	200	本剤 30 mg 投与	本剤 30 mg 継続投与	プラセボ→15 mg	100	プラセボ投与	本剤 15 mg に切替	プラセボ→30 mg	100	プラセボ投与	本剤 30 mg に切替
	投与群	予定割付数	第 1 ペリオド	第 2 ペリオド																	
	本剤 15 mg	200	本剤 15 mg 投与	本剤 15 mg 継続投与																	
	本剤 30 mg	200	本剤 30 mg 投与	本剤 30 mg 継続投与																	
	プラセボ→15 mg	100	プラセボ投与	本剤 15 mg に切替																	
プラセボ→30 mg	100	プラセボ投与	本剤 30 mg に切替																		
治験薬初回投与前 4 週間以上にわたり csDMARD を一定用量で投与中であり、投与 24 週時まで一定用量の投与を継続することとした（csDMARD の用量は安全性の理由に対してのみ減量可とした）。																					
試験期間：35 日間のスクリーニング期間、12 週間の無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較投与期間（第 1 ペリオド）、最長 5 年間の盲検下長期継続投与期間（第 2 ペリオド）、及び最終投与後 30 日目の追跡調査（電話又は来院）期間																					
有効性の 主要評価項目	・投与 12 週時の ACR 20 反応率（米国要件） ・投与 12 週時の DAS 28（CRP） ≤3.2 に基づく LDA 達成率（欧州要件）																				
有効性の 副次的評価項目	<u>第 1 ペリオド</u> （順位付けされた重要な副次評価項目） 1) DAS 28（CRP）のベースラインからの変化量 2) HAQ-DI のベースラインからの変化量 3) SF-36 PCS のベースラインからの変化量 4) DAS 28（CRP）に基づく CR 達成率 5) CDAI ≤10 に基づく LDA 達成率 6) 朝のこわばり（持続時間）のベースラインからの変化量 7) FACIT-F のベースラインからの変化量 （その他の重要な副次評価項目） ・投与 12 週時の ACR 50 及び ACR 70 反応率 ・投与 1 週時の ACR 20 反応率 等																				
	<u>第 2 ペリオド</u> ・ACR 20、ACR 50 及び ACR 70 反応率 ・DAS 28（CRP）に基づく LDA 及び CR 達成率 等																				
統計手法	<u>解析対象集団</u> 無作為割付され、1 回以上治験薬を投与されたすべての被験者を有効性解析対象集団（FAS）とした。治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を安全性解析対象集団とした（無作為割付された投与群に関わらず実際に投与された治験薬に基づく）。 <u>欠測値の取り扱い</u> ・2 値変数に対する主要解析には NRI を、連続変数に対する主解析は MI を用いた。 ・重要な評価項目では感度解析として OC による解析を実施した。 ・その他の反復測定解析には、MMRM を適用した。 ・長期有効性解析には AO 解析を用いて実施した。 <u>主要評価項目の主解析</u> 本剤群とプラセボ群の群間比較は、bDMARD による治療歴の層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を行った。本剤 2 用量における主要評価項目の第 I 種の過誤率は、構造化仮説群に対する多重性制御法を用いて厳密に調整する。 <u>副次解析</u> 重要な副次評価項目について、2 値変数の解析は投与群ごとに頻度及び割合を示し、群間比																				

	較は主要層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を行った。主要な連続変数 (DAS 28 及び HAQ-DI のベースラインからの変化量) については各投与群の平均値、標準偏差、中央値及び範囲を示し、群間比較は、投与群を固定因子、ベースライン値及び bDMARD による治療歴の層別因子を共変量として ANCOVA を用いて解析した。主要評価項目を検定した後に順位付けされた重要な副次評価項目を検定し、主要評価項目の各用量に対する有意水準 α は 0.025 を用いる。順位付けされた検定では、各用量での評価項目の順位及び用量間の順位に従い、事前に規定した α を用いる。長期有効性については、評価時点ごとに要約統計量を用いて要約した。
安全性評価項目	有害事象、身体検査、臨床検査、心電図及びバイタルサイン
薬物動態評価項目	血漿中ウパダシチニブ濃度

【結 果】

全体で 661 例（本剤 15 mg 群 221 例、30 mg 群 219 例、プラセボ群 221 例）が無作為割付され、すべての被験者が治験薬の投与を受けた（FAS）。人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性は投与群間で均衡していた。投与 12 週時までに 43 例（15 mg 群 11 例、30 mg 群 18 例、プラセボ群 14 例）が治験薬の投与を中止し、主な中止理由は有害事象 18 例及び同意撤回 13 例であった。第 1 ピリオドの 12 週間投与を終了した 618 例が第 2 ピリオドに組み入れられ、611 例（15 mg 群 310 例、30 mg 群 301 例）が治験薬の投与を受けた。投与 60 週時のデータカットオフ時点までに 125 例（15 mg 群 57 例、30 mg 群 68 例）が投与を中止し、主な中止理由は有害事象 50 例、同意撤回 30 例及びその他の理由 27 例であった。投与 84 週時データカットオフ時点までに治験薬の投与を中止した被験者は 140 例（15 mg 群 66 例、30 mg 群 74 例）で、主な中止理由は有害事象 58 例、同意撤回 30 例及びその他の理由 31 例等であった。

有 効 性

<主要評価項目>

csDMARD 併用下、本剤 15 mg 又はプラセボ（いずれも 1 日 1 回）を投与した結果、本剤 15 mg 群における主要評価項目は、いずれもプラセボ群に対する統計学的有意差が認められた。

投与 12 週時の ACR 20 反応率および DAS 28 (CRP) に基づく LDA 達成率 (FAS, NRI)

評価項目	本剤 15 mg 群	プラセボ群
ACR 20 反応率	63.8% (141/221)	35.7% (79/221)
プラセボとの差 (95%CI ^a)	28.1 (19.1, 37.0)	—
P 値 ^b	<0.001	—
LDA 達成率	48.4% (107/221)	17.2% (38/221)
プラセボとの差 (95%CI ^a)	31.2% (23.0, 39.5)	—
P 値 ^b	<0.001	—

a : 正規分布に基づいた 95%信頼区間

b : bDMARD 前治療歴で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定

<副次評価項目>

投与 12 週時の順位付けされた重要な副次評価項目及びその他の重要な副次評価項目のすべてで、本剤 15 mg 群のプラセボ群に対する統計学的有意差が認められた。

投与 12 週時までの重要な副次評価項目及びその他の重要な副次評価項目 (FAS)

評価項目	評価 例数	反応率・最小二乗平均 (95%CI)	プラセボとの差	
			最小二乗平均 (95%CI)	P 値
12 週時の DAS 28 (CRP) のベースラインからの変化量				
プラセボ	220	-1.02 (-1.22, -0.82)	—	
本剤 15 mg	217	-2.20 (-2.40, -2.00)	-1.18 (-1.42, -0.94)	<0.001

評価項目	評価 例数	反応率・最小二乗平均 (95%CI)	プラセボとの差	
			最小二乗平均 (95%CI)	P 値
12 週時の HAQ-DI のベースラインからの変化量				
プラセボ	220	-0.25 (-0.34, -0.17)	—	
本剤 15 mg	216	-0.59 (-0.67, -0.51)	-0.33 (-0.43, -0.24)	< 0.001
12 週時の SF-36 PCS のベースラインからの変化量				
プラセボ	207	3.03 (1.88, 4.18)	—	
本剤 15 mg	209	7.58 (6.43, 8.74)	4.55 (3.13, 5.98)	< 0.001
CR (DAS 28 [CRP] <2.6) 達成率				
プラセボ	221	10.0% (6.0, 13.9)	—	
本剤 15 mg	221	30.8% (24.7, 36.9)	20.8 (13.6, 28.1)	< 0.001
LDA (CDAI) 達成率				
プラセボ	221	19.0% (13.8, 24.2)	—	
本剤 15 mg	221	40.3% (33.8, 46.7)	21.3 (13.0, 29.5)	< 0.001
朝のこわばり (持続時間) のベースラインからの変化量				
プラセボ	202	-34.27 (-54.63, -13.91)	—	
本剤 15 mg	207	-85.28 (-105.61, -64.95)	-51.01 (-78.14, -23.87)	< 0.001
FACIT-F のベースラインからの変化量				
プラセボ	207	2.96 (1.62, 4.30)	—	
本剤 15 mg	207	7.91 (6.56, 9.27)	4.95 (3.31, 6.60)	< 0.001
12 週時の ACR 50 反応率				
プラセボ	221	14.9% (10.2, 19.6)	—	
本剤 15 mg	221	38.0% (31.6, 44.4)	23.1 (15.1, 31.0)	< 0.001
12 週時の ACR 70 反応率				
プラセボ	221	5.9% (2.8, 9.0)	—	
本剤 15 mg	221	20.8% (15.5, 26.2)	14.9 (8.7, 21.1)	< 0.001
1 週時の ACR 20 反応率				
プラセボ	221	8.6% (4.9, 12.3)	—	
本剤 15 mg	221	22.2% (16.7, 27.6)	13.6 (7.0, 20.2)	< 0.001

2 値変数は NRI 補完法を用いて主要層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を行った。主要な連続変数である DAS 28 (CRP) 及び HAQ-DI 変化量は MI 法を用い ANCOVA により解析した。その他の反復測定解析には MMRM を適用した。

<第2ピリオド (長期継続投与期間)>

投与 60 週時及び 84 週時の主な評価項目について下表に示す。

主な評価項目の長期継続投与期間における推移 (FAS、A0)

投与群	投与 60 週時	投与 84 週時
ACR 20 反応率		
プラセボ→本剤 15 mg	90.3%	88.9%
本剤 15 mg 継続	85.0%	82.3%
ACR 50 反応率		
プラセボ→本剤 15 mg	69.6%	68.9%
本剤 15 mg 継続	72.6%	73.0%
ACR 70 反応率		
プラセボ→本剤 15 mg	48.4%	50.6%
本剤 15 mg 継続	51.5%	53.3%

投与群	投与 60 週時	投与 84 週時
LDA (DAS 28 [CRP] ≤3.2) 達成率		
プラセボ→本剤 15 mg	77.9%	85.4%
本剤 15 mg 継続	74.6%	77.6%
CR (DAS 28 [CRP] <2.6) 達成率		
プラセボ→本剤 15 mg	63.2%	59.6%
本剤 15 mg 継続	59.0%	62.4%

安 全 性

<第 1 ペリオド：投与 12 週時>

無作為割付され治験薬の投与を 1 回以上受けた安全性解析対象集団 661 例（本剤 15 mg 群 221 例、30 mg 群 219 例、プラセボ群 221 例）において、投与 12 週時の有害事象、副作用、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況を下表に示した。本剤 15 mg 群で発現割合が高かった副作用（2%以上）は、悪心 4.1%（9 例）及び頭痛 2.3%（5 例）であった。

投与 12 週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤 15 mg 群	プラセボ群
有害事象	56.6% (125/221)	48.9% (108/221)
副作用	21.3% (47/221)	20.4% (45/221)
重篤な有害事象	4.1% (9/221)	2.3% (5/221)
投与中止に至った有害事象	3.2% (7/221)	3.2% (7/221)

投与 12 週時までにプラセボ群で 2%以上に発現した副作用は、下痢 2.7%（6 例）及び上気道感染 2.3%（5 例）であった。投与 12 週時までにいずれかの投与群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、15 mg 群の手首関節骨折 2 例であった。投与 12 週時までに 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ群の関節リウマチ 2 例であった。いずれの投与群でも投与 12 週時までに死亡に至った有害事象の報告はなかった。

<第 2 ペリオド：（投与 84 週時データカットオフ時点）>

投与 84 週時データカットオフ時点までの本剤 15 mg 群における有害事象の発現件数及び発現率（100 人年あたり）は、1470 件（331.2 件/100 人年）で、副作用の発現件数及び発現率（100 人年あたり）は 388 件（87.4 件/100 人年）であった。

投与 84 時までの本剤 15 mg 群における重篤な有害事象の発現件数及び発現率（100 人年あたり）は 68 件（15.3 件/100 人年）で、2 件以上発現した重篤な有害事象は変形性関節症及び心房細動（各 4 件）、慢性閉塞性肺疾患、腎結石症及び手首関節骨折（各 2 件）であった。投与 60 週時データカットオフ時点までに報告された重篤な副作用は、15 mg 継続群で 2 例 2 件（蜂巣炎及び丹毒各 1 例）、プラセボ→15 mg 群で 2 例 2 件（腎癌第 1 期及び器質性肺炎各 1 例）であった。投与 60 週時以降 84 週時データカットオフ時点までに 15 mg 継続群及びプラセボ→15 mg 群では新たな重篤な副作用の報告はなかった。

投与 84 週時データカットオフ時点までに、15 mg 群で治験薬の投与中止に至った有害事象の発現件数及び発現率（100 人年あたり）は、37 件（8.3 件/100 人年）だった。

投与 84 週時データカットオフ時点までの死亡に至った有害事象の発現件数及び発現率（100 人年あたり）は、15 mg 群 1 件（0.2 件/100 人年）であった。この 1 例は、投与 60 週以降 84 週時データカットオフ時点までに報告された。死亡に至った有害事象は胃癌で、治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。また、投与 84 週時データカットオフ以降に、15 mg 群 1 例で慢性閉塞性肺疾患増悪が継続しており、肺炎のため入院し、肺炎のため治験薬の投与を中止したが、治験薬最終投与後 69 日目に呼吸不全のため死亡した。

薬物動態

24 時間の投与間隔において、血漿中ウパダシチニブ濃度の平均値の範囲は本剤 15 mg 群で 5.37～37.5 ng/mL であった。血漿中ウパダシチニブ濃度の結果は、過去のウパダシチニブの薬物動態評価から推定された濃度と一致していた。

注意 1：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

注意 2：ウパダシチニブの 30 mg の投与群は、承認外の用法及び用量のため、削除しています。

＜乾癬性関節炎＞

⑦ M15-572 (SELECT-PsA1) 試験：国際共同第Ⅲ相試験^{40)、41)}

試験概要

目 的	csDMARD 等（csDMARD 及び PDE4 阻害薬）で効果不十分又は不耐容の中等症から重症の活動性乾癬性関節炎患者に本剤を投与したときの安全性及び有効性の評価
試験デザイン	国際共同（本邦を含む 44 カ国）、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬（アダリムマブ）対照、並行群間比較試験
対 象	1 種類以上の csDMARD 等で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性乾癬性関節炎患者
主な選択基準	以下の基準を満たす 18 歳以上の患者 - スクリーニング来院時の 6 ヶ月以上前に発症し、乾癬性関節炎の分類基準に基づき乾癬性関節炎と診断された患者 - 以下の疾患活動性基準に定義される活動性乾癬性関節炎を有する患者 - スクリーニング及びベースライン来院時に 68 関節に基づく圧痛関節数が 3 カ所以上 - スクリーニング及びベースライン来院時に 66 関節に基づく腫脹関節数が 3 カ所以上 - スクリーニング時に X 線画像上の骨びらんが 1 カ所以上（中央画像判定機関）、又は hsCRP が施設基準値上限を上回る場合のいずれかに該当する患者 - 活動性尋常性乾癬と診断された又は尋常性乾癬の既往歴が確認できる患者 1 種類以上の csDMARD 等による治療を受けたが効果不十分（最低 12 週間の治療で効果が認められない）である、又は DMARD に不耐容若しくは DMARD が禁忌であると治験責任医師に判定されている患者 - 生物学的免疫調整剤、JAK 阻害薬による治療歴がない患者 - 治験薬投与開始前の 30 日間又は薬剤の 5 半減期（どちらか長い方の期間）以内に、他の治験薬を使用していない、及び登録時に他の介入臨床試験に組み入れられていない患者 - ベースライン時の csDMARD 等の使用が 2 種類以下で、使用薬剤が MTX、スルファサラジン、レフルノミド、アブレミラスト、ヒドロキシクロロキン、グシラミン若しくはイグラチモドである（MTX とレフルノミドの併用は除く）患者 - 線維筋痛症の既往歴がない、17 歳以前に発現した関節炎の既往歴がない、乾癬性関節炎以外の炎症性関節疾患と診断されていない患者 - スクリーニング時臨床検査値の除外基準（血清 AST 及び ALT が ULN の 2 倍超、eGFR が 40 mL/min/1.73 m² 未満、総白血球数が 2500/μL 未満、好中球数〔絶対値〕が 1500/μL 未満、血小板数が 100000/μL 未満、リンパ球数〔絶対値〕が 800/μL 未満及びヘモグロビン 10 g/dL 未満）に該当しない患者 等
試験方法	本試験は、56 週間の無作為化二重盲検並行群間投与（第 1 ペリオド）及び第 1 ペリオド終了後の本剤の非盲検下*長期継続投与（第 2 ペリオド：投与期間の合計が最長 5 年）の 2 つの投与期間で構成される。 試験に組み入れた被験者を、乾癬の程度（体表面積〔BSA〕3%以上、3%未満）、1 種類以上の DMARD の現在の使用の有無、指趾炎の有無、腱付着部炎の有無で層別化（ただし、中国人及び日本人の被験者は乾癬の程度〔BSA 3%以上、3%未満〕のみにより層別化）し、以下の 5 投与群いずれかに 2：2：2：1：1 の割合で無作為割付し、それぞれの用量を投与した。 - 本剤 15 mg 群：15 mg を 1 日 1 回（予定割付数 410 例） - 本剤 30 mg 群：30 mg を 1 日 1 回（予定割付数 410 例） - アダリムマブ（ADA）群**：40 mg を隔週投与（予定割付数 410 例） - プラセボ→本剤 15 mg 群：プラセボ投与後、15 mg を 1 日 1 回（予定割付数 205 例） - プラセボ→本剤 30 mg 群：プラセボ投与後、30 mg を 1 日 1 回（予定割付数 205 例）

	試験期間：35 日間のスクリーニング期間、24 週間の無作為化二重盲検プラセボ及び実薬対照並行群間比較投与期間、並びにその後の追加 32 週間の実薬対照投与期間からなる計 56 週間の盲検期間（第 1 ペリオド）、投与期間の合計が最長 3 年間の長期継続投与期間*（第 2 ペリオド）、30 日間の追跡調査（電話又は来院）及び 70 日間の電話による追跡調査期間 *：最後の被験者が第 1 ペリオドの最終来院を完了するまでは盲検下とする。 **：通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 80 mg を皮下注射し、以後 2 週に 1 回、40 mg を皮下注射する。なお、効果不十分な場合には 1 回 80 mg まで増量できる。
有効性の 主要評価項目	投与 12 週時の ACR 20 反応率
有効性の 副次的評価項目	<u>第 1 ペリオド</u> (順位付けされた主な副次評価項目) 1) 投与 12 週時の HAQ-DI のベースラインからの変化量 2) 投与 16 週時において乾癬の医師による静的全般的評価（sIGA）が 0 又は 1 であり、ベースラインと比較して 2 ポイント以上の改善が認められた被験者の割合（sIGA 改善率）（ベースラインの sIGA が 2 以上の被験者が対象） 3) 投与 16 週時の乾癬の面積と重症度の指数（PASI）75%改善基準を達成した被験者の割合（PASI 75 反応率）（ベースラインで BSA の 3%以上の乾癬を有していた被験者が対象） 4) 投与 24 週時の mTSS*のベースラインからの変化量 * Sharp/van der Heijde スコア（SHS）と同等 5) 投与 24 週時の最小疾患活動性（MDA）達成率 6) 投与 24 週時の腱付着部炎が消失した被験者（リーズ腱付着部炎指標 [LEI] が 0 と定義）の割合（ベースラインの LEI が 0 を超えていた被験者が対象） 7) 投与 12 週時の ACR 20 反応率（ウパダシチニブのアダリムマブに対する非劣性） 8) 投与 12 週時の SF-36 PCS のベースラインからの変化量 9) 投与 12 週時の FACIT-F のベースラインからの変化量 10) 投与 12 週時の ACR 20 反応率（ウパダシチニブのアダリムマブに対する優越性） 11) 投与 24 週時の指趾炎が消失した被験者（リーズ指趾炎指標 [LDI] が 0 と定義）の割合（ベースラインの LDI が 0 を超えていた被験者が対象） 12) 投与 12 週時の患者による疼痛度評価（NRS）のベースラインからの変化量（ウパダシチニブのアダリムマブに対する優越性） 13) 投与 12 週時の HAQ-DI のベースラインからの変化量（ウパダシチニブのアダリムマブに対する優越性） 14) 投与 16 週時の乾癬症状自己評価（SAPS）質問票のベースラインからの変化量 (追加の主な副次評価項目) ・投与 12 週時の ACR 50 及び ACR 70 反応率 ・投与 2 週時の ACR 20 反応率
統計手法	<u>解析対象集団</u> 無作為割付され、1 回以上治験薬を投与されたすべての被験者を有効性解析対象集団（FAS）とした。治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を安全性解析対象集団とした（無作為割付された投与群に関わらず実際に投与された治験薬に基づく）。 <u>欠測値の取り扱い</u> ・2 値変数に対する主要解析には NRI を、補足的な解析として AO を用いた解析も実施した。 ・副次評価項目のうち X 線画像データ以外の連続変数に対する主要解析には MMRM を用い、補足的な解析として AO を用いた解析も実施した。X 線画像データ（mTSS に基づく評価項目）に対する主要解析には、線形外挿を用い、補足的な解析として AO を用いた解析も実施した。 <u>主要評価項目の主解析</u> 本剤群とプラセボ群の群間比較は、DMARD の現在の使用の有無の層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を行った。本剤 2 用量における主要評価項目の第 1 種の過誤率は graphical multiple testing procedure を用いて制御した。 <u>主な副次評価項目の解析</u> 主な副次評価項目について、2 値変数の解析は投与群ごとに頻度及び割合を示し、群間比較は主要層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を行った。また、投与 12 週時の

	ACR 20 反応率では、プラセボの効果を差し引いた投与群間差について、Koch の 3 群検定統計量を用いて ADA 群に対する本剤群の非劣性を検定した。本検定では、本剤投与によって、プラセボの効果を差し引いたアダリムマブの有効性の 50%以上が維持された場合に非劣性が示されるとした。非劣性検定が統計学的に有意であった場合、投与 12 週時の ACR 20 反応率について ADA 群に対する本剤群の優越性も検定した。 連続変数 (X 線画像データを除く) については、MMRM を用いて本剤群とプラセボ群を比較した。各投与群の最小二乗平均値及び 95%CI、並びに投与群間差の最小二乗平均値、95%CI、及び P 値を示した。また、投与 12 週時の患者による疼痛度評価 (NRS) 及び HAQ-DI のベースラインからの変化量については、ADA 群に対する本剤群の優越性を MMRM を用いて検定した。 X 線画像データに基づく項目 (投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量) では、治療及び DMARD の現在の使用の有無を固定効果、ベースライン値を共変量として、ANCOVA を用いて解析した。また、ランダム係数モデルを用いて感度分析を行った。 長期有効性については、AO を用いて各投与群の要約統計量及び 95%CI を示し、投与 56 週までの結果について、本剤群と ADA 群を比較した。 <u>多重性の制御</u> Graphical multiple testing procedure による検定は、事前に規定した順序に従い、主要評価項目と順位付けされた主な副次評価項目について実施した。各用量群で有意水準を両側 $\alpha/2$ として主要評価項目の検定から開始した ($\alpha=0.0499$、無益性の中間解析で 0.0001 の消費を考慮)。事前に規定した α の割当てに従って検定を実施した。主要評価項目と順位付けされた主な副次評価項目について検定手順に基づいて名目上の P 値と調整 P 値を示した。
安全性評価項目	有害事象、身体検査、臨床検査、心電図及びバイタルサイン
薬物動態評価項目	血漿中ウパダシチニブ濃度

【結 果】

全体で 1705 例が無作為割付され (本剤 15 mg 群 430 例、30 mg 群 423 例、ADA 群 429 例、プラセボ群 423 例)、本剤 15 mg 群 1 例を除く 1704 例の被験者が治験薬の投与を受けた (FAS)。1548 例 (15 mg 群 395 例、30 mg 群 388 例、ADA 群 388 例、プラセボ群 377 例) が 24 週間の投与期間を終了した。投与 24 週までに 145 例が投与を中止し、中止理由は有害事象 58 例、同意撤回 49 例、追跡不能 13 例、効果不十分 11 例、その他の理由 14 例であった。投与 56 週までに 285 例 (15 mg 群 68 例、プラセボ→15 mg 群 39 例、30 mg 群 66 例、プラセボ→30 mg 群 36 例、ADA 群 76 例) が治験薬の投与を中止し、中止理由は有害事象 95 例、同意撤回 92 例、効果不十分 60 例等であった。

日本人被験者では試験に参加した 15 例が無作為割付され (本剤 15 mg 群 4 例、30 mg 群 4 例、ADA 群 4 例、プラセボ群 3 例)、すべての被験者が治験薬の投与を受けた。15 例が 24 週間の投与期間を終了し、投与 24 週時までに投与を中止した被験者はいなかった。投与 56 週時までに 2 例 (15 mg 群 1 例、ADA 群 1 例) は治験薬の投与を中止し、中止理由は、効果不十分 1 例、有害事象 1 例であった。

有 効 性

<主要評価項目>

本剤 15 mg を 1 日 1 回投与、ADA 40 mg を 2 週間に 1 回皮下投与、又はプラセボを 1 日 1 回投与した結果、投与 12 週時の ACR20 反応率は、本剤 15 mg 群でプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められた ($P<0.0001$)。

投与12週時のACR 20反応率 (FAS、NRI、プラセボとの比較)

評価項目		本剤15 mg群	ADA群	プラセボ群
全体 集団	ACR 20反応率	70.6% (303/429)	65.0% (279/429)	36.2% (153/423)
	プラセボとの差 (95%CI ^a)	34.5 (28.2, 40.7)	—	—
	P値 ^b	<0.0001	—	—

評価項目		本剤15 mg群	ADA群	プラセボ群
日本人 集団	ACR 20反応率	50.0% (2/4)	75.0% (3/4)	0% (0/3)
	プラセボとの差 (95%CI ^a)	50.0 (1.0, 99.0)	—	—
	P値 ^b	0.1797	—	—

a：正規分布に基づいた95%信頼区間

b：DMARDの現在の使用の有無で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定で算出した調整P値（日本人部分集団の解析では多重性が考慮されていないため、名目上のP値を示した。）

<副次評価項目>

多重性を調整した、順位付けされた主な副次評価項目のうち、プラセボ群との比較について、投与 12 週時の HAQ-DI、SF-36 PCS 及び FACIT-F、投与 16 週時の sIGA 改善率及び PASI 75 反応率並びに投与 24 週時の MDA 達成率及び腱付着部炎が消失（LEI=0）した被験者の割合は、本剤 15 mg 群でプラセボ群に対する統計学的有意差が認められた。画像診断に基づく疾患進行の抑制については、24 週時の mTSS のベースラインからの変化量がプラセボ投与群に比べて本剤 15 mg 投与群で統計学的に有意に小さかった。また、ADA 群との比較について、投与 12 週時の ACR20 反応率は、本剤 15 mg 群で ADA 群に対する非劣性が達成されたが、優越性は示されず、それ以降に順位付けされた主な副次評価項目については、統計学的有意差は認められなかった（多重性の調整による比較）。

投与24週時までの順位付けされた主な副次評価項目（FAS、プラセボ、ADAとの比較）

評価項目		評価 例数	反応率・最小二乗平均 (95%CI)	対照群との差	
				最小二乗平均 (95%CI)	P 値 ^a
12 週時の HAQ-DI のベースラインからの変化量（プラセボ、ADA に対する優越性）					
全体 集団	プラセボ	392	-0.14 (-0.18, -0.09)	—	
	ADA	406	-0.34 (-0.38, -0.29)	—	
	本剤 15 mg	404	-0.42 (-0.47, -0.37)	プラセボとの差 -0.28 (-0.35, -0.22)	<0.0001
				ADA との差 -0.08 (-0.15, -0.01)	0.8970
日本人 集団	プラセボ	3	-0.28 (-0.72, 0.16)	—	
	ADA	4	-0.26 (-0.65, 0.12)	—	
	本剤 15 mg	4	-0.14 (-0.52, 0.25)	プラセボとの差 0.14 (-0.44, 0.73)	0.5989
				ADA との差 0.13 (-0.42, 0.67)	0.6209
16 週時の sIGA 改善率					
全体 集団	プラセボ	313	10.9% (7.4, 14.3)	—	
	ADA	330	38.5% (33.2, 43.7)	—	
	本剤 15 mg	322	41.9% (36.5, 47.3)	31.1 (24.7, 37.5)	<0.0001
日本人 集団	プラセボ	1	0	—	
	本剤 15 mg	2	50.0% (0, 100.0)	50.0 (-19.3, 100.0)	0.4795
16 週時の PASI 75 反応率					
全体 集団	プラセボ	211	21.3% (15.8, 26.9)	—	
	ADA	211	53.1% (46.3, 59.8)	—	
	本剤 15 mg	214	62.6% (56.1, 69.1)	41.3 (32.8, 49.8)	<0.0001
日本人 集団	プラセボ	2	50.0% (0, 100.0)	—	
	本剤 15 mg	2	50.0% (0, 100.0)	0.0 (-98.0, 98.0)	1.0000

評価項目		評価 例数	反応率・最小二乗平均 (95%CI)	対照群との差	
				最小二乗平均 (95%CI)	P 値 ^a
24 週時の mTSS のベースラインからの変化量					
全体 集団	プラセボ	372	0.25 (0.13, 0.36)	—	
	ADA	384	0.01 (−0.11, 0.13)	—	
	本剤 15 mg	391	−0.04 (−0.16, 0.07)	−0.29 (−0.44, −0.14)	0.0004
日本人 集団	プラセボ	2	—	—	
	本剤 15 mg	4	—	—	
24 週時の MDA 達成率					
全体 集団	プラセボ	423	12.3% (9.2, 15.4)	—	
	ADA	429	33.3% (28.9, 37.8)	—	
	本剤 15 mg	429	36.6% (32.0, 41.2)	24.3 (18.8, 29.8)	0.0004
日本人 集団	プラセボ	3	0	—	
	本剤 15 mg	4	25.0% (0, 67.4)	25.0 (−17.4, 67.4)	0.3865
24 週時の腱付着部炎が消失 (LEI=0) した被験者の割合					
全体 集団	プラセボ	241	32.4% (26.5, 38.3)	—	
	ADA	265	47.2% (41.2, 53.2)	—	
	本剤 15 mg	270	53.7% (47.8, 59.7)	21.3 (13.0, 29.7)	0.0004
日本人 集団	プラセボ	2	50.0% (0, 100.0)	—	
	本剤 15 mg	3	0	−50.0 (−100.0, 19.3)	0.2207
12 週時の ACR 20 反応率 (ADA に対する非劣性)					
全体 集団	ADA	429	65.0% (60.5, 69.5)	—	
	本剤 15 mg	429	70.6% (66.3, 74.9)	119.381 (97.987, 147.942)	達成 ^b 0.0004
日本人 集団	ADA	4	75.0% (32.6, 100)	—	
	本剤 15 mg	4	50.0% (1.0, 99.0)	66.667 (1.329, 194.788)	0.6464
12 週時の ACR 20 反応率 (ADA に対する優越性)					
全体 集団	ADA	429	65.0% (60.5, 69.5)	—	
	本剤 15 mg	429	70.6% (66.3, 74.9)	5.6 (−0.6, 11.8)	0.0815
日本人 集団	ADA	4	75.0% (32.6, 100)	—	
	本剤 15 mg	4	50.0% (1.0, 99.0)	−25.0 (−89.8, 39.8)	0.4945
12 週時の SF-36 PCS のベースラインからの変化量					
全体 集団	プラセボ	394	3.19 (2.41, 3.96)	—	
	ADA	410	6.82 (6.07, 7.58)	—	
	本剤 15 mg	405	7.86 (7.09, 8.63)	4.67 (3.67, 5.67)	0.0004
日本人 集団	プラセボ	3	0.39 (−8.13, 8.91)	—	
	本剤 15 mg	4	3.63 (−3.83, 11.10)	3.25 (−8.18, 14.68)	0.5410
12 週時の FACIT-F 質問票におけるベースラインからの変化量					
全体 集団	プラセボ	394	2.8 (1.9, 3.7)	—	
	ADA	410	5.7 (4.8, 6.6)	—	
	本剤 15 mg	404	6.3 (5.4, 7.2)	3.5 (2.4, 4.7)	0.0004
日本人 集団	プラセボ	3	−1.5 (−15.6, 12.5)	—	
	本剤 15 mg	4	4.5 (−7.7, 16.7)	6.0 (−12.6, 24.6)	0.4886
24 週時の指趾炎が消失 (LDI=0) した被験者の割合					
全体 集団	プラセボ	126	39.7% (31.1, 48.2)	—	
	ADA	127	74.0% (66.4, 81.6)	—	
	本剤 15 mg	136	76.5% (69.3, 83.6)	36.8 (25.7, 47.9)	0.0815
日本人 集団	プラセボ	2	100% (100.0, 100.0)	—	
	本剤 15 mg	1	0	−100.0 (−100.0, −100.0)	0.1573

評価項目		評価 例数	反応率・最小二乗平均 (95%CI)	対照群との差	
				最小二乗平均 (95%CI)	P 値 ^a
12 週時の患者による疼痛度評価 (NRS) のベースラインからの変化量 (ADA に対する優越性)					
全体 集団	ADA	406	-2.3 (-2.5, -2.1)	—	
	本剤 15 mg	404	-2.3 (-2.5, -2.0)	0.0 (-0.3, 0.3)	0.8970
日本人 集団	ADA	4	-3.8 (-6.2, -1.5)	—	
	本剤 15 mg	4	-1.6 (-3.9, 0.8)	2.2 (-1.0, 5.5)	0.1600
16 週時の SAPS 質問票のベースラインからの変化量					
全体 集団	プラセボ	388	-8.2 (-10.2, -6.3)	—	
	本剤 15 mg	396	-25.3 (-27.3, -23.4)	-17.1 (-19.6, -14.6)	0.8970
日本人 集団	プラセボ	3	1.7 (-12.7, 16.1)	—	
	本剤 15 mg	4	-5.1 (-17.6, 7.3)	-6.8 (-25.9, 12.3)	0.4471

2 値変数は主要層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を行った。欠測値の補完には NRI を用いたが、24 週時の MDA 達成率、24 週時の腱付着部炎が消失した被験者の割合、及び 24 週時の指趾炎が消失した被験者の割合では、救済療法の基準に合致した被験者（すなわち、投与 12 週時及び投与 16 週時ともに、圧痛関節数及び/又は腫脹関節数が 20%以上改善しなかった被験者）もノンレスポnderとみなした。24 週時の mTSS のベースラインからの変化量は ANCOVA を用いて解析した。主要な連続変数は MMRM により解析した。

a : DMARD の現在の使用の有無で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定で算出した調整 P 値（日本人部分集団の解析では多重性が考慮されていないため、名目上の P 値を示した。）

b : 本剤投与によって、プラセボの効果を差し引いたアダリムマブの有効性の 50%以上が維持された場合に非劣性が示されるとした。

投与 24 週時までの追加の主な副次評価項目 (FAS)

評価項目		評価 例数	反応率・最小二乗平均 (95%CI)	プラセボとの差	
				最小二乗平均 (95%CI)	P 値 ^a
12 週時の ACR 50 反応率					
全体 集団	プラセボ	423	13.2% (10.0, 16.5)	—	
	ADA	429	37.5% (32.9, 42.1)	—	
	本剤 15 mg	429	37.5% (32.9, 42.1)	24.3 (18.7, 29.9)	<0.0001
日本人 集団	プラセボ	3	0	—	
	本剤 15 mg	4	0	—	
12 週時の ACR 70 反応率					
全体 集団	プラセボ	423	2.4% (0.9, 3.8)	—	
	ADA	429	13.8% (10.5, 17.0)	—	
	本剤 15 mg	429	15.6% (12.2, 19.1)	13.3 (9.5, 17.0)	<0.0001
日本人 集団	プラセボ	3	0	—	
	本剤 15 mg	4	0	—	
2 週時の AC R70 反応率					
全体 集団	プラセボ	423	12.1% (9.0, 15.2)	—	
	ADA	429	30.3% (26.0, 34.7)	—	
	本剤 15 mg	429	28.2% (23.9, 32.5)	16.1 (10.9, 21.4)	<0.0001
日本人 集団	プラセボ	3	0	—	
	本剤 15 mg	4	0	—	

2 値変数は主要層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を行った。欠測値の補完には NRI を用いた。主要な連続変数は MMRM により解析した。

a : DMARD の現在の使用の有無で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定で算出した名目上の P 値。

長期継続投与時の主な評価項目（FAS、A0）

投与群	投与 24 週時 ^a	投与 56 週時
ACR 20 反応率		
プラセボ	45.2%	—
プラセボ→本剤 15 mg	—	87.6%
本剤 15 mg 継続	73.4%	85.9%
ACR 50 反応率		
プラセボ	18.9%	—
プラセボ→本剤 15 mg	—	64.4%
本剤 15 mg 継続	52.4%	68.2%
ACR 70 反応率		
プラセボ	5.2%	—
プラセボ→本剤 15 mg	—	34.8%
本剤 15 mg 継続	28.7%	45.8%
指趾炎が消失（LDI=0）した被験者の割合		
プラセボ	39.7%	—
プラセボ→本剤 15 mg	—	89.3%
本剤 15 mg 継続	76.5%	93.4%
腱付着部炎が消失（LEI=0）した被験者の割合		
プラセボ	32.4%	—
プラセボ→本剤 15 mg	—	68.6%
本剤 15 mg 継続	53.7%	75.2%
mTSS のベースラインからの変化量		
プラセボ	0.25	—
プラセボ→本剤 15 mg	—	0.33
本剤 15 mg 継続	-0.04	-0.03
PASI 75 反応率		
プラセボ	26.5%	—
プラセボ→本剤 15 mg	—	69.3%
本剤 15 mg 継続	64.0%	76.5%
MDA 達成率		
プラセボ	12.3%	—
プラセボ→本剤 15 mg	—	44.4%
本剤 15 mg 継続	36.6%	54.8%

a：欠測値の補完には NRI を用いたが、24 週時の MDA 達成率、24 週時の腱付着部炎が消失した被験者の割合、及び 24 週時の指趾炎が消失した被験者の割合では、救済療法の基準に合致した被験者（すなわち、投与 12 週時及び投与 16 週時ともに、圧痛関節数及び/又は腫脹関節数が 20%以上改善しなかった被験者）もノンレスポnderとみなした。24 週時の mTSS のベースラインからの変化量は ANCOVA を用いて解析した。主要な連続変数は MMRM により解析した。

安全性

無作為割付され治験薬の投与を 1 回以上受けた安全性解析対象集団 1704 例（本剤 15 mg 群 429 例、30 mg 群 423 例、ADA 群 429 例及びプラセボ群 423 例）における、投与 24 週時までの有害事象、副作用、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況を下表に示す。本剤 15 mg 群で発現割合が高かった副作用（2%以上）は、CPK 増加 6.5%（28 例）、上気道感染 5.6%（24 例）、ALT 増加 4.2%（18 例）、AST 増加 3.0%（13 例）、白血球減少症 2.3%（10 例）及び尿路感染 2.3%（10 例）であった。

投与 24 週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤 15 mg 群	ADA 群	プラセボ群
有害事象	66.9% (287/429)	64.8% (278/429)	59.6% (252/423)
副作用	36.6% (157/429)	39.2% (168/429)	28.4% (120/423)
重篤な有害事象	3.3% (14/429)	3.7% (16/429)	3.1% (13/423)
投与中止に至った有害事象	3.0% (13/429)	5.1% (22/429)	3.1% (13/423)

ADA 群で発現割合が高かった副作用（2%以上）は、ALT 増加 5.6%（24 例）、上気道感染 4.9%（21 例）、上咽頭炎 4.4%（19 例）、AST 増加 4.2%（18 例）、CPK 増加 4.0%（17 例）、注射部位反応 2.3%（10 例）、プラセボ群では上気道感染 4.3%（18 例）であった。

投与 24 週時データカットオフ時点において、有害事象の発現件数及び発現率（100 人年あたり）は、24 週時にプラセボから本剤 15 mg へ移行した患者を含む本剤 15 mg 群（全 15 mg 群）1683 件（321.1 件/100 人年）、ADA 群 1294 件（328.0 件/100 人年）で、副作用の発現件数及び発現率（100 人年あたり）は、全 15 mg 群で 694 件（132.4 件/100 人年）、ADA 群で 594 件（150.6 件/100 人年）であった。投与 56 週時データカットオフまでの有害事象の発現件数及び発現率（100 人年あたり）は、全 15 mg 群 2359 件（281.1 件/100 人年）、ADA 群で 1679 件（265.9 件/100 人年）であった。副作用の発現件数及び発現率（100 人年あたり）は、全 15 mg 群 969 件（115.5 件/100 人年）、ADA 群で 708 件（112.1 件/100 人年）であった。全 15 mg 群で発現割合が高かった副作用（2 件/100 人年以上）は、血中 CPK 増加 77 件（9.2 件/100 人年）、上気道感染 73 件（8.7 件/100 人年）、ALT 増加 57 件（6.8 件/100 人年）、AST 増加 39 件（4.6 件/100 人年）、尿路感染 30 件（3.6 件/100 人年）、带状疱疹 27 件（3.2 件/100 人年）、上咽頭炎 26 件（3.1 件/100 人年）、白血球減少症 24 件（2.9 件/100 人年）、気管支炎 22 件（2.6 件/100 人年）、ADA 群では上気道感染 52 件（8.2 件/100 人年）、ALT 増加 42 件（6.7 件/100 人年）、上咽頭炎 36 件（5.7 件/100 人年）、血中 CPK 増加 33 件（5.2 件/100 人年）、AST 増加 31 件（4.9 件/100 人年）、注射部位反応 20 件（3.2 件/100 人年）、好中球減少症 18 件（2.9 件/100 人年）、尿路感染 14 件（2.2 件/100 人年）であった。投与 24 週時までにいずれかの投与群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、15 mg 群で敗血症 2 例及びプラセボ群で肺炎 2 例であった。投与 24 週時データカットオフ時点までの重篤な有害事象の発現件数及び発現率（100 人年あたり）は全 15 mg 群 45 件（8.6 件/100 人年）、ADA 群 43 件（10.9 件/100 人年）であった。投与 56 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の発現件数及び発現率（100 人年あたり）は、全 15 mg 群で 9.1 件/100 人年、ADA 群で 9.3 件/100 人年、いずれかの投与群で 3 件以上発現した重篤な有害事象は、肺炎（全 15 mg 群：6 件）、変形性関節症（ADA 群：4 件）及び蜂巣炎（ADA 群：3 件）であった。

投与 24 週時までに 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、15 mg 群で敗血症 2 例、ADA 群で ALT 増加、AST 増加及び脱毛症各 2 例、プラセボ群で筋痙縮 2 例であった。投与 24 週時データカットオフ時点までの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現件数及び発現率（100 人年あたり）は、全 15 mg 群 31 件（5.9 件/100 人年）、ADA 群 40 件（10.1 件/100 人年）であった。投与 56 週時データカットオフまでの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現件数及び発現率（100 人年あたり）は、全 15 mg 群 39 件（4.6 件/100 人年）、ADA 群 47 件（7.4 件/100 人年）であった。いずれかの投与群で 3 件以上発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、ALT 増加、AST 増加、乾癬性関節症及び乾癬（ADA 群で各 3 件）であった。

投与 24 週時までに、プラセボ群 1 例の死亡が報告され、死亡に至った有害事象は心停止（CAC は原因未特定/不明の死亡と判定）であった。投与 24 週時データカットオフ時点において、全 15 mg 群及び ADA 群で評価期間内の死亡は報告されなかった。投与 56 週時データカットオフまでに全 15 mg 群 1 例、ADA 群 1 例の死亡があり、死亡に至った有害事象としては全 15 mg 群の 1 例はコード化されない事象（後に下気道感染と報告された）、ADA 群の 1 例は多発性外傷及び交通事故であった。また、評価期間（治験薬の最終投与後 30 日）以降に、15 mg 群で 1 例の死亡が報告された。死亡原因は遠隔転移を伴う肺癌で、有害事象としての発現日は評価期間中であり、本事象は死亡に至った有害事象として報告された。

日本人集団では 15 例が無作為割付され、治験薬の投与を受けた（本剤 15 mg 群 4 例、30 mg 群 4 例、ADA 群 4 例及びプラセボ群 3 例）。投与 24 週時までの有害事象、副作用、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況を下表に示す。

日本人集団における投与 24 週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤 15 mg 群	ADA 群	プラセボ群
有害事象	4/4	3/4	2/3
副作用	2/4	2/4	2/3
重篤な有害事象	0	1/4	0
投与中止に至った有害事象	0	1/4	0

投与 24 週時データカットオフ時点までの有害事象の発現件数及び発現率（100 人年あたり）は、全 15 mg 群で 12 件（342.9 件/100 人年）、ADA 群で 8 件（153.8 件/100 人年）、副作用の発現件数及び発現率（100 人年あたり）は、全 15 mg 群 5 件（142.9 件/100 人年）、ADA 群 2 件（38.5 件/100 人年）であった。投与 56 週時データカットオフまでの有害事象の発現件数及び発現率（100 人年あたり）は、全 15 mg 群 17 件（283.3 件/100 人年）、ADA 群 10 件（138.9 件/100 人年）であった。副作用の発現件数及び発現率（100 人年あたり）は、全 15 mg 群 8 件（133.3 件/100 人年）、ADA 群 3 件（41.7 件/100 人年）であった。

投与 24 週時までの重篤な有害事象は ADA 群で認められた子宮癌 1 例であった。投与 24 週時データカットオフ時点までの重篤な有害事象の発現件数及び発現率（100 人年あたり）は全 15 mg 群で報告されず、ADA 群 1 件（19.2 件/100 人年）であった。投与 56 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の発現件数及び発現率（100 人年あたり）は、全 15 mg 群で報告されず、ADA 群で子宮癌 1 件（13.9 件/100 人年）であった。

投与 24 週時までに治験薬の投与中止に至った有害事象は ADA 群の子宮癌 1 例であった。投与 24 週時データカットオフ時点までの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現件数及び発現率（100 人年あたり）は、全 15 mg 群で報告されず、ADA 群 1 件（19.2 件/100 人年）であった。投与 56 週時データカットオフまでの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現件数及び発現率（100 人年あたり）は、全 15 mg 群で報告されず、ADA 群で子宮癌 1 件（13.9 件/100 人年）であった。

投与 56 週時データカットオフ時点までに死亡に至った有害事象は報告されなかった。

薬物動態

投与後 24 時間以内でのウパダシチニブの平均血漿中濃度は、15 mg（1 日 1 回）では 7.21～33.0 ng/mL であった。ウパダシチニブ濃度の実測値は、過去に得られた関節リウマチ患者の血漿中濃度と比較したところ、同様であった。

注意 1：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

注意 2：ウパダシチニブの 30 mg の投与群は、承認外の用法及び用量のため、削除しています。

⑧ M15-554（SELECT-PsA2）試験：国際共同第Ⅲ相試験^{42）、43）}

試験概要

目 的	bDMARD で効果不十分又は不耐容の中等症から重症の活動性乾癬性関節炎患者に本剤を投与したときの安全性及び有効性の評価
試験デザイン	国際共同（本邦を含む 16 カ国）、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対 象	bDMARD で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性乾癬性関節炎患者
主な選択基準	以下の基準を満たす 18 歳以上の患者 ・スクリーニング来院時の 6 ヶ月以上前に発症し、乾癬性関節炎の分類基準に基づき乾癬性関節炎と診断された患者 ・活動性尋常性乾癬と診断された又は尋常性乾癬の既往歴が確認できる患者 ・治験薬初回投与前にすべての bDMARD の投与を中止している患者

	・1種類以上の bDMARD による治療で効果不十分（最低 12 週間の治療で効果が認められない）又は忍容性がない患者 ・以下の疾患活動性基準に定義される活動性乾癬性関節炎を有する患者 ・スクリーニング及びベースライン来院時に 68 関節に基づく圧痛関節数が 3 ヶ所以上 ・スクリーニング及びベースライン来院時に 66 関節に基づく腫脹関節数が 3 ヶ所以上 ・JAK 阻害薬（ルキシソリチニブ、トファシチニブ、バリシチニブ及びフィルゴチニブを含むがこれらに限定しない）による治療歴がない患者 ・ベースライン時の csDMARD 等の使用が 2 種類以下で、使用薬剤が MTX、スルファサラジン、レフルノミド、アプレミラスト、ヒドロキシクロロキン、ブシラミン若しくはイグラチモドである（MTX とレフルノミドの併用は除く）患者 ・治験薬投与開始前の 30 日間又は薬剤の 5 半減期（どちらか長い方の期間）以内に、他の治験薬を使用していない、又は登録時に他の介入臨床試験に組み入れられていない患者 ・線維筋痛症の既往歴がない、17 歳以前に発現した関節炎の既往歴がない、乾癬性関節炎以外の炎症性関節疾患と診断されていない患者 ・スクリーニング時臨床検査値の除外基準（血清 AST 及び ALT が ULN の 2 倍超、eGFR が 40 mL/min/1.73 m² 未満、総白血球数が 2500/μL 未満、好中球数〔絶対値〕が 1500/μL 未満、血小板数が 100000/μL 未満、リンパ球数〔絶対値〕が 800/μL 未満及びヘモグロビン 10 g/dL 未満）に該当しない患者等																				
試験方法	本試験は、56 週間の無作為化二重盲検並行群間投与（第 1 ピリオド）及び第 1 ピリオド終了後の非盲検下*の長期継続投与（第 2 ピリオド：最長 3 年）の 2 つの投与期間で構成される。試験に組み入れた被験者を、乾癬の程度（BSA 3%以上、3%未満）、1 種類以上の DMARD の現在の使用の有無、及びこれまでに効果不十分であった bDMARD の数（1 又は 2 以上）によって層別化（ただし、日本人被験者は乾癬の程度〔BSA 3%以上、3%未満〕のみにより層別化）し、以下の 4 投与群いずれかに 2：2：1：1 の割合で無作為割付し、それぞれの用量を 1 日 1 回投与した。 <table><tr><th>投与群</th><th>予定割付数</th><th>投与 1 日目～24 週時</th><th>24 週時以降</th></tr><tr><td>本剤 15 mg</td><td>210</td><td>本剤 15 mg 投与</td><td>本剤 15 mg 継続投与</td></tr><tr><td>本剤 30 mg</td><td>210</td><td>本剤 30 mg 投与</td><td>本剤 30 mg 継続投与</td></tr><tr><td>プラセボ→15 mg</td><td>105</td><td>プラセボ投与</td><td>本剤 15 mg に切替</td></tr><tr><td>プラセボ→30 mg</td><td>105</td><td>プラセボ投与</td><td>本剤 30 mg に切替</td></tr></table> 試験期間：35 日間のスクリーニング期間、24 週間の無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間投与比較期間、並びにその後の追加の 32 週間の盲検下投与期間からなる計 56 週間の盲検期間（第 1 ピリオド）、最長 3 年間の長期継続投与期間*（第 2 ピリオド）、及び 30 日間の追跡調査（電話又は来院）期間 *：最後の被験者が第 1 ピリオドの最終来院を完了するまでは盲検下とする。	投与群	予定割付数	投与 1 日目～24 週時	24 週時以降	本剤 15 mg	210	本剤 15 mg 投与	本剤 15 mg 継続投与	本剤 30 mg	210	本剤 30 mg 投与	本剤 30 mg 継続投与	プラセボ→15 mg	105	プラセボ投与	本剤 15 mg に切替	プラセボ→30 mg	105	プラセボ投与	本剤 30 mg に切替
投与群	予定割付数	投与 1 日目～24 週時	24 週時以降																		
本剤 15 mg	210	本剤 15 mg 投与	本剤 15 mg 継続投与																		
本剤 30 mg	210	本剤 30 mg 投与	本剤 30 mg 継続投与																		
プラセボ→15 mg	105	プラセボ投与	本剤 15 mg に切替																		
プラセボ→30 mg	105	プラセボ投与	本剤 30 mg に切替																		
有効性の主要評価項目	・投与 12 週時の ACR 20 反応率																				
有効性の副次的評価項目	第 1 ピリオド （順位付けされた主な副次評価項目） 1) 投与 12 週時の HAQ-DI のベースラインからの変化量 2) 投与 16 週時の sIGA 改善率（ベースラインの sIGA が 2 以上の被験者が対象） 3) 投与 16 週時の PASI 75 反応率（ベースラインで BSA の 3%以上の乾癬を有していた被験者が対象） 4) 投与 12 週時の SF-36 PCS のベースラインからの変化量 5) 投与 12 週時の FACIT-F のベースラインからの変化量 6) 投与 24 週時の MDA 達成率 7) 投与 16 週時の SAPS のベースラインからの変化量 （追加の主な副次評価項目） ・投与 12 週時の ACR 50 及び ACR 70 反応率 ・投与 2 週時の ACR 20 反応率																				

	(追加の有効性評価項目) ・ACR 20/50/70 反応率 ・PASI 75 反応率 (ベースラインで BSA の 3%以上の乾癬を有していた被験者が対象) ・MDA を達成した被験者の割合 ・腱付着部炎が消失した (LEI が 0 と定義) 被験者の割合 (ベースラインの LEI が 0 を超えていた被験者が対象) ・指趾炎が消失した (LDI が 0 と定義) 被験者の割合 (ベースラインの LDI が 0 を超えていた被験者が対象) 等
統計手法	<u>解析対象集団</u> 無作為割付され、1 回以上治験薬を投与されたすべての被験者を有効性解析対象集団 (FAS) とした。治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を安全性解析対象集団とした (無作為割付された投与群に関わらず実際に投与された治験薬に基づく)。 <u>欠測値の取り扱い</u> ・2 値変数に対する主要解析には NRI を、連続変数に対する主解析には MMRM を用いた。 ・補足的な解析として AO を用いた解析も実施した。 <u>主要評価項目の主解析</u> 本剤群とプラセボ群の群間比較は、DMARD の現在の使用の有無の層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を行った。本剤 2 用量における主要評価項目の第 1 種の過誤率は、graphical multiple testing procedure を用いて制御した。 <u>主な副次評価項目の主解析</u> 主な副次評価項目について、2 値変数の解析は投与群ごとに頻度及び割合を示し、群間比較は主要層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を行った。連続変数については、各投与群の最小二乗平均値及び 95%CI を示し、DMARD の現在の使用の有無を固定効果、ベースライン値を固定共変量として MMRM を用いて解析した。 長期有効性については、評価時点ごとに要約統計量を用いて要約した。 <u>多重性の制御</u> Graphical multiple testing procedure による検定は、事前に規定した順序に従い、主要評価項目と順位付けされた主な副次評価項目について実施した。各用量群で有意水準を両側 $\alpha = 0.025$ として主要評価項目の検定から開始した。事前に規定した α の割当てに従って検定を実施した。主要評価項目と順位付けされた主な副次評価項目について検定手順に基づいて名目上の P 値と調整 P 値を示した。
安全性評価項目	有害事象、バイタルサイン、身体検査及び臨床検査
薬物動態評価項目	血漿中ウパダシチニブ濃度

【結 果】

全体で 642 例が無作為割付され (本剤 15 mg 群 211 例、30 mg 群 219 例、プラセボ群 212 例)、本剤 30 mg 群 1 例を除く 641 例の被験者が治験薬の投与を受けた (FAS)。543 例 (本剤 15 mg 群 185 例、30 mg 群 189 例、プラセボ群 169 例) が 24 週間の投与期間を終了した。投与 24 週時までに 99 例 (15 mg 群 26 例、30 mg 群 30 例、プラセボ群 43 例) が投与を中止し、中止理由は有害事象 40 例、効果不十分 21 例、同意撤回 20 例、追跡不能 10 例、その他の理由 8 例であった。投与 56 週時までに 191 例 (15 mg 群 52 例、30 mg 群 64 例、プラセボ→15 mg 群 41 例、プラセボ→30 mg 群 34 例) が治験薬の投与を中止し、中止理由は効果不十分 66 例、有害事象 58 例、同意撤回 30 例等であった。

日本人集団では 39 例が無作為割付され (本剤 15 mg 群 13 例、30 mg 群 14 例、プラセボ群 12 例)、すべての被験者が投与を受けた。33 例 (15 mg 群 11 例、30 mg 群 11 例、プラセボ群 11 例) が 24 週間の投与期間を終了した。投与 24 週時までに 6 例 (15 mg 群 2 例、30 mg 群 3 例、プラセボ群 1 例) が投与を中止し、主な理由は有害事象 4 例、効果不十分 2 例であった。投与 56 週時までに 9 例 (15 mg 群 2 例、30 mg 群 5 例、プラセボ→15 mg 群 1 例、プラセボ→30 mg 群 1 例) が治験薬の投与を中止し、中止理由は、有害事象 4 例、効果不十分 5 例であった。

有 効 性

<主要評価項目>

本剤 15 mg 又はプラセボ (いずれも 1 日 1 回) を投与した結果、投与 12 週時の ACR 20 反応率は、本剤 15 mg 群でプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められた ($P < 0.0001$)。

投与 12 週時の ACR 20 反応率 (FAS、NRI)

評価項目		本剤 15 mg 群	プラセボ群
全体 集団	ACR 20 反応率	56.9% (120/211)	24.1% (51/212)
	プラセボとの差 (95%CI ^a)	32.8 (24.0, 41.6)	—
	P 値 ^b	<0.0001	—
日本 人 集団	ACR 20 反応率	61.5% (8/13)	33.3% (4/12)
	プラセボとの差 (95%CI ^a)	28.2 (−9.4, 65.8)	—
	P 値 ^b	0.1670	—

a : 正規分布に基づいた 95%信頼区間

b : DMARD の現在の使用の有無で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定で算出した調整 P 値 (日本人部分集団の解析では多重性が考慮されていないため、名目上の P 値を示した。)

<副次評価項目>

投与 12 週時の多重性を調整した、順位付けされた主な副次評価項目及び追加の主な副次評価項目のすべてで、本剤 15 mg 群のプラセボ群に対する統計学的有意差が認められた。

投与 24 週時までの順位付けされた主な副次評価項目 (FAS)

評価項目		評価 例数	反応率・最小二乗平均 (95%CI)	プラセボとの差	
				最小二乗平均 (95%CI)	P 値 ^a
12 週時の HAQ-DI のベースラインからの変化量					
全体 集団	プラセボ	180	−0.10 (−0.16, −0.03)	—	
	本剤 15 mg	199	−0.30 (−0.37, −0.24)	−0.21 (−0.30, −0.12)	<0.0001
日本人 集団	プラセボ	11	0.02 (−0.27, 0.32)	—	
	本剤 15 mg	12	−0.14 (−0.42, 0.14)	−0.16 (−0.57, 0.25)	0.4247
16 週時の sIGA 改善率					
全体 集団	プラセボ	163	9.2% (4.8, 13.6)	—	
	本剤 15 mg	171	36.8% (29.6, 44.1)	27.6 (19.2, 36.1)	<0.0001
日本人 集団	プラセボ	3	0.0% (0.0, 0.0)	—	
	本剤 15 mg	7	28.6% (0.0, 62.0)	28.6 (−4.9, 62.0)	0.3261
16 週時の PASI 75 反応率					
全体 集団	プラセボ	131	16.0% (9.7, 22.3)	—	
	本剤 15 mg	130	52.3% (43.7, 60.9)	36.3 (25.6, 46.9)	<0.0001
日本人 集団	プラセボ	6	33.3% (0.0, 71.1)	—	
	本剤 15 mg	7	28.6% (0.0, 62.0)	−4.8 (−55.2, 45.7)	0.8586
12 週時の SF-36 PCS のベースラインからの変化量					
全体 集団	プラセボ	185	1.62 (0.58, 2.67)	—	
	本剤 15 mg	201	5.15 (4.14, 6.15)	3.52 (2.07, 4.98)	<0.0001
日本人 集団	プラセボ	12	0.16 (−3.85, 4.18)	—	
	本剤 15 mg	13	1.01 (−2.82, 4.85)	0.85 (−4.69, 6.39)	0.7562
12 週時の FACIT-F のベースラインからの変化量					
全体 集団	プラセボ	184	1.3 (0.1, 2.5)	—	
	本剤 15 mg	201	5.0 (3.8, 6.1)	3.7 (2.0, 5.4)	<0.0001
日本人 集団	プラセボ	12	−2.4 (−6.4, 1.5)	—	
	本剤 15 mg	13	3.8 (0.0, 7.6)	6.2 (0.7, 11.7)	0.0275

評価項目		評価 例数	反応率・最小二乗平均 (95%CI)	プラセボとの差	
				最小二乗平均 (95%CI)	P 値 ^a
24 週時の MDA 達成率					
全体 集団	プラセボ	212	2.8% (0.6, 5.1)	—	
	本剤 15 mg	211	25.1% (19.3, 31.0)	22.3 (16.0, 28.6)	< 0.0001
日本人 集団	プラセボ	12	0.0% (0.0, 0.0)	—	
	本剤 15 mg	13	30.8% (5.7, 55.9)	30.8 (5.7, 55.9)	0.0400
16 週時の SAPS のベースラインからの変化量					
全体 集団	プラセボ	182	-1.5 (-4.7, 1.8)	—	
	本剤 15 mg	191	-24.4 (-27.5, -21.2)	-22.9 (-27.4, -18.4)	< 0.0001
日本人 集団	プラセボ	12	8.1 (-0.9, 17.1)	—	
	本剤 15 mg	13	-12.2 (-21.0, -3.4)	-20.2 (-32.8, -7.7)	0.0025

2 値変数は NRI 補完法を用いて主要層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を行った。24 週時の MDA 達成率は、救済療法の基準に合致した被験者（すなわち、投与 12 週時及び投与 16 週時ともに、圧痛関節数及び/又は腫脹関節数が 20%以上改善しなかった被験者）もノンレスポnderとみなした。主要な連続変数は MMRM により解析した。

a : DMARD の現在の使用の有無で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定で算出した調整 P 値（日本人部分集団の解析では多重性が考慮されていないため、名目上の P 値を示した。）

投与 24 週時までの追加の主な副次評価項目（FAS）

評価項目		評価 例数	反応率・最小二乗平均 (95%CI)	プラセボとの差	
				最小二乗平均 (95%CI)	P 値 ^a
12 週時の ACR 50 反応率					
全体 集団	プラセボ	212	4.7% (1.9, 7.6)	—	
	本剤 15 mg	211	31.8% (25.5, 38.0)	27.0 (20.1, 33.9)	< 0.0001
日本人 集団	プラセボ	12	0.0% (0.0, 0.0)	—	
	本剤 15 mg	13	30.8% (5.7, 55.9)	30.8 (5.7, 55.9)	0.0400
12 週時の ACR 70 反応率					
全体 集団	プラセボ	212	0.5% (0.0, 1.4)	—	
	本剤 15 mg	211	8.5% (4.8, 12.3)	8.1 (4.2, 11.9)	< 0.0001
日本人 集団	プラセボ	12	0.0% (0.0, 0.0)	—	
	本剤 15 mg	13	15.4% (0.0, 35.0)	15.4 (−4.2, 35.0)	0.1652
2 週時の ACR 20 反応率					
全体 集団	プラセボ	212	10.8% (6.7, 15.0)	—	
	本剤 15 mg	211	32.7% (26.4, 39.0)	21.9 (14.3, 29.4)	< 0.0001
日本人 集団	プラセボ	12	8.3% (0.0, 24.0)	—	
	本剤 15 mg	13	53.8% (26.7, 80.9)	45.5 (14.2, 76.8)	0.0169

2 値変数は NRI 補完法を用いて主要層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を行った。24 週時の MDA 達成率は、救済療法の基準に合致した被験者（すなわち、投与 12 週時及び投与 16 週時ともに、圧痛関節数及び/又は腫脹関節数が 20%以上改善しなかった被験者）もノンレスポnderとみなした。主要な連続変数は MMRM により解析した。

a : DMARD の現在の使用の有無で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定で算出した名目上の P 値

長期継続投与時の主な評価項目（FAS、A0）

投与群	投与 24 週時	投与 56 週時
ACR 20 反応率		
プラセボ	20.3%	—
プラセボ→本剤 15 mg	—	78.3%
本剤 15 mg 継続	59.2%	79.6%

投与群	投与 24 週時	投与 56 週時
ACR 50 反応率		
プラセボ	9.4%	—
プラセボ→本剤 15 mg	—	47.8%
本剤 15 mg 継続	38.4%	52.8%
ACR 70 反応率		
プラセボ	0.9%	—
プラセボ→本剤 15 mg	—	24.6%
本剤 15 mg 継続	19.4%	31.1%
指趾炎が消失した（LDI=0）被験者の割合		
プラセボ	28.1%	—
プラセボ→本剤 15 mg	—	100%
本剤 15 mg 継続	58.2%	79.5%
腱付着部炎が消失した（LEI=0）被験者の割合		
プラセボ	15.3%	—
プラセボ→本剤 15 mg	—	67.4%
本剤 15 mg 継続	42.9%	61.4%
PASI 75 反応率		
プラセボ	19.1%	—
プラセボ→本剤 15 mg	—	65.9%
本剤 15 mg 継続	53.8%	67.3%
MDA 達成率		
プラセボ	2.8%	—
プラセボ→本剤 15 mg	—	27.1%
本剤 15 mg 継続	25.1%	38.6%

安 全 性

無作為割付され治験薬の投与を 1 回以上受けた安全性解析対象集団 641 例（本剤 15 mg 群 211 例、30 mg 群 218 例及びプラセボ群 212 例）における、投与 24 週時までの有害事象、副作用、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況を下表に示す。本剤 15 mg 群で発現割合が高かった副作用（2%以上）は、尿路感染 2.8%（6 例）及び気管支炎 2.4%（5 例）であった。

投与 24 週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤 15 mg 群	プラセボ群
有害事象	64.0%（135/211）	65.6%（139/212）
副作用	26.1%（55/211）	25.0%（53/212）
重篤な有害事象	5.7%（12/211）	1.9%（4/212）
投与中止に至った有害事象	7.1%（15/211）	5.2%（11/212）

投与 24 週時までにプラセボ群で 2%以上に発現した副作用は、副鼻腔炎 3.3%（7 例）、尿路感染 2.4%（5 例）であった。投与 24 週時データカットオフ時点において、有害事象の発現件数及び発現率（100 人年あたり）は、24 週時にプラセボから本剤 15 mg へ移行した患者を含む本剤 15 mg 群（全 15 mg 群）840 件（286.9 件/100 人年）で、副作用の発現件数及び発現率（100 人年あたり）は、全 15 mg 群 207 件（70.7 件/100 人年）であった。投与 56 週時データカットオフまでの有害事象の発現件数及び発現率（100 人年あたり）は、全 15 mg 群 1093 件（260.6 件/100 人年）であった。副作用の発現件数及び発現率（100 人年あたり）は、全 15 mg 群 253 件（60.3 件/100 人年）であった。

投与 24 週時までにいずれかの投与群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、15 mg 群で乾癬性関節症及び腎結石症各 2 例であった。投与 24 週時データカットオフ時点までの重篤な有害事象の発現件数及び発現率（100 人年あたり）は、全 15 mg 群 44 件（15.0 件/100 人年）であった。投与 56 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の発現件数及び発現率（100 人年あたり）は、全 15 mg 群 60 件（14.3 件/100 人年）で、3 件以上発現した重篤な有害事象は乾癬性関節症（4 件）及び肺炎（3 件）であった。

投与 24 週時までに 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、15 mg 群で乾癬性関節症 4 例、白血球数減少 2 例、プラセボ群で乾癬性関節症及び乾癬各 2 例であった。投与 24 週時データカットオフ時点までの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現件数及び発現率（100 人年あたり）は、全 15 mg 群 38 件（13.0 件/100 人年）であった。投与 56 週時データカットオフまでの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現件数及び発現率（100 人年あたり）は、全 15 mg 群 42 件（10.0 件/100 人年）で、3 件以上発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、乾癬性関節症（5 件）であった。

投与 24 週時までに、プラセボ群 1 例が交通事故に遭い、死亡が報告された。死亡に至った有害事象は肋骨骨折及び外傷性血胸で、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。投与 56 週時データカットオフ時点において、全 15 mg 群で評価期間内の死亡は報告されなかった。

日本人集団では 39 例が無作為割付され、すべての被験者が投与を受けた（本剤 15 mg 群 13 例、30 mg 群 14 例、プラセボ群 12 例）。投与 24 週時までの有害事象、副作用、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況を下表に示す。

日本人集団における投与 24 週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤 15 mg 群	プラセボ群
有害事象	76.9% (10/13)	58.3% (7/12)
副作用	38.5% (5/13)	25.0% (3/12)
重篤な有害事象	7.7% (1/13)	0% (0/12)
投与中止に至った有害事象	7.7% (1/13)	0% (0/12)

投与 24 週時データカットオフ時点において、有害事象の発現件数及び発現率（100 人年あたり）は、全 15 mg 群 76 件（389.7 件/100 人年）、副作用の発現件数及び発現率（100 人年あたり）は、全 15 mg 群 19 件（97.4 件/100 人年）であった。投与 56 週時データカットオフまでの有害事象の発現件数及び発現率（100 人年あたり）は、全 15 mg 群 101 件（359.4 件/100 人年）、副作用の発現件数及び発現率（100 人年あたり）は全 15 mg 群 28 件（99.6 件/100 人年）であった。投与 24 週時までに 15 mg 群 7.7%（1 例）で重篤な有害事象が報告され、乾癬性関節症であった。投与 24 週時データカットオフ時点までの重篤な有害事象の発現件数及び発現率（100 人年あたり）は、全 15 mg 群 4 件（20.5 件/100 人年）であった。投与 56 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の発現件数及び発現率（100 人年あたり）は、全 15 mg 群 5 件（17.8 件/100 人年）が報告され、乾癬性関節症 2 件、ウイルス性胃腸炎、腱断裂、糖尿病各 1 件であった。投与 24 週時までに治験薬の投与中止に至った有害事象は 15 mg 群で 7.7%（1 例）報告され、乾癬性関節症であった。投与 24 週時以降データカットオフ時点までの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現件数及び発現率（100 人年あたり）は、全 15 mg 群 1 件（5.1 件/100 人年）であった。投与 56 週時データカットオフまでの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現件数及び発現率（100 人年あたり）は、全 15 mg 群 1 件（3.6 件/100 人年）報告され、乾癬性関節症であった。

投与 56 週時データカットオフ時点までに全 15 mg 群で死亡に至った有害事象は報告されなかった。

薬物動態

投与後 24 時間以内でのウパダシチニブの平均血漿中濃度は、15 mg（1 日 1 回）では 5.8～32.1 ng/mL であった。ウパダシチニブの濃度の実測値は、過去に得られた関節リウマチ患者の血漿中濃度と比較したところ、同様であった。

注意 1：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

注意 2：ウパダシチニブの 30 mg の投与群は、承認外の用法及び用量のため、削除しています。

<X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎>

⑨ M19-944 (SELECT-AXIS2) 試験 Study 2 : 国際共同第Ⅲ相試験⁴⁴⁾

試験概要

目 的	NSAID で効果不十分又は不耐容であった活動性の X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者に本剤を投与したときの有効性及び安全性の評価
試験デザイン	国際共同 (本邦を含む 23 ヶ国)、多施設共同試験 二重盲検投与期：無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験 非盲検継続投与期：非盲検、継続投与試験
対 象	NSAID で効果不十分又は不耐容であった活動性の X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者
主な選択基準	以下の基準を満たす 18 歳以上の患者 ・ nr-axSpA の臨床診断を受け、axSpA の 2009 年国際脊椎関節炎評価会 (以下「ASAS」) 分類基準を満たしているが、AS の改訂ニューヨーク基準の X 線基準を満たしていない患者 ・ bDMARD の使用経験の有無は問わないが、bDMARD の使用経験がある部分集団は、最大 1 種類の bDMARD (1 種類の腫瘍壊死因子 [以下「TNF」] 阻害剤又は 1 種類のインターロイキン-17 [以下「IL-17」] 阻害剤) の使用経験を可とし、適切な用量で bDMARD の 12 週間以上の投与を受けて効果不十分であったか、又は投与期間を問わず bDMARD に対して忍容性がなかったために bDMARD を中止した患者 (組入れ被験者総数の 20% 以上 35% 以下) ・ スクリーニング時に、仙腸関節の磁気共鳴画像法 (以下「MRI」) 又は基準値上限 (以下「ULN」) を上回る高感度 C 反応性たん白 (以下「hsCRP」) 値により、axSpA と一致する活動性炎症の客観的な徴候が認められた患者 ・ ベースラインの疾患活動性として、スクリーニング来院及びベースライン来院時にバーズ強直性脊椎炎疾患活動性指標 (BASDAI) スコアが 4 以上、かつ全般背部痛の患者による評価スコアが 4 以上であった患者 ・ 最大推奨用量又は最大耐量で 2 種類以上の NSAID の投与を計 4 週間以上受けて効果不十分であったか、治験責任医師により NSAID 不耐性又は禁忌と判断された患者 ・ axSpA 以外の原因を問わない炎症性関節炎の既往歴がない患者
主な除外基準	・ TNF 阻害剤と IL-17 阻害剤の両方で効果不十分であった患者
試験方法	本試験は、nr-axSpA を含む活動性 axSpA の患者を対象とする第Ⅲ相多施設共同試験であり、スクリーニング期、二重盲検期、非盲検継続投与期、追跡調査期からなる。 <u>二重盲検投与期：</u> 被験者は 2 つの投与群に 1 : 1 の比で無作為に割り付けられ、以下の治験薬を投与した。 Group 1 (156 例) は本剤 15 mg を 1 日 1 回経口投与し (以下、本剤群)、Group 2 (158 例) はプラセボを 1 日 1 回経口投与した (以下、プラセボ群)。 <u>非盲検継続投与期：</u> 二重盲検投与期を完了した被験者を対象とし、すべての被験者に、本剤を投与した。(二重盲検期でプラセボ群であった被験者は、本剤 15 mg 1 日 1 回経口投与に切り替えた。) 治験実施医療機関と被験者には試験期間を通して二重盲検投与期の投与群に関する盲検性を維持することとした。 <u>追跡調査期：</u> 継続中の有害事象/ 重篤な有害事象の状態又は新たな有害事象/ 重篤な有害事象の発現を確認するために 30 日追跡調査来院を実施した。 試験期間：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群間並行プラセボ対照期間 (二重盲検投与期)、52 週間の非盲検、長期継続投与期間 (非盲検継続投与期) 及び 30 日間の追跡調査期 (現在進行中) 注：活動性 nr-axSpA 患者を対象とした Study 2 の 14 週間における全ての結果を掲載し、有効性の結果は投与 14 週時までのデータを提示する。安全性の結果及び被験者内訳は投与 14 週時までのデータの要約を含める。

有効性の 主要評価項目	・ 投与 14 週時の ASAS 40 反応率
有効性の 副次評価項目	投与 14 週時 (多重性を調整した副次評価項目) ・ ASDAS (CRP) のベースラインからの変化量 ・ MRI SPARCC スコア (仙腸関節) のベースラインからの変化量 ・ BASDAI 50 達成率 ・ ASDAS (CRP) 非活動性疾患達成率 (ASDAS < 1.3) ・ 全般背部痛の患者による評価 (NRS 0-10) のベースラインからの変化量 ・ 夜間背部痛の患者による評価 (NRS 0-10) のベースラインからの変化量 ・ ASDAS (CRP) 低疾患活動性達成率 (ASDAS < 2.1) ・ ASAS 部分寛解率 ・ BASFI のベースラインからの変化量 ・ AS QoL のベースラインからの変化量 ・ ASAS HI のベースラインからの変化量 ・ ASAS 20 反応率 ・ BASMI_{lin} のベースラインからの変化量 ・ MASES のベースラインからの変化量 (ベースラインで付着部炎を有する被験者)
統計手法	<u>解析対象集団</u> 有効性の解析は、無作為化され、治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者を有効性解析対象集団 (FAS) とした。 安全性解析は、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を安全性解析対象集団とした。 <u>欠測値の取り扱い</u> 2 値変数の評価項目の主要解析は、COVID-19 による欠測データを補完する多重補完法を NRI に組み合わせて用いた (NRI-MI)。連続変数の評価項目の主要解析は、AO データに基づく MMRM を用いた。 <u>主要評価項目の主解析</u> 投与群ごとに頻度及び割合を示し、95%信頼区間を算出し、本剤群とプラセボ群の群間比較は仙腸関節の MRI 及びスクリーニング時の hsCRP 値 (MRI+/hsCRP [ULN 超又は ULN 以下]、MRI-/hsCRP ULN 超) を層別因子として調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を行った。 <u>主な副次評価項目の主解析</u> 2 値変数の解析は投与群ごとに頻度及び割合を示し、本剤群とプラセボ群の群間比較は仙腸関節の MRI 及びスクリーニング時の hsCRP 値 (MRI+/hsCRP [ULN 超又は ULN 以下]、MRI-/hsCRP ULN 超) を層別因子として調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を行った。連続変数については、AO データを用いて各投与群のベースラインからの変化量の平均値、最小二乗平均及び 95%信頼区間を算出した。本剤群とプラセボ群の群間比較は、投与群、来院、及び来院と治療の相互作用を固定効果、ベースライン値を共変量として、仙腸関節の MRI 及びスクリーニング時の hsCRP 値 (MRI+/hsCRP [ULN 超又は ULN 以下]、MRI-/hsCRP ULN 超) で調整した MMRM 又は AO を用いてベースライン値及び主な層別因子を共変量とした ANCOVA を用いて解析した。 <u>日本人部分集団</u> 日本人集団を解析対象とした部分集団解析を実施した。 <u>多重性の制御</u> 主要評価項目及び多重性を調整した副次評価項目の全体的な第 I 種の過誤率は、Step-down 法を用いて厳密に制御し、いずれも有意水準を両側 0.05 とした。Step-down 法による検定は、事前に規定した順序に従い、主要評価項目と多重性を調整した副次評価項目について実施した。主要評価項目の検定から開始し、多重性を調整した副次評価項目の記載順で行った。1 つ上の評価項目が有意の場合にのみ、下位の評価項目が有意であることを評価できるとした。
安全性評価項目	有害事象、バイタルサイン、身体検査及び臨床検査
薬物動態評価項目	血漿中ウパダシチニブ濃度

【結 果】

全体で 314 例が無作為化され（本剤 15 mg 群 156 例、プラセボ群 158 例）、プラセボ群の未投与 1 例を除く 313 例が解析対象とされた。

14 週時点で 18 例（本剤 15 mg 群 11 例、プラセボ群 7 例）が投与を中止した。中止理由は有害事象 6 例、同意撤回 3 例、効果不十分 6 例、COVID-19 による物流制限の影響 1 例、その他 2 例であった。

日本人集団では、日本人被験者 11 例（本剤 15 mg 群 4 例、プラセボ群 7 例）に治験薬が投与された。14 週時点で投与中止は認められなかった。

有 効 性

<主要評価項目>

本剤又はプラセボ（いずれも 1 日 1 回）を投与した結果、投与 14 週時の ASAS 40 反応率は、本剤群でプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められた（NRI-MI 法、 $P < 0.0001$ ）。

投与 14 週時における ASAS 40 反応率（NRI-MI、FAS）（全体集団及び日本人部分集団）

全体集団		本剤 15 mg 群 (n=156)	プラセボ群 (n=157)
	ASAS 40 反応率 (95%CI) ^a プラセボとの差 (95%CI) ^b P 値 ^b	44.9% (37.1, 52.7) 22.2 (12.1, 32.3) <0.0001	22.5% (16.0, 29.1) — —
日本人集団		本剤 15 mg 群 (n=4)	プラセボ群 (n=7)
	ASAS 40 反応率 (95%CI) ^a プラセボとの差 (95%CI) ^b	25.0% (0.0, 67.4) 10.7 (-39.0, 60.4)	14.3% (0.0, 40.2) —

a：多重補完法に基づいて算出した 95%信頼区間。

b：全体集団では多重補完された複数のデータセットに対してスクリーニング時の MRI と hsCRP 値で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を実施し、結果を統合することにより算出。日本人部分集団では多重補完法に基づいて算出。

注：反応率は、COVID-19 による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポonder補完法を用いて算出した。

<副次評価項目>

全体集団において、多重性を調整した 14 項目の副次評価項目のうち最初の 12 項目に関して、本剤 15 mg 群のプラセボ群に対する統計学的有意差が認められた。

投与 14 週時の多重性を調整した副次評価項目（FAS）（全体集団及び日本人集団）

評価項目 ^a		評価 例数	変化量・達成率・ 部分寛解率（95%CI）	プラセボとの差	
				差（95%CI）	P 値
ASDAS（CRP）のベースラインからの変化量					
全体集団	プラセボ群	156	-0.71 [-0.85, -0.56]	—	—
	本剤 15 mg 群	154	-1.36 [-1.50, -1.21]	-0.65 [-0.85, -0.45]	<0.0001**
日本人集団	プラセボ群	7	-0.23 [-1.08, 0.61]	—	—
	本剤 15 mg 群	4	-0.75 [-1.88, 0.37]	-0.52 [-1.93, 0.90]	—
MRI SPARCC スコア（仙腸関節）のベースラインからの変化量					
全体集団	プラセボ群	148	0.57 [-0.17, 1.30]	—	—
	本剤 15 mg 群	140	-2.49 [-3.22, -1.77]	-3.06 [-4.08, -2.04]	<0.0001**
日本人集団	プラセボ群	7	-2.16 [-5.57, 1.26]	—	—
	本剤 15 mg 群	4	0.03 [-4.50, 4.55]	2.18 [-3.50, 7.87]	—

評価項目 ^a		評価 例数	変化量・達成率・ 部分寛解率（95%CI）	プラセボとの差	
				差（95%CI）	P 値
BASDAI 50 達成率					
全体集団	プラセボ群	157	22.1 [15.5, 28.6]	—	—
	本剤 15 mg 群	156	42.3 [34.6, 50.1]	20.1 [10.1, 30.1]	0.0001**
日本人集団	プラセボ群	7	28.6 [0.0, 62.0]	—	—
	本剤 15 mg 群	4	50.0 [1.0, 99.0]	21.4 [-37.9, 80.8]	—
ASDAS（CRP）非活動性疾患達成率（ASDAS<1.3）					
全体集団	プラセボ群	157	5.2 [1.7, 8.7]	—	—
	本剤 15 mg 群	156	14.1 [8.6, 19.6]	8.8 [2.5, 15.2]	0.0063*
日本人集団	プラセボ群	7	0.0	—	—
	本剤 15 mg 群	4	0.0	0.0	—
全般背部痛の患者による評価（NRS 0-10）のベースラインからの変化量					
全体集団	プラセボ群	156	-2.00 [-2.35, -1.65]	—	—
	本剤 15 mg 群	154	-2.91 [-3.27, -2.56]	-0.92 [-1.42, -0.41]	0.0004**
日本人集団	プラセボ群	7	-1.97 [-3.97, 0.03]	—	—
	本剤 15 mg 群	4	-1.06 [-3.71, 1.60]	0.91 [-2.43, 4.25]	—
夜間背部痛の患者による評価（NRS 0-10）のベースラインからの変化量					
全体集団	プラセボ群	154	-1.84 [-2.23, -1.44]	—	—
	本剤 15 mg 群	151	-2.96 [-3.36, -2.56]	-1.12 [-1.68, -0.55]	0.0001**
日本人集団	プラセボ群	7	-0.03 [-2.97, 2.90]	—	—
	本剤 15 mg 群	4	-0.69 [-4.68, 3.30]	-0.66 [-5.83, 4.51]	—
ASDAS（CRP）低疾患活動性達成率（ASDAS<2.1）					
全体集団	プラセボ群	157	18.3 [12.2, 24.4]	—	—
	本剤 15 mg 群	156	42.3 [34.6, 50.1]	23.8 [14.2, 33.4]	<0.0001**
日本人集団	プラセボ群	7	28.6 [0.0, 62.0]	—	—
	本剤 15 mg 群	4	75.0 [32.6, 100.0]	46.4 [-7.6, 100.0]	—
ASAS 部分寛解率					
全体集団	プラセボ群	157	7.6 [3.5, 11.8]	—	—
	本剤 15 mg 群	156	18.6 [12.5, 24.7]	10.9 [3.6, 18.3]	0.0035*
日本人集団	プラセボ群	7	0.0	—	—
	本剤 15 mg 群	4	0.0	0.0	—
BASFI のベースラインからの変化量					
全体集団	プラセボ群	156	-1.47 [-1.79, -1.15]	—	—
	本剤 15 mg 群	154	-2.61 [-2.94, -2.29]	-1.14 [-1.60, -0.68]	<0.0001**
日本人集団	プラセボ群	7	-0.42 [-1.92, 1.08]	—	—
	本剤 15 mg 群	4	-0.44 [-2.44, 1.55]	-0.02 [-2.53, 2.49]	—
AS QoL のベースラインからの変化量（参考情報）					
全体集団	プラセボ群	154	-3.15 [-3.87, -2.43]	—	—
	本剤 15 mg 群	151	-5.38 [-6.11, -4.65]	-2.23 [-3.26, -1.21]	<0.0001**
日本人集団	プラセボ群	7	-0.85 [-3.79, 2.08]	—	—
	本剤 15 mg 群	4	-1.76 [-5.65, 2.14]	-0.91 [-5.81, 4.00]	—

評価項目 ^a		評価 例数	変化量・達成率・ 部分寛解率（95%CI）	プラセボとの差	
				差（95%CI）	P 値
ASAS HI のベースラインからの変化量（参考情報）					
全体集団	プラセボ群	154	-1.48 [-2.02, -0.93]	—	—
	本剤 15 mg 群	150	-3.26 [-3.81, -2.70]	-1.78 [-2.56, -1.00]	<0.0001**
日本人集団	プラセボ群	7	1.69 [-0.44, 3.83]	—	—
	本剤 15 mg 群	4	-0.18 [-3.01, 2.65]	-1.87 [-5.42, 1.68]	—
ASAS 20 反応率					
全体集団	プラセボ群	157	43.8 [36.0, 51.5]	—	—
	本剤 15 mg 群	156	66.7 [59.3, 74.1]	22.8 [12.2, 33.4]	<0.0001**
日本人集団	プラセボ群	7	28.6 [0.0, 62.0]	—	—
	本剤 15 mg 群	4	50.0 [1.0, 99.0]	21.4 [-37.9, 80.8]	—
BASMI _{lin} のベースラインからの変化量					
全体集団	プラセボ群	148	-0.19 [-0.29, -0.08]	—	—
	本剤 15 mg 群	144	-0.29 [-0.40, -0.18]	-0.10 [-0.25, 0.05]	0.1781
日本人集団	プラセボ群	7	-0.23 [-1.14, 0.68]	—	—
	本剤 15 mg 群	4	-1.33 [-2.54, -0.12]	-1.10 [-2.61, 0.41]	—
MASSES のベースラインからの変化量（ベースラインで付着部炎を有する被験者）					
全体集団	プラセボ群	125	-1.6 [-2.0, -1.2]	—	—
	本剤 15 mg 群	124	-2.3 [-2.7, -1.9]	—	—
日本人集団	プラセボ群	7	-1.0 [-3.3, 1.4]	—	—
	本剤 15 mg 群	4	-0.1 [-3.1, 3.0]	—	—

a : カテゴリー変数の評価項目は、COVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポnder補完法を用いて、Cochran-Mantel-Haenszel検定を行った。連続変数の評価項目は、AOを用いて、混合効果・反復測定モデル(MMRM)により解析した。MRI SPARCCスコア(仙腸関節)のベースラインからの変化量及びBASMI_{lin}のベースラインからの変化量は、AOを用いてANCOVAにより解析した。

* : P値≤0.01; ** : P値≤0.001. (P値は未調整)

安 全 性

無作為割付された全 314 例において、プラセボ群の 1 例を除く 313 例(本剤 15 mg 群 156 例、プラセボ群 157 例)が治験薬を 1 回以上投与された(安全性解析対象集団)。

二重盲検投与期

投与 14 週時では、本剤 15 mg 群の 92.9% (145 例) 及びプラセボ群の 95.5% (150 例) が治験薬投与を完了した。投与 14 週時における、有害事象、副作用、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況を下表に示す。

二重盲検投与期の投与 14 週時の有害事象の概要 (安全性解析対象集団)

	本剤 15 mg 群	プラセボ群
有害事象	48.1% (75/156)	45.9% (72/157)
副作用	18.6% (29/156)	19.1% (30/157)
重篤な有害事象	2.6% (4/156)	1.3% (2/157)
投与中止に至った有害事象	2.6% (4/156)	1.3% (2/157)

投与 14 週時で多く認められた有害事象(被験者の 2% 以上)は、本剤 15 mg 群では頭痛 5.8% (9 例)、COVID-19 3.8% (6 例)、上咽頭炎、悪心各 3.2% (5 例)、腹痛、下痢、好中球減少症各 2.6% (4 例) であり、プラセボ群では COVID-19 5.7% (9 例)、上咽頭炎 4.5% (7 例)、口腔ヘルペス 3.2% (5 例)、頭痛、上腹部痛、四肢痛、上気道感染各 2.5% (4 例) であった。

治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象（副作用）の発現割合は、本剤 15 mg 群で 18.6%（29 例）、プラセボ群で 19.1%（30 例）であった。最も多く認められた副作用（被験者の 2%以上）は頭痛であり、本剤 15 mg 群 3.8%（6 例）、プラセボ群 0.6%（1 例）であった。

投与 14 週時では、重篤な有害事象が 6 例（本剤 15 mg 群：4 例 [2.6%]、プラセボ群：2 例 [1.3%]）認められた。内訳は本剤 15 mg 群では COVID-19 肺炎、腎盂腎炎、足骨折、及び変形性関節症が各 1 例、プラセボ群では腓炎及び腎症候性出血熱が各 1 例であった。

投与 14 週時では、治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤 15 mg 群で 2.6%（4 例）、プラセボ群で 1.3%（2 例）であった。内訳は本剤 15 mg 群では、1 例が悪心及び腹痛、2 例が軸性脊椎関節炎、1 例が発疹、頭痛、及び振戦により治験を中止し、軸性脊椎関節炎の 1 件、発疹、及び頭痛は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。プラセボ群では、1 例が嘔吐、もう 1 例が軸性脊椎関節炎（報告事象名：軸性脊椎関節炎の再燃）により治験を中止した。治験薬の投与中止に至った他の有害事象は、治験責任医師により治験薬と関連ありとは判断されなかった。

治験薬の投与中止に至った臨床検査値の有害事象は、認められなかった。

いずれの投与群でも死亡に至った有害事象の報告はなかった。

日本人集団では 11 例（本剤 15 mg 群 4 例、プラセボ群 7 例）が無作為割付され、すべての被験者が投与を受け、二重盲検投与期の 14 週時の治験薬投与を完了した。投与 14 週時の有害事象の発現割合は、ウパダシチニブ群で 1/4 例、プラセボ群で 3/7 例であった。投与 14 週時の有害事象の内訳は、本剤 15 mg 群で悪心、上咽頭炎、緊張性頭痛及び喘息、プラセボ群で口腔内潰瘍形成、口腔ヘルペス、外傷性潰瘍、湿疹及び高血圧が各 1 例に認められた。

治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象（副作用）の発現割合は、投与 14 週時でウパダシチニブ群 1/4 例、プラセボ群 2/7 例であった。投与 14 週時の治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象（副作用）の内訳は、本剤 15 mg 群で悪心、上咽頭炎、緊張性頭痛、喘息、プラセボ群で口腔内潰瘍形成、口腔ヘルペス、湿疹が各 1 例であった。

重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、及び死亡は報告されなかった。

薬物動態

投与 24 時間以内のウパダシチニブの平均血漿中濃度は 7.15 ng/mL から 37.1 ng/mL の範囲であり、ウパダシチニブの他の試験でこれまでに認められたウパダシチニブの薬物動態と同様であった。

注意 1：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

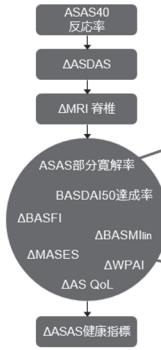
＜強直性脊椎炎＞

⑩ M16-098（SELECT-AXIS1）試験：国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験^{45)、46)、47)、48)、49)}

試験概要

目 的	NSAID で効果不十分又は不耐容の bDMARD 使用経験のない活動性強直性脊椎炎患者を対象に、本剤を投与したときの、安全性及び忍容性の評価
試験デザイン	国際共同（本邦を含む 20 カ国）、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対 象	2 種類以上の NSAID で効果不十分又は不耐容若しくは禁忌で、bDMARD 使用経験のない活動性強直性脊椎炎患者
主な選択基準	以下の基準を満たす 18 歳以上の患者 ・強直性脊椎炎と臨床的に診断され、強直性脊椎炎の改訂 New York Criteria を満たす患者 ・ベースラインの疾患活動性が、スクリーニング来院及びベースライン来院時に、BASDAI スコア 4 以上及び全般背部痛の患者による評価スコア 4 以上の患者 ・治験責任（分担）医師によって最大推奨用量又は最大耐量で 2 種類以上の NSAID の計 4 週間以上の投与を受けて効果不十分、又は NSAID に対して忍容性がなかった若しくは禁忌と判定された患者 ・JAK 阻害薬又は bDMARD のいずれの使用経験もない患者

	・ベースライン来院前の 28 日又は 5 半減期のどちらか長い方の期間内に他の何らかの DMARD（使用が容認されるもの以外）、サリドマイド、又はアプレミラストのいずれも使用していない患者 ・登録時からの副腎皮質ステロイド及び NSAID/鎮痛薬の用法用量が一定である患者 ・体軸性脊椎関節炎以外の原因を問わない炎症性関節炎の既往歴がない患者等
試験方法	本試験は、14 週間の無作為化二重盲検並行群間投与（第 1 ピリオド）及び第 1 ピリオド完了後の非盲検長期継続投与（第 2 ピリオド）で構成される。 第 1 ピリオドは、本剤 15 mg 1 日 1 回の安全性及び有効性をプラセボと比較評価する投与期間で、本剤群又はプラセボ群のいずれかに 1 : 1 の比率で無作為に割り付けた。 第 2 ピリオドは、第 1 ピリオドを完了した強直性脊椎炎被験者を対象に本剤 15 mg 1 日 1 回の長期的な安全性、忍容性、及び有効性を評価する非盲検長期継続投与期間とした。すべての被験者に本剤 15 mg を 1 日 1 回投与するが、本試験期間中、治験実施医療機関及び被験者に対して第 1 ピリオドの治療割付けの盲検性を維持することとした。 試験期間：35 日間のスクリーニング期間、14 週間の無作為化二重盲検プラセボ対照期間（第 1 ピリオド）、90 週間の非盲検継続投与期間（第 2 ピリオド）、及び 30 日間の追跡調査期間を設けた。なお、中間試験報告書のカットオフ日の時点では、すべての被験者は 64 週を完了していたか、又は治験を中止していたかのいずれかであった。
有効性の 主要評価項目	投与 14 週時の ASAS40 反応率
有効性の 副次的評価項目	<u>第 1 ピリオド</u> （多重性を調整した主な副次評価項目） ・投与 14 週時の ASDAS（CRP）のベースラインからの変化量 ・投与 14 週時の MRI SPARCC スコア（脊椎）のベースラインからの変化量 ・投与 14 週時の BASDAI 50 達成率 ・投与 14 週時の AS QoL のベースラインからの変化量 ・投与 14 週時の ASAS 部分寛解率 ・投与 14 週時の BASFI のベースラインからの変化量 ・投与 14 週時の BASMI_{lin} のベースラインからの変化量 ・投与 14 週時の MASES のベースラインからの変化量（ベースラインで付着部炎を有する被験者） ・投与 14 週時の WPAI のベースラインからの変化量 ・投与 14 週時の ASAS HI のベースラインからの変化量 （追加の主な副次評価項目） ・投与 14 週時の ASAS 20 反応率 ・投与 14 週時の MRI SPARCC スコア（仙腸関節）のベースラインからの変化量等
長期有効性の 評価項目	<u>第 2 ピリオド（64 週までの評価）</u> ・ASAS 40 反応率 ・ASAS 部分寛解率 ・BASDAI 50 達成率 ・ASDAS（CRP）のベースラインからの変化量 ・BASFI のベースラインからの変化量 等
統計手法	<u>解析対象集団</u> 無作為割付され、1 回以上治験薬を投与されたすべての被験者を有効性解析対象集団（FAS）とした。治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を安全性解析対象集団とした。 <u>欠測値の取り扱い</u> 主解析は NRI 法を用いた。補足的な解析として AO を用いた解析も実施した。 <u>主要評価項目の主解析</u> 本剤群とプラセボ群の比較には主な層別因子であるスクリーニング時の hsCRP 値で調整した（ULN 超又は ULN 以下）Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いた。

	主な副次評価項目の主解析 2 値変数については、本剤群とプラセボ群の比較には主な層別因子であるスクリーニング時の hsCRP 値で調整した (ULN 超又は ULN 以下) Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いた。 連続変数については、各投与群のベースラインからの変化量の最小二乗平均及び 95%信頼区間を示した。本剤群とプラセボ群の比較には、投与群、来院、及び来院と治療の相互作用を固定効果、対応するベースライン値及び主な層別因子であるスクリーニング時の hsCRP 値 (ULN 超又は ULN 以下) を共変量とする MMRM を用いた。 MRI SPARCC スコア (仙腸関節) のベースラインからの変化量、日本人集団における MRI SPARCC スコア (脊椎)、BASMI_{lin}、WPAI 及び MRI SPARCC スコア (仙腸関節) のベースラインからの変化量では、投与群、スクリーニング時の hsCRP 値を固定効果、対応するベースライン値を共変量として、ANCOVA を用いて解析した。 長期有効性については、AO を用いて各投与群の記述統計量及び 95%信頼区間を示し、投与 64 週までの結果について、本剤 15 mg 継続群とプラセボ→本剤 15 mg 群を比較した。 日本人部分集団 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。主要評価項目及び主な副次評価項目について解析を実施し、P 値は算出しなかった。 多重性の制御 主要評価項目及び多重性を調整した主な副次評価項目の全体の第 I 種の過誤率を 0.05 のレベルで制御した。ステップダウン法による検定手順には、Hochberg 法により検定した評価項目 (BASDAI 50 達成率、ASAS 部分寛解率、AS QoL、BASFI、BASMI_{lin}、MASES、WPAI のベースラインからの変化量) を含めた。Hochberg 法による検定は、評価項目の検定の順位は事前に規定せず、名目上の P 値の大きさに基づき調整した α を割当て、名目上の P 値の大きい評価項目から順に検定を実施した。上位の評価項目が有意であれば、以降の P 値の小さい評価項目は有意となり、評価項目が有意でなければ手順を次の評価項目に進めて検定を実施した。 異なる有意水準の設定  <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>主要評価項目</th><th>割り当てられたα</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>14週時のASAS40反応率 (vs プラセボ群)</td><td>0.05</td></tr> <tr> <td>多重性を調整した主な副次評価項目 (いずれもvsプラセボ群)</td><td></td></tr> <tr> <td>14週時のASDAS(CRP)のベースラインからの変化量</td><td>0.05</td></tr> <tr> <td>14週時のMRI SPARCCスコア (脊椎) のベースラインからの変化量</td><td>0.05</td></tr> <tr> <td>14週時のWPAIのベースラインからの変化量</td><td>0.05</td></tr> <tr> <td>14週時のMASESのベースラインからの変化量</td><td>0.025</td></tr> <tr> <td>14週時のBASMI_{lin}のベースラインからの変化量</td><td>0.017</td></tr> <tr> <td>14週時のAS QoLのベースラインからの変化量</td><td>0.013</td></tr> <tr> <td>14週時のBASDAI 50達成率</td><td>0.010</td></tr> <tr> <td>14週時のBASFIのベースラインからの変化量</td><td>0.008</td></tr> <tr> <td>14週時のASAS部分寛解率</td><td>0.007</td></tr> <tr> <td>14週時のASAS HIのベースラインからの変化量</td><td>0</td></tr> </tbody> </table>	主要評価項目	割り当てられた α	14週時のASAS40反応率 (vs プラセボ群)	0.05	多重性を調整した主な副次評価項目 (いずれもvsプラセボ群)		14週時のASDAS(CRP)のベースラインからの変化量	0.05	14週時のMRI SPARCCスコア (脊椎) のベースラインからの変化量	0.05	14週時のWPAIのベースラインからの変化量	0.05	14週時のMASESのベースラインからの変化量	0.025	14週時のBASMI _{lin} のベースラインからの変化量	0.017	14週時のAS QoLのベースラインからの変化量	0.013	14週時のBASDAI 50達成率	0.010	14週時のBASFIのベースラインからの変化量	0.008	14週時のASAS部分寛解率	0.007	14週時のASAS HIのベースラインからの変化量	0
主要評価項目	割り当てられた α																										
14週時のASAS40反応率 (vs プラセボ群)	0.05																										
多重性を調整した主な副次評価項目 (いずれもvsプラセボ群)																											
14週時のASDAS(CRP)のベースラインからの変化量	0.05																										
14週時のMRI SPARCCスコア (脊椎) のベースラインからの変化量	0.05																										
14週時のWPAIのベースラインからの変化量	0.05																										
14週時のMASESのベースラインからの変化量	0.025																										
14週時のBASMI _{lin} のベースラインからの変化量	0.017																										
14週時のAS QoLのベースラインからの変化量	0.013																										
14週時のBASDAI 50達成率	0.010																										
14週時のBASFIのベースラインからの変化量	0.008																										
14週時のASAS部分寛解率	0.007																										
14週時のASAS HIのベースラインからの変化量	0																										
安全性評価項目	有害事象、身体検査、バイタルサイン及び臨床検査																										
薬物動態評価項目	血漿中ウパダシチニブ濃度																										

【結 果】

全体で 187 例が無作為割付され (本剤群 93 例、プラセボ群 94 例)、すべての被験者が治験薬の投与を受けた。二重盲検期間中に治験薬の投与を中止した被験者は 9 例 (本剤群 4 例、プラセボ群 5 例) であり、主な中止理由は有害事象 5 例 (本剤群 2 例、プラセボ群 3 例)、同意撤回 3 例 (本剤群 2 例、プラセボ群 1 例) 等であった。

各投与群で 89 例が第 1 ペリオドで治験薬投与を完了後、第 2 ペリオドに移行し、本剤 15 mg 1 日 1 回を投与された。データカットオフ日までに、28 例が治験薬の投与を中止していた。治験薬の投与を中止した主な理由は効果不十分 11 例、有害事象 8 例等であった。

日本人集団では、13 例 (本剤群 6 例、プラセボ群 7 例) が無作為割付され、すべての被験者に治験薬が投与された。プラセボ群の 1 例は、有害事象を主な理由として第 1 ペリオドで治験薬の投与を中止した。各投与群で 6 例が第 1 ペリオドで治験薬の投与を完了後、第 2 ペリオドに移行し、治験薬を投与された。データカットオフ日までに、2 例が治験薬の投与を中止していた。治験薬の投与を中止した主な理由は、いずれの被験者も効果不十分であった。

有効性

<主要評価項目>

本剤又はプラセボ（いずれも 1 日 1 回）を投与した結果、投与 14 週時の ASAS 40 反応率は、本剤群でプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められた（ $P < 0.001$ ）。

投与 14 週時の ASAS 40 反応率（MRI、FAS）

全体集団		本剤 15 mg 群（n=93）	プラセボ群（n=94）
	ASAS 40 反応率（95%CI ^a ） プラセボとの差（95%CI ^a ） P 値 ^b	51.6%（41.5, 61.8） 26.1（12.6, 39.5） <0.001	25.5%（16.7, 34.3） — —
日本人集団		本剤 15 mg 群（n=6）	プラセボ群（n=7）
	ASAS 40 反応率（95%CI ^a ） プラセボとの差（95%CI ^a ）	33.3%（0.0, 71.1） 33.3（-4.4, 71.1）	0.0%（0.0, 0.0） —

a：正規分布に基づいた 95%信頼区間

b：スクリーニング時の hsCRP 値で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定

<副次的評価項目>

多重性を調整した主な副次評価項目である、BASDAI 50 達成率及び ASAS 部分寛解率、並びに ASDAS（CRP）、MRI SPARCC スコア（脊椎）、BASFI のベースラインからの変化量において、本剤群でプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められた。

投与 14 週時の多重性を調整した主な副次評価項目（FAS）

評価項目		評価 例数	反応率・最小二乗平均 (95%CI)	プラセボとの差		
				差 (95%CI)	名目上の P 値	多重性 調整後
投与 14 週時の ASDAS (CRP) のベースラインからの変化量						
全体 集団	プラセボ	84	-0.54 (-0.71, -0.37)	—		
	本剤 15 mg 群	84	-1.45 (-1.62, -1.28)	-0.91 (-1.14, -0.68)	<0.001	有意
日本人 集団	プラセボ	6	-0.24 (-0.99, 0.51)	—		
	本剤 15 mg 群	6	-0.92 (-1.70, -0.13)	-0.68 (-1.76, 0.41)	—	—
投与 14 週時の MRI SPARCC スコア (脊椎) のベースラインからの変化量						
全体 集団	プラセボ	60	-0.22 (-2.01, 1.57)	—		
	本剤 15 mg 群	68	-6.93 (-8.58, -5.28)	-6.71 (-9.01, -4.41)	<0.001	有意
日本人 集団	プラセボ	6	2.03 (-3.99, 8.04)	—		
	本剤 15 mg 群	6	-5.03 (-10.44, 0.38)	-7.05 (-15.11, 1.00)	—	—
投与 14 週時の BASDAI 50 達成率						
全体 集団	プラセボ	94	23.4% (14.8, 32.0)	—		
	本剤 15 mg 群	93	45.2% (35.0, 55.3)	21.8 (8.5, 35.0)	0.002	有意
日本人 集団	プラセボ	7	28.6% (0.0, 62.0)	—		
	本剤 15 mg 群	6	33.3% (0.0, 71.1)	4.8 (-45.7, 55.2)	—	—
投与 14 週時の AS QoL のベースラインからの変化量 (参考情報)						
全体 集団	プラセボ	88	-2.67 (-3.58, -1.75)	—		
	本剤 15 mg 群	88	-4.20 (-5.12, -3.29)	-1.54 (-2.78, -0.30)	0.016	非有意
日本人 集団	プラセボ	6	-0.93 (-3.90, 2.04)	—		
	本剤 15 mg 群	6	-2.47 (-5.34, 0.41)	-1.54 (-5.68, 2.60)	—	—

評価項目		評価 例数	反応率・最小二乗平均 (95%CI)	プラセボとの差		
				差 (95%CI)	名目上の P 値	多重性 調整後
投与 14 週時の ASAS 部分寛解率						
全体 集団	プラセボ	94	1.1% (0.0, 3.1)	—		
	本剤 15 mg 群	93	19.4% (11.3, 27.4)	18.3 (10.0, 26.6)	<0.001	有意
日本人 集団	プラセボ	7	0	—		
	本剤 15 mg 群	6	16.7% (0.0, 46.5)	16.7 (−13.2, 46.5)	—	—
投与 14 週時の BASFI のベースラインからの変化量						
全体 集団	プラセボ	86	−1.30 (−1.74, −0.86)	—		
	本剤 15 mg 群	86	−2.29 (−2.73, −1.85)	−1.00 (−1.60, −0.39)	0.001	有意
日本人 集団	プラセボ	6	0.45 (−1.03, 1.94)	—		
	本剤 15 mg 群	6	−1.18 (−2.68, 0.32)	−1.63 (−3.74, 0.48)	—	—
投与 14 週時の BASMI _{lin} のベースラインからの変化量						
全体 集団	プラセボ	89	−0.14 (−0.29, 0.01)	—		
	本剤 15 mg 群	89	−0.37 (−0.52, −0.21)	−0.22 (−0.43, −0.02)	0.030	非有意
日本人 集団	プラセボ	6	0.44 (−0.10, 0.99)	—		
	本剤 15 mg 群	6	−0.78 (−1.27, −0.28)	−1.22 (−1.98, −0.46)	—	—
投与 14 週時の MASES のベースラインからの変化量						
全体 集団	プラセボ	51	−1.41 (−2.02, −0.80)	—		
	本剤 15 mg 群	50	−2.25 (−2.86, −1.64)	−0.84 (−1.68, −0.00)	0.049	非有意
日本人 集団	プラセボ	4	−1.00 (−2.10, 0.10)	—		
	本剤 15 mg 群	2	−2.50 (−4.05, −0.95)	−1.50 (−3.40, 0.40)	—	—
投与 14 週時の WPAI のベースラインからの変化量 (参考情報)						
全体 集団	プラセボ	53	−12.60 (−19.04, −6.15)	—		
	本剤 15 mg 群	55	−18.11 (−24.73, −11.50)	−5.52 (−13.82, 2.78)	0.190	非有意
日本人 集団	プラセボ	5	−13.93 (−48.52, 20.66)	—		
	本剤 15 mg 群	5	−21.28 (−52.17, 9.61)	−7.35 (−52.29, 37.59)	—	—
投与 14 週時の ASAS HI のベースラインからの変化量 (参考情報)						
全体 集団	プラセボ	88	−1.38 (−2.11, −0.65)	—		
	本剤 15 mg 群	88	−2.75 (−3.48, −2.02)	−1.37 (−2.37, −0.37)	0.007	非有意
日本人 集団	プラセボ	6	−1.09 (−4.32, 2.14)	—		
	本剤 15 mg 群	6	−2.83 (−6.03, 0.37)	−1.74 (−6.57, 3.09)	—	—

全体集団の解析は、2 値変数は NRI 補完法を用いて hsCRP 値で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を行った。連続変数は投与群、来院、及び来院と治療の相互作用を固定効果、対応するベースライン値及び主な層別因子であるスクリーニング時の hsCRP 値 (ULN 超又は ULN 以下) を共変量とした MMRM により解析した。多重性の調整は#で示した評価項目は Hochberg 法を用い、逐次多重検定手順により実施した。

日本人集団の解析は、ASDAS (CRP)、AS QoL、BASFI 及び ASAS HI のベースラインからの変化量は投与群、来院、来院と治療の相互作用、及びスクリーニング時の hsCRP 値を固定効果、対応するベースライン値を共変量とした MMRM、MRI SPARCC スコア (脊椎)、BASMI_{lin} 及び WPAI のベースラインからの変化量は、投与群及びスクリーニング時の hsCRP 値を固定効果、対応するベースライン値を共変量とした ANCOVA、BASDAI 50 達成率及び ASAS 部分寛解率は NRI 補完法を用いた。MASES のベースラインからの変化量は、平均値及びその 95%信頼区間を示した。

投与 14 週時の追加の主な副次評価項目（FAS）

評価項目		評価 例数	反応率・最小二乗平均 (95%CI)	プラセボとの差	
				差 (95%CI)	名目上の P 値
投与 14 週時の ASAS 20 反応率					
全体 集団	プラセボ	94	40.4% (30.5, 50.3)	—	
	本剤 15 mg 群	93	64.5% (54.8, 74.2)	24.1 (10.2, 38.0)	0.001
日本人 集団	プラセボ	7	14.3% (0.0, 40.2)	—	
	本剤 15 mg 群	6	66.7% (28.9, 100.0)	52.4 (6.6, 98.1)	—
投与 14 週時の MRI SPARCC スコア（仙腸関節）のベースラインからの変化量					
全体 集団	プラセボ	59	-0.22 (-1.47, 1.04)	—	
	本剤 15 mg 群	68	-3.91 (-5.05, -2.77)	-3.69 (-5.31, -2.08)	<0.001
日本人 集団	プラセボ	6	0.75 (-0.71, 2.21)	—	
	本剤 15 mg 群	6	-0.24 (-1.54, 1.06)	-0.99 (-2.93, 0.95)	—

ASAS 20 反応率は NRI 補完法、MRI SPARCC スコア（仙腸関節）のベースラインからの変化量は投与群、スクリーニング時の hsCRP 値を固定効果、対応するベースライン値を共変量とした ANCOVA により解析した。

<第 2 ペリオド（長期継続投与期間）>

長期継続投与時の主な評価項目

	投与 14 週時 ^a (FAS) (反応率・最小二乗平均、n)	投与 64 週時 (AO) (平均値、n)
ASAS 40 反応率		
プラセボ	25.5% (24/94)	—
プラセボ→本剤 15 mg	—	80.5% (66/82)
本剤 15 mg 継続	51.6% (48/93)	84.8% (67/79)
ASAS 部分寛解率		
プラセボ	1.1% (1/94)	—
プラセボ→本剤 15 mg	—	39.0% (32/82)
本剤 15 mg 継続	19.4% (18/93)	46.3% (37/80)
BASDAI 50 達成率		
プラセボ	23.4% (22/94)	—
プラセボ→本剤 15 mg	—	76.8% (63/82)
本剤 15 mg 継続	45.2% (42/93)	82.3% (65/79)
ASDAS (CRP) のベースラインからの変化量		
プラセボ	-0.54 (n=84)	—
プラセボ→本剤 15 mg	—	-2.18 (n=78)
本剤 15 mg 継続	-1.45 (n=84)	-2.04 (n=76)
BASFI のベースラインからの変化量		
プラセボ	-1.30 (n=86)	—
プラセボ→本剤 15 mg	—	-3.60 (n=82)
本剤 15 mg 継続	-2.29 (n=86)	-3.75 (n=79)

a：2 値変数は NRI 補完法を用いて hsCRP 値で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を行った。連続変数は投与群、来院、及び来院と治療の相互作用を固定効果、対応するベースライン値及び主な層別因子であるスクリーニング時の hsCRP 値（ULN 超又は ULN 以下）を共変量とした MMRM により解析した。

安 全 性

<第1ピリオド：投与14週時>

無作為割付され治験薬の投与を1回以上受けた安全性解析対象集団187例（本剤群93例、プラセボ群94例）において、投与14週時の有害事象、副作用、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況を下表に示す。

投与14週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤 15 mg 群	プラセボ群
有害事象	62.4% (58/93)	55.3% (52/94)
副作用	29.0% (27/93)	18.1% (17/94)
重篤な有害事象	1.1% (1/93)	1.1% (1/94)
投与中止に至った有害事象	2.2% (2/93)	3.2% (3/94)

本剤群で発現割合が高かった副作用（2%以上）は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加4.3%（4例）、頭痛、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、高コレステロール血症及び上咽頭炎の各2.2%（2例）であった。プラセボ群で2%以上に発現した副作用は、悪心4.3%（4例）、下痢及び血尿各2.1%（2例）であった。

発現割合が5%以上であった有害事象は、本剤群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加8.6%（8例）、下痢、上咽頭炎及び頭痛各5.4%（5例）であり、プラセボ群では下痢及び悪心各5.3%（5例）であった。

重篤な有害事象は、本剤群の1例に変形性脊椎症（治験薬との関連性なし）、プラセボ群の1例に心血管障害（治験薬との関連性あり）が発現した。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群で中耳炎及び筋肉痛各1例で、プラセボ群で消化不良、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び環軸椎不安定各1例であった。死亡は報告されなかった。日本人集団では、13例（本剤群6例、プラセボ群7例）が1回以上の投与を受けた。有害事象発現割合は本剤群で66.7%（4/6例）、プラセボ群で42.9%（3/7例）であり、副作用発現割合は本剤群で66.7%（4/6例）、プラセボ群で14.3%（1/7例）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、それぞれ0%及び14.3%（1/7例）であった。重篤な有害事象及び死亡は報告されなかった。いずれかの群で最も発現割合が高かった有害事象は上咽頭炎で、本剤群で33.3%（2/6例）、プラセボ群で14.3%（1/7例）であった。

<第2ピリオド：投与64週時データカットオフ時点>

データカットオフ時点（本剤曝露期間平均値476.9日、237.6人年）において、本剤15mg群における有害事象の発現割合は80.2%（146/182例）であった。重篤な有害事象の発現割合は6.6%（12/182例）、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は6.6%（12/182例）であった。主な副作用（5%以上）は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加7.7%（14例）及び上気道感染5.5%（10例）であった。

本剤15mg群の有害事象の発現件数及び発現率（100人年あたり）は618件（260.1件/100人年）であった。発現率が高かった有害事象（5件/100人年以上）は、上咽頭炎37件（15.6件/100人年）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加28件（11.8件/100人年）、上気道感染26件（10.9件/100人年）、頭痛16件（6.7件/100人年）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び下痢各12件（5.1件/100人年）であった。

副作用の発現件数及び発現率（100人年あたり）は186件（78.3件/100人年）で、5件/100人年以上の副作用は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加16件（6.7件/100人年）、上咽頭炎及び上気道感染各12件（5.1件/100人年）であった。重篤な有害事象の発現件数及び発現率（100人年あたり）は12例に14件（5.9件/100人年）であった。本剤と関連ありと判断された事象はなかった。重篤な有害事象のうち、高度の事象は多発骨折、舌扁平上皮癌及び高血圧緊急症各1件（0.4件/100人年）であった。12例中2例は、重篤な有害事象（片側錯感覚及び舌扁平上皮癌）により治験薬の投与を中止した。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現件数及び発現率（100人年あたり）は15件（6.3件/100人年）であった。報告件数は頭痛2件（0.8件/100人年）、回転性めまい等各1件（0.4件/100人年）であった。

データカットオフ時点において、死亡は報告されなかった。

日本人集団（17.3 人年）では、本剤 15 mg 群の有害事象の発現件数及び発現率（100 人年あたり）は 56 件（323.7 件/100 人年）で、副作用は 24 件（138.7 件/100 人年）、重篤な有害事象は 2 件（11.6 件/100 人年）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡は報告されなかった。

発現率が高かった有害事象は、4 例で上咽頭炎 6 件（34.7 件/100 人年）、2 例で虹彩毛様体炎 5 件（28.9 件/100 人年）、3 例で帯状疱疹 4 件（23.1 件/100 人年）及び 3 例で血中クレアチンホスホキナーゼ増加 3 件（17.3 件/100 人年）であった。発現率が高かった副作用は、3 例で帯状疱疹 4 件（23.1 件/100 人年）、2 例で上咽頭炎 3 件（17.3 件/100 人年）及び 3 例で血中クレアチンホスホキナーゼ増加 3 件（17.3 件/100 人年）であった。

重篤な有害事象は、失神及び高血圧緊急症が各 1 件（5.8 件/100 人年）であった。これらの事象は同一被験者に発現し、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

薬物動態

本剤 15 mg（1 日 1 回）を投与した被験者での投与後 24 時間以内でのウパダシチニブの平均血漿中濃度は、6.42 ng/mL から 28.3 ng/mL の範囲であった。この結果は関節リウマチ患者で以前認められたウパダシチニブの薬物動態と一致した。

注意 1：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

⑪ M19-944（SELECT-AXIS2）試験 Study 1：国際共同第Ⅲ相試験⁵⁰⁾

試験概要

目 的	bDMARD で効果不十分又は不耐容の活動性強直性脊椎炎患者を対象に、本剤を投与したときの有効性、安全性及び忍容性、及び本剤中止後の疾患コントロールの維持の評価
試験デザイン	国際共同（本邦を含む 22 カ国）、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対 象	bDMARD で効果不十分又は不耐容の活動性強直性脊椎炎患者
主な選択基準	以下の基準を満たす 18 歳以上の患者 ・強直性脊椎炎と臨床的に診断され、強直性脊椎炎の改訂 New York Criteria を満たす患者 ・脊椎全強直が認められない患者 ・ベースラインの疾患活動性が、スクリーニング来院及びベースライン来院時に、BASDAI スコア 4 以上及び全般背部痛の患者による評価スコア 4 以上の患者 ・治験責任（分担）医師によって最大推奨用量又は最大耐量で 2 種類以上の NSAID の計 4 週間以上の投与を受けて効果不十分、又は NSAID に対して忍容性がなかった若しくは禁忌と判定された患者 ・1 又は 2 種類の bDMARD による治療歴があり、効果不十分又は忍容性がないことにより当該 bDMARD を中止した患者 ・TNF 阻害剤及び IL-17 阻害剤の両方で効果不十分な患者は不適格とした。 ・体軸性脊椎関節炎以外の様々な原因による炎症性関節炎の既往歴がない患者等
試験方法	本試験は、14 週間の無作為化二重盲検並行群間プラセボ対照期間（二重盲検投与期）、90 週間の非盲検長期継続投与期間（非盲検継続投与期）及び 30 日の追跡調査来院で構成される。二重盲検投与期は、本剤 15 mg 1 日 1 回の有効性及び安全性をプラセボと比較評価する投与期間で、本剤群又はプラセボ群のいずれかに 1：1 の比率で無作為に割り付けた。非盲検継続投与期は、二重盲検投与期を完了した強直性脊椎炎被験者を対象に本剤 15 mg 1 日 1 回投与の長期的な安全性及び忍容性を評価する非盲検長期継続投与期間とした。すべての被験者に本剤 15 mg を 1 日 1 回投与するが、本試験期間中、治験実施医療機関及び被験者に対して二重盲検投与期の治療割付けの盲検性を維持することとした。 試験期間：35 日間のスクリーニング期間、14 週間の無作為化二重盲検並行群間プラセボ対照期間（二重盲検投与期）、90 週間の非盲検長期継続投与期間（非盲検継続投与期）、及び 30 日の追跡調査来院を設けた。
有効性の 主要評価項目	投与 14 週時の ASAS 40 反応率

有効性の 副次的評価項目	投与 14 週時 (多重性を調整した副次評価項目) ・ ASDAS (CRP) のベースラインからの変化量 ・ MRI SPARCC スコア (脊椎) のベースラインからの変化量 ・ BASDAI 50 達成率 ・ ASAS 20 反応率 ・ ASDAS (CRP) 非活動性疾患達成率 (ASDAS<1.3) ・ 全般背部痛の患者による評価 (NRS 0-10) のベースラインからの変化量 ・ 夜間背部痛の患者による評価 (NRS 0-10) のベースラインからの変化量 ・ ASDAS (CRP) 低疾患活動性達成率 (ASDAS<2.1) ・ BASFI のベースラインからの変化量 ・ ASAS 部分寛解率 ・ AS QoL のベースラインからの変化量 ・ ASAS HI のベースラインからの変化量 ・ BASMI_{lin} のベースラインからの変化量 ・ MASES のベースラインからの変化量 (ベースラインで付着部炎を有する被験者) (追加の副次評価項目) ・ 投与 14 週時の MRI SPARCC スコア (仙腸関節) のベースラインからの変化量等
統計手法	<u>解析対象集団</u> 無作為割付され、1 回以上治験薬を投与されたすべての被験者を有効性解析対象集団 (FAS) とした。治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を安全性解析対象集団とした。 <u>欠測値の取り扱い</u> 2 値変数の評価項目の主解析は COVID-19 による欠測データを補完する多重補完法を NRI に組み合わせて用いた (NRI-MI)。連続変数の評価項目には、すべての測定値に基づく MMRM を用いた。 <u>主要評価項目の主解析</u> 本剤群とプラセボ群の比較には主な層別因子であるスクリーニング時の hsCRP 値で調整した (ULN 超又は ULN 以下) Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いた。 <u>主な副次評価項目の主解析</u> 2 値変数については、本剤群とプラセボ群の比較には層別因子であるスクリーニング時の hsCRP 値で調整した (ULN 超又は ULN 以下) Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いた。連続変数については、各投与群のベースラインからの変化量の平均値、最小二乗平均及び 95%信頼区間を示した。本剤群とプラセボ群の比較には、投与群、来院、及び来院と治療の相互作用を固定効果、対応するベースライン値を共変量として、スクリーニング時の hsCRP 値で調整した AO を用いた MMRM により解析した。 MRI SPARCC スコア (脊椎、仙腸関節)、BASMI_{lin} のベースラインからの変化量は、投与群及びスクリーニング時の hsCRP 値を固定効果、スクリーニング時の hsCRP 値 (ULN 超又は ULN 以下) を共変量として、AO を用いた ANCOVA により解析した。 日本人集団における MRI SPARCC スコア (脊椎、仙腸関節)、BASMI_{lin} のベースラインからの変化量では、投与群を固定効果、スクリーニング時の hsCRP 値 (ULN 超又は ULN 以下) を共変量として、AO を用いた ANCOVA により解析した。 <u>日本人部分集団</u> 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。 <u>多重性の制御</u> 主要評価項目及び多重性を調整した副次評価項目の解析について、ステップダウン法による検定手順を用いて全体の第 I 種の過誤率を 0.05 (両側) のレベルで制御した。検定の順序は、主要評価項目から開始 (α=両側 0.05) し、多重性を調整した副次評価項目の記載順で行った。1 つ上の評価項目が有意の場合のみに、下位の評価項目の有意が主張できる。
安全性評価項目	有害事象、身体検査、バイタルサイン及び臨床検査
薬物動態評価項目	血漿中ウパダシチニブ濃度

【結 果】

全体で 420 例が無作為割付され（本剤群 211 例、プラセボ群 209 例）、すべての被験者が治験薬の投与を受けた。二重盲検の期間中に治験薬の投与を中止した被験者は 11 例（本剤群 5 例、プラセボ群 6 例）であり、主な中止理由は有害事象 3 例（本剤群 0 例、プラセボ群 3 例）、同意撤回 3 例（本剤群 2 例、プラセボ群 1 例）等であった。

本剤群 206 例及びプラセボ群 203 例が二重盲検投与期で治験薬投与を完了後、408 例が非盲検継続投与期に移行し、本剤 15 mg 1 日 1 回を投与された。データカットオフ日までに、29 例が治験薬の投与を中止していた。治験薬の投与を中止した主な理由は効果不十分 12 例、同意撤回 5 例、有害事象 3 例等であった。

日本人集団では、12 例（本剤群 6 例、プラセボ群 6 例）が無作為割付され、すべての被験者に治験薬が投与された。各投与群で 6 例が二重盲検投与期で治験薬の投与を完了後、非盲検継続投与期に移行し、治験薬を投与された。データカットオフ日までに、1 例が効果不十分を主な理由として治験薬の投与を中止していた。

有 効 性

<主要評価項目>

本剤又はプラセボ（いずれも 1 日 1 回）を投与した結果、投与 14 週時の ASAS 40 反応率は、本剤群でプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められた（ $P < 0.0001$ ）。

投与 14 週時の ASAS 40 反応率（NRI-MI、FAS）

全体集団	ASAS 40 反応率（95%CI ^a ） プラセボとの差（95%CI ^a ） P 値 ^b	本剤 15 mg 群（n=211）	プラセボ群（n=209）
		44.5%（37.8, 51.3） 26.4（17.9, 34.9） <0.0001	18.2%（13.0, 23.4） — —
日本人集団	ASAS 40 反応率（95%CI ^a ） プラセボとの差（95%CI ^a ）	本剤 15 mg 群（n=6）	プラセボ群（n=6）
		50.0%（10.0, 90.0） 30.4（-20.9, 81.7）	16.7%（0.0, 46.5） —

a：多重補完法に基づいて算出した 95%信頼区間

b：多重補完された複数のデータセットに対してスクリーニング時の hsCRP 値で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を実施し、結果を統合することにより算出。

<副次的評価項目>

多重性を調整したすべての副次評価項目である、ASDAS（CRP）、MRI SPARCC スコア（脊椎）、全般背部痛の患者による評価、夜間背部痛の患者による評価、BASFI、AS QoL、ASAS HI、BASMIlin 及び MASES のベースラインからの変化量並びに BASDAI 50 達成率、ASAS 20 反応率、ASDAS 非活動性疾患、ASDAS 低疾患活動性及び AS 部分寛解率において、本剤群でプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められた。

投与 14 週時の多重性を調整した副次的評価項目（FAS）

評価項目		評価 例数	最小二乗平均（95%CI）	プラセボとの差	
				差（95%CI）	P 値
投与 14 週時の ASDAS（CRP）のベースラインからの変化量					
全体 集団	プラセボ	209	-0.49（-0.62, -0.37）	—	
	本剤 15 mg 群	211	-1.52（-1.64, -1.39）	-1.02（-1.20, -0.85）	<0.0001
日本人 集団	プラセボ	6	-0.44（-1.30, 0.41）	—	
	本剤 15 mg 群	6	-0.62（-1.47, 0.24）	-0.17（-1.38, 1.04）	—
投与 14 週時の MRI SPARCC スコア（脊椎）のベースラインからの変化量					
全体 集団	プラセボ	186	-0.04（-1.14, 1.06）	—	
	本剤 15 mg 群	181	-3.95（-5.06, -2.83）	-3.90（-5.47, -2.33）	<0.0001
日本人 集団	プラセボ	6	-2.18（-3.85, -0.51）	—	
	本剤 15 mg 群	6	-2.74（-4.41, -1.07）	-0.56（-2.92, 1.80）	—

評価項目		評価 例数	最小二乗平均（95%CI）	プラセボとの差	
				差（95%CI）	P 値
投与 14 週時の BASDAI 50 達成率					
全体 集団	プラセボ	209	16.7%（11.7, 21.8）	—	
	本剤 15 mg 群	211	43.1%（36.4, 49.8）	26.4（18.0, 34.8）	<0.0001
日本人 集団	プラセボ	6	16.7%（0.0, 46.5）	—	
	本剤 15 mg 群	6	33.3%（0.0, 71.1）	9.8（-32.8, 52.4）	—
投与 14 週時の ASAS 20 反応率					
全体 集団	プラセボ	209	38.3%（31.7, 44.9）	—	
	本剤 15 mg 群	211	65.4%（59.0, 71.8）	27.1（17.9, 36.3）	<0.0001
日本人 集団	プラセボ	6	33.3%（0.0, 71.1）	—	
	本剤 15 mg 群	6	50.0%（10.0, 90.0）	16.7（-39.1, 72.5）	—
投与 14 週時の ASDAS 非活動性疾患					
全体 集団	プラセボ	209	1.9%（0.1, 3.8）	—	
	本剤 15 mg 群	211	12.8%（8.3, 17.3）	10.9（6.0, 15.8）	<0.0001
投与 14 週時の全般背部痛の患者による評価のベースラインからの変化量					
全体 集団	プラセボ	209	-1.47（-1.77, -1.16）	—	
	本剤 15 mg 群	211	-3.00（-3.30, -2.70）	-1.53（-1.96, -1.11）	<0.0001
投与 14 週時の夜間背部痛の患者による評価のベースラインからの変化量					
全体 集団	プラセボ	208	-1.52（-1.84, -1.20）	—	
	本剤 15 mg 群	211	-3.21（-3.52, -2.89）	-1.69（-2.14, -1.24）	<0.0001
投与 14 週時の ASDAS 低疾患活動性					
全体 集団	プラセボ	209	10.1%（6.0, 14.2）	—	
	本剤 15 mg 群	211	44.1%（37.4, 50.8）	34.0（26.2, 41.8）	<0.0001
投与 14 週時の BASFI のベースラインからの変化量					
全体 集団	プラセボ	209	-1.09（-1.35, -0.83）	—	
	本剤 15 mg 群	211	-2.26（-2.53, -2.00）	-1.17（-1.55, -0.80）	<0.0001
日本人 集団	プラセボ	6	-0.64（-3.22, 1.93）	—	
	本剤 15 mg 群	6	-1.12（-3.69, 1.45）	-0.48（-4.12, 3.16）	—
投与 14 週時の ASAS 部分寛解率					
全体 集団	プラセボ	209	4.3%（1.6, 7.1）	—	
	本剤 15 mg 群	211	17.5%（12.4, 22.7）	13.2（7.4, 19.0）	<0.0001
日本人 集団	プラセボ	6	16.7%（0.0, 46.5）	—	
	本剤 15 mg 群	6	0%	-19.6（-51.0, 11.8）	—
投与 14 週時の AS QoL のベースラインからの変化量（参考情報）					
全体 集団	プラセボ	208	-2.03（-2.62, -1.44）	—	
	本剤 15 mg 群	210	-5.10（-5.69, -4.52）	-3.07（-3.90, -2.24）	<0.0001
日本人 集団	プラセボ	6	-0.45（-3.34, 2.43）	—	
	本剤 15 mg 群	6	-2.88（-5.77, 0.01）	-2.43（-6.57, 1.72）	—
投与 14 週時の ASAS HI のベースラインからの変化量（参考情報）					
全体 集団	プラセボ	208	-1.07（-1.51, -0.64）	—	
	本剤 15 mg 群	211	-2.93（-3.36, -2.50）	-1.85（-2.47, -1.24）	<0.0001
日本人 集団	プラセボ	6	-0.68（-3.36, 1.99）	—	
	本剤 15 mg 群	6	-2.37（-5.04, 0.30）	-1.68（-5.47, 2.10）	—

評価項目		評価 例数	最小二乗平均（95%CI）	プラセボとの差	
				差（95%CI）	P 値
投与 14 週時の BASMI _{lin} のベースラインからの変化量					
全体 集団	プラセボ	201	-0.16（-0.26, -0.06）	—	
	本剤 15 mg 群	205	-0.48（-0.58, -0.38）	-0.32（-0.46, -0.18）	<0.0001
日本人 集団	プラセボ	5	-0.42（-1.15, 0.31）	—	
	本剤 15 mg 群	6	-0.59（-1.26, 0.07）	-0.17（-1.18, 0.84）	—
投与 14 週時の MASES のベースラインからの変化量					
全体 集団	プラセボ	162	-1.1（-1.5, -0.8）	—	
	本剤 15 mg 群	148	-2.6（-3.0, -2.2）	-1.5（-2.0, -0.9）	<0.0001
日本人 集団	プラセボ	5	1.4（-1.4, 4.2）	—	
	本剤 15 mg 群	5	-1.0（-3.8, 1.8）	-2.4（-6.3, 1.5）	—

全体集団の解析は、2値変数はCOVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだNRI補完法を用いて、層別因子であるスクリーニング時のhsCRP値で調整した（ULN超又はULN以下）Cochran-Mantel-Haenszel検定を行った。連続変数は投与群、来院、及び来院と治療の相互作用を固定効果、対応するベースライン値を共変量として、スクリーニング時のhsCRP値で調整したMMRMにより解析した。MRI SPARCCスコア（脊椎）及びBASMI_{lin}のベースラインからの変化量は投与群、スクリーニング時のhsCRP値を固定効果、対応するベースライン値を共変量としたANCOVAにより解析した。

日本人集団の解析は、ASDAS（CRP）及びAS QoL、BASFI、ASAS HI、MASESのベースラインからの変化量は投与群、来院、来院と治療の相互作用を固定効果、対応するベースライン値を共変量として、スクリーニング時のhsCRP値で調整したMMRM、MRI SPARCCスコア（脊椎）及びBASMI_{lin}のベースラインからの変化量は投与群を固定効果、対応するベースライン値を共変量としたANCOVA、BASDAI 50達成率、ASAS 20反応率、ASAS部分寛解率はCOVID-19による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだNRI補完法により解析した。

投与 14 週時の追加の主な副次的評価項目（FAS）

評価項目		評価 例数	最小二乗平均 (95%CI)	プラセボとの差	
				差 (95%CI)	P 値
投与 14 週時の MRI SPARCC スコア（仙腸関節）のベースラインからの変化量					
全体 集団	プラセボ	186	1.05 (0.22, 1.89)	—	
	本剤 15 mg 群	181	-2.26 (-3.10, -1.41)	-3.31 (-4.50, -2.12)	<0.0001
日本人 集団	プラセボ	6	2.43 (-2.03, 6.89)	—	
	本剤 15 mg 群	6	-0.93 (-5.39, 3.53)	-3.35 (-9.99, 3.28)	—

全体集団のMRI SPARCCスコア（仙腸関節）のベースラインからの変化量は投与群、スクリーニング時のhsCRP値を固定効果、対応するベースライン値を共変量としたANCOVAにより解析した。

日本人集団のMRI SPARCCスコア（仙腸関節）のベースラインからの変化量は投与群を固定効果、対応するベースライン値を共変量としたANCOVAにより解析した。

安 全 性

<二重盲検投与期：投与 14 週時>

無作為割付され治験薬の投与を 1 回以上受けた安全性解析対象集団 420 例（本剤群 211 例、プラセボ群 209 例）において、投与 14 週時の有害事象、副作用、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況を下表に示す。

投与 14 週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本剤 15 mg 群	プラセボ群
有害事象	40.8% (86/211)	36.8% (77/209)
副作用	17.1% (36/211)	12.0% (25/209)
重篤な有害事象	2.8% (6/211)	0.5% (1/209)
投与中止に至った有害事象	0% (0/211)	1.4% (3/209)

本剤群で発現割合が高かった副作用（2%以上）は、好中球減少症 2.8%（6 例）であった。プラセボ群で 2%以上に発現した副作用は認められなかった。

発現割合が2%以上であった有害事象は、本剤群ではCOVID-19及び頭痛各3.3%（7例）、好中球減少症2.8%（6例）、高尿酸血症及び上咽頭炎各2.4%（5例）であり、プラセボ群では関節痛3.8%（8例）及び下痢2.4%（5例）であった。重篤な有害事象は、本剤群にCOVID-19肺炎1.9%（4例）、ぶどう膜炎、急性胆管炎及びCOVID-19各0.5%（1例）が発現し、いずれも治験薬との関連性なしと判断された。プラセボ群の1例に扁桃癌（治験薬との関連性なし）が発現した。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群には認められず、プラセボ群で尿管ヘルニア、関節痛・背部痛及び扁桃癌各1例であった。死亡は報告されなかった。

日本人集団では、12例（本剤群6例、プラセボ群6例）が1回以上の投与を受けた。有害事象発現割合は本剤群で66.7%（4/6例）、プラセボ群で33.3%（2/6例）であり、副作用発現割合は本剤群で33.3%（2/6例）、プラセボ群で0%であった。重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡は報告されなかった。いずれかの群で最も発現割合が高かった有害事象は頭痛及び帯状疱疹で、いずれも本剤群で33.3%（2/6例）、プラセボ群で0%であった。

<長期投与データ：データカットオフ時点>

データカットオフ時点（本剤曝露期間平均値237.1日、268.7人年）において、本剤15mg群における有害事象の発現割合は45.2%（187/414例）であった。重篤な有害事象の発現割合は5.3%（22/414例）、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は0.7%（3/414例）であった。

本剤15mg群の有害事象の発現件数及び発現率（100人年あたり）は453件（168.6件/100人年）であった。発現率が高かった有害事象（5件/100人年以上）は、COVID-1922件（8.2件/100人年）、好中球減少症15件（5.6件/100人年）及び上咽頭炎14件（5.2件/100人年）であった。

副作用の発現件数及び発現率（100人年あたり）は155件（57.7件/100人年）で、3件/100人年以上の副作用は、好中球減少症15件（5.6件/100人年）、白血球減少症12件（4.5件/100人年）、帯状疱疹10件（3.7件/100人年）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加8件（3.0件/100人年）であった。

重篤な有害事象の発現件数及び発現率（100人年あたり）は28件（10.4件/100人年）であった。本剤と関連ありと判断された事象は5件（子宮平滑筋腫、ぶどう膜炎、播種性水痘帯状疱疹ウイルス感染、リンパ増殖性障害及び肺塞栓症）であった。2例は、重篤な有害事象（食道静脈瘤及び肺塞栓症）により治験薬の投与を中止した。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現件数及び発現率（100人年あたり）は3件（1.1件/100人年）であった。報告件数は貧血、食道静脈瘤及び肺塞栓症各1件（0.4件/100人年）であった。

データカットオフ時点において、死亡は1件（自殺とされた高所からの転落による多発性外傷）報告された。

日本人集団（8.0人年）では、本剤15mg群の有害事象の発現件数及び発現率（100人年あたり）は29件（362.4件/100人年）で、副作用は13件（162.4件/100人年）、重篤な有害事象は2件（25.0件/100人年）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡は報告されなかった。

発現率が高かった有害事象は、リンパ球減少症3件（37.5件/100人年）、便秘、膀胱炎、頭痛、帯状疱疹及び注射部位疼痛各2件（25.0件/100人年）であった。発現率が高かった副作用は、リンパ球減少症（37.5件/100人年）、膀胱炎及び帯状疱疹（25.0件/100人年）であった。

重篤な有害事象は、播種性水痘帯状疱疹ウイルス感染及びリンパ増殖性障害が各1件（12.5件/100人年）であった。いずれも治験薬と関連ありと判断された。

薬物動態

本剤15mg（1日1回）を投与した被験者での投与後24時間以内でのウパダシチニブの平均血漿中濃度は、6.99ng/mLから23.5ng/mLの範囲であった。この結果はウパダシチニブを用いた試験で以前認められたウパダシチニブの薬物動態と一致した。

注意1：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

〈巨細胞性動脈炎〉

⑫ M16-852 (SELECT-GCA) 試験：国際共同第Ⅲ相試験¹¹⁶⁾

試験概要

目 的	本試験は2つの投与期間（第1ピリオドと第2ピリオド）から構成された。 <u>第1ピリオド</u> 巨細胞性動脈炎を有する患者を対象に、投与 52 週時に寛解維持を達成した患者の割合を指標として、本剤 7.5 mg 1 日 1 回又は 15 mg 1 日 1 回と 26 週間の副腎皮質ステロイド漸減併用投与の有効性を、プラセボと 52 週間の副腎皮質ステロイド漸減併用投与と比較し、さらに本剤の安全性及び忍容性を評価 <u>第2ピリオド</u> 第1ピリオドで寛解維持を達成した患者を対象に、寛解維持を指標として、本剤の継続投与と投与中止の安全性及び有効性を評価
試験デザイン	国際共同（本邦を含む 23 ヶ国）、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
対 象	50 歳以上の新規発症又は再発性の巨細胞性動脈炎患者
主な選択基準	スクリーニング来院時に、下記の基準を満たす 50 歳以上の成人男女を組み入れた。 ・下記の基準に従い、巨細胞性動脈炎と診断された患者： ・赤血球沈降速度（以下「ESR」）が 50 mm/hr 以上又は高感度 C 反応性たん白（以下「hsCRP」）/ C-反応性たん白（以下「CRP」）が 1.0 mg/dL 以上の既往歴が確認されている ・以下のいずれかひとつ以上の条件を満たす - 巨細胞性動脈炎の明確な頭蓋症状（新たに発症した限局性の頭痛、頭皮圧痛、側頭動脈の圧痛又は拍動低下、虚血性視力障害、他に説明のつかない咀嚼時の口や顎の痛み）、又は - リウマチ性多発筋痛症の明確な症状（肩甲帯及び / 又は腰帯部の朝のこわばり及び / 又は痛み） ・以下のいずれかひとつ以上の条件を満たす：側頭動脈生検により巨細胞性動脈炎の特徴的所見が認められる、又は血管造影若しくは断層撮影（核磁気共鳴画像法、コンピュータ断層撮影又は陽電子放出断層撮影など）、若しくは側頭動脈の超音波検査により大型血管炎の所見が認められる（血管造影又は断層撮影は大型血管炎の評価経験を有する適格な放射線科医が評価を行う。超音波は大型血管炎の評価経験を有する適格な医師が評価を行う） ・ベースライン前 8 週間以内に活動性を示した新規発症又は再発性の巨細胞性動脈炎患者。活動性とは、以下のいずれかひとつ以上に該当する場合とした：巨細胞性動脈炎の明確な頭蓋症状、リウマチ性多発筋痛症の明確な症状、又は治験責任医師により巨細胞性動脈炎若しくはリウマチ性多発筋痛症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をひとつ以上を有し、かつ ESR が 30 mm/hr 以上又は hsCRP / CRP が 1 mg/dL 以上であること ・被験者はベースライン前のいずれかの時点で 40 mg 以上の prednisone（又は同等の副腎皮質ステロイド）による治療を受け、ベースライン時に prednisone（又はプレドニゾロン）20 mg 1 日 1 回以上の投与を受けていること ・臨床的に安定しており、治験実施計画書に規定された副腎皮質ステロイド漸減併用投与を安全に開始することができると治験責任医師により判断された巨細胞性動脈炎患者
試験方法	試験期間は、最大 35 日間のスクリーニング期、52 週間の無作為化、二重盲検、並行群投与期間（第1ピリオド）、被験者が再無作為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された。 <u>第1ピリオド（52 週間）</u>：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 の割合で無作為化した。 ・本剤 15 mg 1 日 1 回 + 26 週間副腎皮質ステロイド漸減併用投与（以下「本剤 15 mg 群」） ・本剤 7.5 mg 1 日 1 回 + 26 週間副腎皮質ステロイド漸減併用投与（以下「本剤 7.5 mg 群」） ・プラセボ 1 日 1 回 + 52 週間副腎皮質ステロイド漸減併用投与（以下「プラセボ群」） すべての被験者はベースライン時に副腎皮質ステロイド（prednisone 又はプレドニゾロン）20、30、40、50 又は 60 mg 1 日 1 回の投与を受けた。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、あらかじめ規定されたスケジュールに従って本剤群の被験者では 26 週間、プラセボ群の被験者では 52 週間かけて漸減した。prednisone 又はプレドニゾロンの投与は、用量が 20 mg/日に漸減されるまで非盲検下で行った。その後、プラセボ群の被験者では、投与 52 週時までの残りの期間で、prednisone 又はプレドニゾロンを盲検下で漸減投与した。本剤群の被験者では、投与 26 週時までの残りの期間で、prednisone 又はプレドニゾロンを盲検下で漸減投与し、その後、52 週時まで prednisone 又はプレドニゾロンのプラセボを盲検下で投与した。 第2ピリオド (52週間)：第1ピリオドで本剤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ピリオドで本剤の継続投与又はプラセボへの切替えに 2 : 1 の割合で再無作為化された。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ピリオドで引き続きプラセボ投与を受けた。寛解は、巨細胞性動脈炎の徴候及び症状が認められず、かつ治験実施計画書に規定された副腎皮質ステロイド漸減投与を遵守している又は副腎皮質ステロイドの併用を必要としない状態と定義した。投与 52 週時に巨細胞性動脈炎の徴候及び症状が認められず、かつ投与 52 週時に副腎皮質ステロイド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 週間以上の寛解基準を達成しなかった被験者は、当初無作為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。 注：無作為化され、第1ピリオドで投与 52 週時の来院を完了又は投与 52 週時来院前に試験を中止した被験者を含む治験薬を投与されたすべての被験者を対象にした有効性の結果、並びにデータカットオフ時点 (2024 年 2 月 6 日) までの安全性の結果を示す。
有効性の 主要評価項目	投与 52 週時に寛解維持を達成した被験者の割合 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 週時までの期間に巨細胞性動脈炎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副腎皮質ステロイド漸減投与を遵守している
有効性の 副次的評価項目	多重性を制御した重要な副次評価項目 (本剤対プラセボ)： - 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 - 投与 52 週時までの副腎皮質ステロイドの累積曝露量 - 投与 52 週時までの最初の再燃までの期間 - 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 - 投与 52 週時に完全寛解を達成した被験者の割合 - 投与 24 週時に完全寛解を達成した被験者の割合 - 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 - グループとして扱う 4 つの評価項目： - 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 週時までの副腎皮質ステロイドに関連した有害事象の発現率 第1ピリオドの追加評価項目： - 投与 12 週時の完全寛解を達成した被験者の割合 - 各来院での SF-36 のベースラインからの変化量 - 各来院での FACIT-Fatigue のベースラインからの変化量 - 各来院での TSQM の患者の全般的満足度下位尺度の評価 - 各来院での European Quality of Life-5 Dimensions 5 Levels のベースラインからの変化量 - 各来院での Patient Global Impression of Change の評価 - 各来院での patient global assessment のベースラインからの変化量 - 各来院での巨細胞性動脈炎関連の医療資源の利用状況が確認された被験者の割合 - 投与 52 週時までの各来院時に寛解を達成した被験者の割合
統計手法	<u>解析対象集団</u> 第1ピリオドの最大の解析対象集団 (以下「FAS1」) は、無作為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。FAS1を対象として、主要評価項目及び副次評価項目に関する主要な有効性解析を実施した。なお、副次評価項目のうち、投与52週時までの副腎皮質ステロイドに関連した有害事象の発現率は、第1ピリオドの安全性解析対象集団（以下「SS1」）を用いて解析した。選択された副次評価項目の感度分析はFAS1を対象として実施した。第1ピリオドの追加評価項目の有効性解析はFAS1を対象として実施した。 治験実施計画書に適合した解析対象集団（以下「PPS」）は、FAS1の一部で本試験中に主要評価項目に影響を及ぼすと考えられる重大な治験実施計画書違反が認められなかった被験者を含めた。PPSは、主要評価項目の補足的な解析に用いた。 主要解析 すべての被験者が投与52週時の来院を完了した後、又は投与52週時前に試験を中止した後実施した。主要評価項目を含むカテゴリー変数には、層別因子で調整したCochran-Mantel-Haenszel法を用いて、本剤群をプラセボ群と比較した。欠測データの主な取扱い方法には、新型コロナウイルス感染症による行動制限又は政治的対立によって生じた欠測データを多重代入法で補完する規定を組み込んだノンレスポnder補完法を用いた。 SF-36、patient global assessment、European Quality of Life-5 Dimensions 5 Levels及びFACIT-Fatigueのベースラインからの変化量のような連続データである評価項目は、投与群、来院、投与群と来院の交互作用及び層別因子を固定効果、対応するベースライン値を共変量とする反復測定混合効果モデル（以下「MMRM」）を用いて、本剤群とプラセボ群を比較した。TSQM値は投与群、来院、投与群と来院の交互作用及び層別因子を固定効果とするMMRMを用いて解析した。副腎皮質ステロイドの累積曝露量の本剤群とプラセボ群の比較は、層別因子により層別したvan Elteren検定により解析した。各投与群の投与52週時のprednisoneの合計累積曝露量の中央値及び対応する95%CIを求めた。 事象発現までの期間の評価項目は、各投与群の事象発現までの期間の中央値を記録した。層別ログランク検定と、ベースライン値及び層別因子を共変量とするCox回帰を用いて本剤群とプラセボ群を比較した。 カウントデータの評価項目の本剤群とプラセボ群の比較は、層別因子及び投与群を共変量として、曝露期間で調整したポアソン回帰モデルを用いて行った。 多重性の制御 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I種の過誤率は、graphical multiplicity adjustment methodにより厳密に制御した。 特に、主要評価項目及び多重性を制御した副次評価項目は、本剤15mg群の主要評価項目に対する有意水準$\alpha=0.05$での検定から開始し、その後の検定は、事前に規定した有意水準の移行順序に従って行い、これには各用量群の評価項目間だけでなく、異なる用量群の評価項目間の移行を含めた。 割り当てられた有意水準で評価項目の帰無仮説が棄却された（検定結果が有意となった）場合、有意水準は既定の順序に従って次の評価項目へ移動した。主要評価項目及び多重性を制御した副次評価項目は順番に検定し、残りの多重性を制御した副次評価項目はグループとして扱い、Hochberg法を用いて検定した。
薬物動態評価項目	ウバダシチニブ血漿中濃度
安全性評価項目	全試験期間中の有害事象のモニタリング、バイタルサイン、身体的所見、心電図及び臨床検査

【結果】

第1ピリオドでは、23カ国の100施設で無作為化した被験者は428例（本剤7.5mg群107例、本剤15mg群209例、プラセボ群112例）であり、全被験者に治験薬を1回以上投与した。全体で、第1ピリオドを完了した被験者の割合は全体81.3%（348/428例）、本剤7.5mg群79.4%（85/107例）、本剤15mg群84.7%（177/209例）、プラセボ群76.8%（86/112例）であった。第1ピリオドでは、各投与群で割合が高かった試験中止の主な理由（いずれかの投与群で5%以上）は、有害事象41例（本剤7.5mg群11例、本剤15mg群17例、プラセボ群13例）及び同意撤回21例（本剤7.5mg群6例、本剤15mg群10例、プラセボ群5例）であり、有害事象又は同意撤回により試験を中止した被験者の割合は、本剤7.5mg群15.9%（17/107例）、本剤15mg群12.9%（27/209例）、プラセボ群16.1%（18/112例）であった。

有効性

<主要評価項目>

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本剤 15 mg 群で統計学的に有意に高かった。

投与 52 週時に寛解維持を達成した被験者の割合 (FAS)

評価項目	評価例数	達成率（95%CI）	プラセボ群との差	
			差（95%CI）	P 値 ^b
投与 52 週時に寛解維持を達成した被験者の割合 ^a				
プラセボ群	112	29.0%（20.6, 37.5）	—	—
本剤 15 mg 群	209	46.4%（39.6, 53.2）	17.1（6.3, 27.8）	0.0019*

a : 達成率は COVID-19 による欠測データ、又は巨細胞性動脈炎以外の適応症に対して 100mg を超える全身性の副腎皮質ステロイド（プレドニゾン若しくは同等の薬剤）投与後のデータを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポnder 補完法を用いて算出した。

b : Cochran-Mantel-Haenszel 検定

* : P 値 ≤ 0.01

<副次的評価項目>

投与 52 週時までの副腎皮質ステロイド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本剤 15 mg 群で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。

多重性を調整した副次評価項目の結果 (FAS)

評価項目 ^a	評価例数	点推定値（95%CI）	プラセボ群との差		
			差 ^b （95%CI）	P 値	統計学的 有意性 ^c
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					
プラセボ群	112	16.1%（9.3, 22.9）	—	—	—
本剤 15 mg 群	209	37.1%（30.5, 43.7）	20.7（11.3, 30.2）	<0.0001**	非有意
投与 52 週時までの副腎皮質ステロイドの累積曝露量（mg）					
プラセボ群	90	2882.0（2762.00, 3253.00）	—	—	—
本剤 15 mg 群	180	1615.0（1615.00, 1635.00）	—	<0.0001**	非有意
投与 52 週時までの最初の再燃までの期間（日）					
プラセボ群	112	323.0（249.00, NE）	—	—	—
本剤 15 mg 群	209	NE（NE, NE）	0.57（0.399, 0.826）	0.0025*	非有意
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					
プラセボ群	112	55.6%（42.9, 69.2）	—	—	—
本剤 15 mg 群	209	34.3%（27.4, 42.4）	0.47（0.29, 0.74）	0.0014*	非有意
投与 52 週時に完全寛解を達成した被験者の割合					
プラセボ群	112	19.6%（12.3, 27.0）	—	—	—
本剤 15 mg 群	209	50.2%（43.4, 57.1）	30.3（20.4, 40.2）	<0.0001**	非有意
投与 24 週時に完全寛解を達成した被験者の割合					
プラセボ群	112	36.1%（27.2, 45.1）	—	—	—
本剤 15 mg 群	209	57.2%（50.5, 64.0）	20.8（9.7, 31.9）	0.0002**	非有意
投与 52 週時の SF-36 PCS のベースラインからの変化量					
プラセボ群	44	-1.2892（-3.3093, 0.7309）	—	—	—
本剤 15 mg 群	123	2.4634（1.1707, 3.7561）	3.7526（1.3932, 6.1119）	0.0019*	非有意

評価項目 ^a	評価例数	点推定値 (95%CI)	プラセボ群との差		
			差 ^b (95%CI)	P 値	統計学的 有意性 ^c
投与 52 週時までの被験者あたりの再燃回数					
プラセボ群	112	0.7 (0.5, 0.9)	—	—	—
本剤 15 mg 群	209	0.4 (0.3, 0.5)	0.6 (0.4, 0.8)	0.0010**	非有意
投与 52 週時の FACIT-Fatigue のベースラインからの変化量					
プラセボ群	45	-2.4 (-4.71, -0.07)	—	—	—
本剤 15 mg 群	123	1.7 (0.18, 3.14)	4.0 (1.33, 6.76)	0.0036*	非有意
投与 52 週時の TSQM の患者の全般的満足度下位尺度の評価					
プラセボ群	45	68.8428 (63.8310, 73.8547)	—	—	—
本剤 15 mg 群	126	71.5753 (68.3375, 74.8131)	2.7325 (-3.1020, 8.5670)	0.3573	非有意
投与 52 週時までの副腎皮質ステロイドに関連した有害事象の発現率 ^d					
プラセボ群	112	1.7 (1.3, 2.3)	—	—	—
本剤 15 mg 群	209	2.0 (1.7, 2.4)	1.1 (0.8, 1.6)	0.4371	非有意

a: カテゴリー変数の結果 (1 回以上の再燃をきたした被験者の割合を除く) は、COVID-19 による欠測データを処理するために多重補完法を組み合わせたノンレスポnder補完法 (NRI-MI) を用いた Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定に基づいて算出した。被験者あたりの再燃回数及び副腎皮質ステロイドに関連した有害事象の発現率は、対数変換した試験参加期間 (年) をオフセット項として用いて層別因子で調整されたポアソン回帰モデルに基づいて算出し、ロバスト分散を用いて標準誤差の推定を行った。

副腎皮質ステロイドの累積曝露量を除く連続変数は MMRM を用いた。副腎皮質ステロイドの累積曝露量は、層別因子で調整した van Elteren 検定を用いて評価した。最初の再燃までの期間は Kaplan-Meier 法に基づき、P 値は層別化されたログランク検定を用いて算出した。

b: カテゴリー変数の点推定値及び 95%CI は CMH 検定、副腎皮質ステロイドの累積曝露量を除く連続変数の点推定値及び 95%CI は MMRM を用いて算出した。最初の再燃までの期間は Cox モデル、被験者あたりの再燃回数及び副腎皮質ステロイドに関連した有害事象の発現率はポアソン回帰モデルを用いた。

c: 試験全体の第 I 種の過誤率に基づき統計学的有意性を評価した。

d: SS1 を用いて解析を行った。

*: P 値 ≤ 0.01

**: P 値 ≤ 0.001

各群の推定: カテゴリー変数は割合を使用し、副腎皮質ステロイドの累積曝露量及び最初の再燃までの期間は中央値を使用した。連続変数は最小二乗平均を使用し、被験者あたりの再燃回数及び副腎皮質ステロイドに関連した有害事象の発現率は、年あたりのイベント発現率の平均値を使用した。

投与群間の推定: 最初の再燃までの期間はハザード比、1 回以上の再燃をきたした被験者の割合はオッズ比を使用し、連続変数の群間差は最小二乗平均の差を、カテゴリー変数の群間差は割合の差を使用した。

安全性

<第 1 ピリオド>

全体集団

無作為割付された 428 例 (本剤 7.5 mg 群 107 例、本剤 15 mg 群 209 例、プラセボ群 112 例) が第 1 ピリオドで治験薬を 1 回以上投与した (第 1 ピリオドの安全性解析対象集団 (SS1))。投与 52 週時の有害事象、副作用、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の人数及び発現割合を以下の表に示す。

投与 52 週時までの有害事象の概要 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群	本剤 15 mg 群
有害事象	94.6% (106/112)	96.7% (202/209)
副作用 ^a	43.8% (49/112)	52.6% (110/209)
重篤な有害事象	21.4% (24/112)	23.0% (48/209)
投与中止に至った有害事象	25.9% (29/112)	17.2% (36/209)

a: ウパダシニブ (又はプラセボ) と関連あり

発現割合が 5%以上であった有害事象は、本剤 15 mg 群では巨細胞性動脈炎 23.0% (48 例)、頭痛 16.3% (34 例)、関

節痛 13.9% (29 例)、COVID-19 及び高血圧各 13.4% (28 例)、背部痛 12.0% (25 例)、尿路感染 10.0% (21 例)、疲労 9.1% (19 例)、下痢及び上咽頭炎各 8.6% (18 例)、末梢性浮腫 7.7% (16 例)、膀胱炎及び四肢痛 7.2% (15 例)、咳嗽 6.7% (14 例)、筋痙攣及び変形性関節症各 6.2% (13 例)、上腹部痛、便秘、悪心、上気道感染、発疹各 5.3% (11 例)、プラセボ群では、巨細胞性動脈炎 31.3% (35 例)、尿路感染 16.1% (18 例)、関節痛及び背部痛 13.4% (15 例)、上咽頭炎、頭痛、高血圧各 11.6% (13 例)、下痢及び COVID-19 各 10.7% (12 例)、筋痙攣 7.1% (8 例)、疲労、頸部痛、四肢痛、浮動性めまい各 5.4% (6 例) であった。

発現割合が高かった副作用 (3%以上) は、本剤 15 mg 群では巨細胞性動脈炎 4.8% (10 例)、尿路感染 4.3% (9 例)、上気道感染 3.3% (7 例) 及び口腔ヘルペス 3.3% (7 例)、プラセボ群では巨細胞性動脈炎 9.8% (11 例) 及び尿路感染 4.5% (5 例) であった。

重篤な有害事象は、本剤 15 mg 群 48 例 (肺塞栓症 5 件、深部静脈血栓症及び巨細胞性動脈炎 各 3 件、うっ血性心不全、COVID-19 肺炎、眼帯状疱疹、変形性関節症 各 2 件、心房細動、心不全、僧帽弁閉鎖不全症、三尖弁閉鎖不全症、複視、緑内障、黄斑浮腫、網膜剥離、虚血性大腸炎、潰瘍性大腸炎、下痢、嘔吐、死亡、疲労、末梢性浮腫、薬物過敏症、COVID-19、膀胱炎、医療機器関連感染、クロストリジウム菌性胃腸炎、泌尿生殖器感染、椎間板炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、シュードモナス性菌血症、気道感染、サルモネラ症、転倒、頭部損傷、股関節部骨折、トロポニン T 増加、半月板変性、椎間孔狭窄、ファーター膨大部の悪性新生物、肺扁平上皮癌、舌の悪性新生物病期不明、小脳性運動失調、頭痛、4 分の 1 盲、物質誘発性精神病性障害、子宮頸部上皮異形成、大動脈解離、大動脈血栓症、血腫、末梢動脈閉塞性疾患、末梢血管塞栓 各 1 件)、プラセボ群 24 例 (肺炎 5 件、肺塞栓症 2 件、線維性心内膜炎、心筋虚血、急性脾炎、末梢性浮腫、慢性胆嚢炎、急性肝炎、細菌性肺炎、敗血症、ブドウ球菌性敗血症、尿路感染、尿路性敗血症、創傷感染、注入に伴う反応、橈骨骨折、血中アルカリホスファターゼ増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、背部痛、椎間板突出、変形性関節症、前立腺癌、遠隔転移を伴う扁桃癌、脳アミロイド血管障害、脳梗塞、脳脊髄腫、脳卒中、失神、急性腎障害、動脈硬化症、巨細胞性動脈炎 各 1 件) であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤 15 mg 群 36 例 (巨細胞性動脈炎 5 件、肺塞栓症 4 件、深部静脈血栓症 2 件、クッシング症候群、黄斑浮腫、腹痛、潰瘍性大腸炎、下痢、胃食道逆流性疾患、死亡、疲労、末梢性浮腫、薬物過敏症、COVID-19、医療機器関連感染、帯状疱疹、椎間板炎、潜伏結核、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、シュードモナス性肺炎、関節痛、筋骨格硬直、線維腫、ファーター膨大部の悪性新生物、肺扁平上皮癌、頭痛、ヘルペス後神経痛、物質誘発性精神病性障害、子宮頸部上皮異形成、紅斑、大動脈血栓症、末梢血管塞栓症 各 1 例)、プラセボ群 29 例 (巨細胞性動脈炎 7 件、肺炎 3 件、リウマチ性多発筋痛及び肺塞栓症 各 2 件、線維性心内膜炎、腹部不快感、急性脾炎、硬化性胆管炎、薬物性肝障害、急性肝炎、アナフィラキシー様反応、細菌性肺炎、敗血症、ブドウ球菌性敗血症、ヘモグロビン減少、体重減少、関節リウマチ、前立腺癌、遠隔転移を伴う扁桃癌、脱髄、深部静脈血栓症 各 1 件) であった。

期間中に 4 例の死亡が報告され (本剤 15 mg 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 (本剤 15 mg 群)。期間中の 4 例の死亡のうち本剤 15 mg 群の 1 例は COVID-19 に関連する死亡であり、治験責任医師によりウパダシチニブ (又はプラセボ) と関連なしと判断された。もう 1 例は原因不明の死亡であり、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。プラセボ群の 2 例の死亡は、敗血症及び急性脾炎によるものであり、治験責任医師によりウパダシチニブ (又はプラセボ) と関連なしと判断された。本剤 15 mg 群の治験薬の最終投与後 30 日より後に発現した死亡は脳卒中として報告された。

日本人部分集団

無作為割付された 20 例 (本剤 7.5 mg 群 5 例、本剤 15 mg 群 10 例、プラセボ群 5 例) が第 1 ピリオドで治験薬を 1 回以上投与した。

曝露期間で調整した有害事象の発現件数 (件数/100 人年) は、本剤 15 mg 群で 488.3 件/100 人年、プラセボ群で 369.5 件/100 人年であった。いずれかの群で 2 件以上認められた有害事象は、本剤 15 mg 群で結膜出血、ドライアイ及び上咽頭炎 各 2 件、プラセボ群でドライアイ、膀胱炎、頭痛及び巨細胞性動脈炎 各 2 件であった。

曝露期間で調整した重篤な有害事象の発現件数 (件数/100 人年) は本剤 15 mg 群で 32.6 件/100 人年であり、緑内障、虚血性大腸炎、膀胱炎 各 1 件であった。プラセボ群では、重篤な有害事象は認められなかった。

本剤 15 mg 群及びプラセボ群では、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

本剤（又はプラセボ）と関連ありの有害事象の曝露期間で調整した発現件数（件数/100 人年）は、本剤 15 mg 群で 54.3 件/100 人年であり、プラセボ群では認められなかった。

死亡に至った有害事象は認められなかった。

<長期安全性データ>

全体集団

174 例（本剤 7.5 mg 群 39 例、本剤 15 mg 群 92 例、プラセボ群 43 例）が第 1 ピリオドで治験薬を 1 回以上投与し、第 2 ピリオドでも同じ治験薬を 1 回以上投与した（長期安全性解析対象集団（SS_LT））。

2024 年 2 月 6 日データカットオフ時点において、有害事象の発現件数及び発現率（100 人年あたり）は、本剤 15 mg 群 874 件（509.9 件/100 人年）、プラセボ群 396 件（548.0 件/100 人年）であり、各群で 5 件/100 人年以上認められた有害事象は、本剤 15 mg 群で COVID-19 16.9 件/100 人年、頭痛 15.2 件/100 人年、関節痛 14.0 件/100 人年、背部痛 12.3 件/100 人年、巨細胞性動脈炎及び高血圧 11.7 件/100 人年、四肢痛 9.3 件/100 人年、上咽頭炎 8.2 件/100 人年、尿路感染 7.6 件/100 人年、変形性関節症 7.0 件/100 人年、口腔ヘルペス 6.4 件/100 人年、疲労、膀胱炎、上気道感染及び咳嗽 5.8 件/100 人年、上腹部痛及び下痢 5.3 件/100 人年、プラセボ群で尿路感染 22.1 件/100 人年、関節痛 20.8 件/100 人年、巨細胞性動脈炎 18.0 件/100 人年、COVID-19 16.6 件/100 人年、背部痛 12.5 件/100 人年、上咽頭炎及び頭痛 9.7 件/100 人年、活動性めまい 8.3 件/100 人年、咳嗽及び高血圧 6.9 件/100 人年、疲労、筋痙攣、頸部痛、変形性関節症、四肢痛 5.5 件/100 人年であった。

副作用の発現件数及び発現率（100 人年あたり）は、本剤 15 mg 群 145 件（84.6 件/100 人年）、プラセボ群 43 件（59.5 件/100 人年）であり、各群で 5 件/100 人年以上認められた副作用は、本剤 15 mg 群で口腔ヘルペス 5.3 件/100 人年、プラセボ群で尿路感染及び血中クレアチニン増加 5.5 件/100 人年であった。

重篤な有害事象の発現件数及び発現率（100 人年あたり）は、本剤 15 mg 群で 26 件（15.2 件/100 人年）、心房細動、心不全、肺炎各 2 件、僧帽弁閉鎖不全症、心筋虚血、複視、虚血性大腸炎、嘔吐、膀胱炎、眼帯状疱疹、サルモネラ症、足骨折、トロポニン T 増加、半月板変性、変形性関節症、粘液腫、前立腺癌、前立腺腺腫、頭痛、4 分の 1 盲、胸水、肺塞栓症、巨細胞性動脈炎各 1 件であった。プラセボ群で 18 件（24.9 件/100 人年）、中毒性結節性甲状腺腫、末梢性浮腫、アスペルギルス感染、肺炎、尿路感染、尿路性敗血症、創傷感染、血中アルカリホスファターゼ増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、低ナトリウム血症、椎間板突出、腰部脊柱管狭窄症、変形性関節症、脳アミロイド血管障害、脳脊髄瘻、血尿、皮膚潰瘍、動脈硬化症各 1 件であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現件数及び発現率（100 人年あたり）は、本剤 15 mg 群で 9 件（5.3 件/100 人年）、心房細動、下痢、疲労、肺炎、足骨折、変形性関節症、前立腺癌、びまん性脱毛症、巨細胞性動脈炎各 1 件であった。

死亡に至った有害事象は報告されなかった。

日本人部分集団

10 例（本剤 7.5 mg 群 3 例、本剤 15 mg 群 4 例、プラセボ群 3 例）が第 1 ピリオドで治験薬を 1 回以上投与し、第 2 ピリオドでも同じ治験薬を 1 回以上投与した。

曝露期間で調整した有害事象の発現件数（件数/100 人年）は、本剤 15 mg 群で 555.2 件/100 人年、プラセボ群で 253.0 件/100 人年であった。いずれかの群で 2 件以上認められた有害事象は、本剤 15 mg 群で四肢痛 3 件、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、肺炎、背部痛及び頭痛 各 2 件であった。

重篤な有害事象の曝露期間で調整した発現件数（件数/100 人年）は、本剤 15 mg 群で 60.4 件/100 人年であり、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曝露期間で調整した発現件数（件数/100 人年）は、プラセボ群で 23.0 件/100 人年であり、本剤 15 mg 群では認められなかった。

本剤（又はプラセボ）と関連ありの有害事象の曝露期間で調整した発現件数（件数/100 人年）は、本剤 15 mg 群で 96.6 件/100 人年であり、プラセボ群では認められなかった。

死亡に至った有害事象は認められなかった。

薬物動態

本剤 15 mg (1 日 1 回) を投与したときの投与後 24 時間までのウパダシチニブ血漿中濃度の平均値は、5.66-41.4 ng/mL の範囲であった。本試験で得られた本剤 15 mg 1 日 1 回投与時の血漿中濃度は、以前に他の適応症で特徴づけられたウパダシチニブの薬物動態と一致していた。

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

＜アトピー性皮膚炎＞

⑬ M16-045 (Measure Up 1) 試験：国際共同第Ⅲ相試験^{51)、52)、53)、54)}

試験概要

目 的	中等症から重症の青少年及び成人アトピー性皮膚炎患者を対象に一定用量の本剤を単独投与したときの有効性及び安全性の評価
試験デザイン	国際共同（本邦を含む 24 カ国）、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対 象	副腎皮質ステロイド外用薬若しくはカルシニューリン阻害外用薬で効果不十分であった、アトピー性皮膚炎に対する全身療法歴を有する、又は外用療法が医学的に推奨できない中等症から重症の青少年及び成人アトピー性皮膚炎患者
主な選択基準	以下の基準を満たす 12 歳以上 75 歳以下の患者 - 慢性アトピー性皮膚炎の診断（Hanifin & Rajka の基準に基づく）を受けてから 3 年以上経過した患者 - スクリーニング及びベースライン来院時に EASI スコア 16 以上の患者 - スクリーニング及びベースライン来院時に vIGA-AD スコア 3 以上の患者 - スクリーニング及びベースライン来院時にアトピー病変の体表面積 10%以上の患者 - スクリーニング及びベースライン来院時に毎日の最悪のかゆみ NRS のベースライン時の週平均値 4 以上の患者 - ベースライン来院前の少なくとも 7 日間、外用エモリエント（保湿剤）を 1 日 2 回使用している患者 - 副腎皮質ステロイド外用薬若しくはカルシニューリン阻害外用薬で効果不十分な患者 - アトピー性皮膚炎に対する全身療法歴を有する、又は外用療法が医学的に推奨できない患者
試験方法	本試験は、二重盲検投与期では、プラセボ群、本剤 15 mg 群及び 30 mg 群（いずれも 1 日 1 回投与）にそれぞれ 1 : 1 : 1 の割合で無作為割付し、16 週間投与した。被験者 810 例の主試験への登録が完了した後は、青少年患者のみを引き続き同一デザインの追加試験（青少年サブスタディ）に登録し、試験全体（主試験+青少年サブスタディ）で青少年被験者を 180 例登録することとした。 主試験では、ベースライン疾患重症度（中等症 [vIGA-AD スコア 3]、重症 [vIGA-AD スコア 4]）、地理的地域（米国・プエルトリコ・カナダ、日本、中国、その他）、及び年齢（青少年 [12～17 歳]、成人 [18～75 歳]）を層別因子とした。青少年サブスタディでは、ベースライン疾患重症度（中等症 [vIGA-AD スコア 3]、重症 [vIGA-AD スコア 4]）及び地理的地域（米国・プエルトリコ・カナダ、その他）を層別因子とした。 投与 16 週時に盲検継続投与期へ移行し、二重盲検投与期でプラセボ群に割付られた被験者を本剤 15 mg 群又は 30 mg 群（いずれも 1 日 1 回投与）に 1:1 の割合で再度無作為割付し、投与 260 週時まで投与することとした。二重盲検投与期で本剤 15 mg 群又は 30 mg 群に割付られた被験者は、同じ用量で投与 260 週時まで継続投与することとした。投与 4 週時以降、医学的に必要であると判断された場合は、アトピー性皮膚炎に対するレスキュー治療を実施することを可とした。
有効性の 主要評価項目	- 投与 16 週時における EASI 75 達成率 - 投与 16 週時における vIGA-AD 0/1 達成かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善（低下）した被験者の割合
有効性の 副次的評価項目	- 投与 16 週時における最悪のかゆみ NRS 4 以上改善達成率¹ - 投与 16 週時における EASI 90 達成率 - 投与 16 週時における最悪のかゆみ NRS のベースラインからの変化率 - 投与 16 週時における EASI スコアのベースラインからの変化率 - 投与 2 週時における EASI 75 達成率 - 投与 1 週時における最悪のかゆみ NRS 4 以上改善達成率¹ - 投与 4 週時における最悪のかゆみ NRS 4 以上改善達成率¹ - 投与 16 週時における POEM スコア 4 以上改善達成率² - 投与 16 週時における DLQI スコア 4 以上改善達成率³ - 投与 2 日目における最悪のかゆみ NRS 4 以上改善達成率¹ （本剤 30 mg vs. プラセボ） - 投与 3 日目における最悪のかゆみ NRS 4 以上改善達成率¹

	(本剤 15 mg vs. プラセボ) ・二重盲検投与期に EASI スコアの臨床的に意義のある悪化を特徴とする再燃⁴が認められた被験者の割合 ・投与 16 週時における SCORAD スコアのベースラインからの変化率 ・投与 16 週時における HADS-A 8 未満及び HADS-D 8 未満達成率⁵ ・投与 16 週時における Aderm-IS の睡眠ドメインスコア 12 (MCID) 以上改善達成率⁶ ・投与 16 週時における Aderm-SS の皮膚の痛みスコア 4 (MCID) 以上改善達成率⁷ ・投与 16 週時における Aderm-SS TSS-7 28 (MCID) 以上改善達成率⁸ ・投与 16 週時における Aderm-IS 精神状態ドメインスコア 11 (MCID) 以上改善達成率⁹ ・投与 16 週時における Aderm-IS の日常活動ドメインスコア 14 (MCID) 以上改善達成率¹⁰ ・投与 16 週時における EASI 100 達成率 ・投与 16 週時における DLQI スコア 0/1 達成率¹¹ 1 最悪のかゆみ NRS がベースラインで 4 以上であった被験者における割合 2 ベースライン時の POEM スコアが 4 以上であった被験者における割合 3 ベースライン時の DLQI スコアが 4 以上であり、かつスクリーニング時に 16 歳以上であった被験者の割合 4 定義：ベースライン時の EASI スコアが 65.4 以下であった被験者における EASI スコアのベースラインからの 6.6 以上の上昇 5 ベースライン時の HADS-A が 8 以上又は HADS-D が 8 以上であった被験者における達成率 6 ベースライン時の Aderm-IS の睡眠ドメインスコアが 12 以上であった被験者における達成率 7 ベースライン時の Aderm-SS の皮膚の痛みスコアが 4 以上であった被験者における達成率 8 ベースライン時の Aderm-SS TSS-7 が 28 以上であった被験者における達成率。Aderm-SS TSS-7 の定義は、Aderm-SS の項目 1～7 の回答の代数和とする 9 ベースライン時の Aderm-IS の精神状態ドメインスコアが 11 以上であった被験者における達成率 10 ベースライン時の Aderm-IS の日常活動ドメインスコアが 14 以上であった被験者における達成率 11 ベースライン時の DLQI スコアが 1 を超えており、かつスクリーニング時に 16 歳以上であった被験者における達成率
その他の評価項目	・最悪のかゆみ NRS 0/1 達成率* *：ベースライン時の最悪のかゆみ NRS が 1 を超えていた被験者における達成率
統計手法	<u>解析対象集団</u> ・ITT は試験全体のすべての無作為割付された被験者から構成された。ITT_M は主試験のすべての無作為割付された被験者から構成された。二重盲検投与期においてプラセボに無作為割付化され、盲検継続投与期に参加しない被験者は、盲検継続投与期の解析から除外された。 ・治験実施計画書に適合した集団 (per protocol set : PPS) について、PP_M は、治験実施計画書からの重大な逸脱があった被験者を除外するために設定した。PPS から除外すべき被験者は、データベース固定及び盲検解除の前に最終化した。 ・全本剤投与集団 (ALL_UPA) は、本剤投与を本試験全体で 1 回以上受けたすべての被験者から構成された。ALL_UPA_M は、本剤投与を主試験で 1 回以上受けたすべての被験者から構成された。 ・青少年のデータのみを抽出した青少年部分集団を解析対象として部分集団解析を行った。 ・日本人のデータのみを抽出した日本人部分集団を解析対象として部分集団解析を行った。また、日本人部分集団は、症例報告書に入力された治験実施医療機関が所在する国に基づいて設定した。 <u>欠測値の取り扱い</u> 二重盲検投与期のレスキュー時点以降の欠測値及び来院では、カテゴリー変数は NRI 法、連続変数は MMRM を用いた。なお、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) による来院中止・延期を考慮し、主要評価項目ではノンレスポnderインピュテーション (NRI)-C* 法を用いた。一方、感度分析として、COVID-19 を考慮しない NRI-NC**法を用いた解析も実施した。 投与中の被験者における長期 (二重盲検投与期と盲検継続投与期を通じた) 有効性の評価は、OC 法により各来院ごとに要約した。欠測値の補完は行わず、治験薬中止前のすべての評価を使用した。 *：NRI-C 解析では、事前に規定した来院日に欠測値 (評価未実施、又は治験の早期中止による欠測値) がある被験者をノンレスポnderに分類した。レスキュー治療開始時点以降のすべての評価では NRI-C 法を用いず、被験者をノンレスポnderとみなし、MI 法による補完を行わないこととした。

	※：NRI-NC 解析では、COVID-19 又は COVID-19 世界的流行に関連した物流制限による欠測値はノンレスポnderとみなした。それ以外は、NRI-C 法と同様の方法とした。二重盲検投与期にアトピー性皮膚炎が再燃した被験者の割合は、eventdriven の評価であるため、NRI-C 法及び NRI-NC 法のいずれも適用しなかった。ベースラインが欠測したことにより、ベースラインからの変化率（%）及び変化量を算出できない被験者は、NRI-C 法及び NRI-NC 法のいずれでも、治験薬投与後のすべての来院時点でノンレスポnderとみなした。 <u>主解析</u> 主試験の有効性解析は、主試験の ITT 集団を対象とした。主試験の治験実施計画書に適合した集団（PP_M）は、有効性の主要評価項目の解析に使用した。被験者は無作為割付された投与群に従って解析した。 二重盲検投与期では、カテゴリー変数は、vIGA-AD カテゴリー及び年齢カテゴリー（主試験の青少年と成人）で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いた。連続変数は、MMRM を用いた。Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて、有意水準を両側 0.05 で各本剤群とプラセボ群との間で主要評価項目を比較した。NRI-C 法を主要な解析方法とし、NRI-NC 法、MI 法及び tipping point analysis を欠測値処理のための感度分析方法とした。 有効性の主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析では、事前に規定したグラフィカルアプローチによる多重検定法を用いて、全体の第 I 種の過誤率を両側 0.05 に制御した。
安全性評価項目	有害事象、身体検査、臨床検査、心電図及びバイタルサイン

【結 果】

初回承認時（52 週時）

二重盲検投与期では、青少年 124 例を含む 847 例（本剤 15 mg 群 281 例、30 mg 群 285 例、プラセボ群 281 例）が無作為割付され、すべての被験者が治験薬の投与を受けた。治験薬の投与を中止した被験者は 61 例（15 mg 群 8 例、30 mg 群 15 例、プラセボ群 38 例）であり、主な中止理由は同意撤回であった。COVID-19 により治験薬の投与を中止した被験者は認められなかった。

日本人部分集団では、45 例（15 mg 群 15 例、30 mg 群 16 例、プラセボ群 14 例）が無作為割付され、すべての被験者が治験薬の投与を受けた。治験薬の投与を中止した被験者は 8 例（15 mg 群 0 例、30 mg 群 2 例、プラセボ群 6 例）であり、主な理由は同意撤回であった。

有 効 性

<主要評価項目>

本剤 15 mg および 30 mg を 1 日 1 回経口投与したとき、投与 16 週時における EASI 75 達成率、vIGA-AD 0/1 達成かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善（低下）した被験者の割合は、本剤 15 mg 群、30 mg 群でプラセボ群に対し統計学的に有意に高かった。

主要評価項目（ITT_M 集団）

	評価例数	達成率（95%CI）	プラセボ群との差	
			調整済の差（95%CI）	P 値
投与 16 週時における EASI 75 達成率				
プラセボ	281	16.3%（12.0, 20.7）	—	—
本剤 15 mg	281	69.6%（64.2, 75.0）	53.3（46.4, 60.2）	<0.001
本剤 30 mg	285	79.7%（75.0, 84.4）	63.4（57.1, 69.8）	<0.001
投与 16 週時における vIGA-AD 0/1 達成かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善（低下）した被験者の割合				
プラセボ	281	8.4%（5.2, 11.7）	—	—
本剤 15 mg	281	48.1%（42.3, 54.0）	39.8（33.2, 46.4）	<0.001
本剤 30 mg	285	62.0%（56.4, 67.7）	53.6（47.2, 60.0）	<0.001

達成率は COVID-19 による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポnder補完法を用いて算出した。達成例数は達成率から算出した。vIGA-AD カテゴリー及び年齢カテゴリー（主試験の青少年と成人）で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した。

＜副次的評価項目＞

各副次評価項目においても、本剤 15 mg 群及び 30 mg 群でプラセボ群に対する臨床的に重要かつ、統計学的に有意に高い有効性が認められた。

副次的評価項目（ITT_M 集団）

	評価例数	達成率・変化率・割合 (95%CI)	プラセボ群との差	
			調整済の差 (95%CI)	P 値
投与 16 週時における最悪のかゆみ NRS 4 以上改善達成率				
プラセボ	272	11.8% (7.9, 15.6)	—	—
本剤 15 mg	274	52.2% (46.3, 58.1)	40.5 (33.5, 47.5)	<0.001
本剤 30 mg	280	60.0% (54.3, 65.7)	48.2 (41.3, 55.0)	<0.001
投与 16 週時における EASI 90 達成率				
プラセボ	281	8.1% (4.9, 11.3)	—	—
本剤 15 mg	281	53.1% (47.2, 58.9)	45.1 (38.6, 51.7)	<0.001
本剤 30 mg	285	65.8% (60.2, 71.3)	57.8 (51.5, 64.1)	<0.001
投与 16 週時における最悪のかゆみ NRS のベースラインからの変化率 [最小二乗平均]				
プラセボ	123	-26.06% (-36.66, -15.46)	—	—
本剤 15 mg	225	-62.79% (-71.60, -53.99)	-36.74 (-49.66, -23.81)	<0.001
本剤 30 mg	236	-72.04% (-80.69, -63.39)	-45.98 (-58.82, -33.15)	<0.001
投与 16 週時における EASI のスコアのベースラインからの変化率 [最小二乗平均]				
プラセボ	128	-40.71% (-45.18, -36.23)	—	—
本剤 15 mg	244	-80.24% (-83.99, -76.49)	-39.53 (-44.91, -34.15)	<0.001
本剤 30 mg	259	-87.74% (-91.42, -84.06)	-47.03 (-52.37, -41.70)	<0.001
投与 2 週時における EASI 75 達成率				
プラセボ	281	3.6% (1.4, 5.7)	—	—
本剤 15 mg	281	38.1% (32.4, 43.8)	34.5 (28.6, 40.5)	<0.001
本剤 30 mg	285	47.4% (41.6, 53.2)	43.9 (37.7, 50.0)	<0.001
投与 1 週時における最悪のかゆみ NRS 4 以上改善達成率				
プラセボ	272	0.4% (0.0, 1.1)	—	—
本剤 15 mg	274	15.0% (10.7, 19.2)	14.6 (10.3, 18.8)	<0.001
本剤 30 mg	280	19.6% (15.0, 24.3)	19.2 (14.6, 23.9)	<0.001
投与 4 週時における最悪のかゆみ NRS 4 以上改善達成率				
プラセボ	272	4.4% (2.0, 6.9)	—	—
本剤 15 mg	274	51.5% (45.5, 57.4)	47.1 (40.7, 53.4)	<0.001
本剤 30 mg	280	66.8% (61.3, 72.3)	62.3 (56.3, 68.3)	<0.001
投与 16 週時における POEM スコア 4 以上改善達成率				
プラセボ	276	22.8% (17.8, 27.8)	—	—
本剤 15 mg	278	75.0% (69.9, 80.1)	52.3 (45.2, 59.4)	<0.001
本剤 30 mg	280	81.4% (76.9, 86.0)	58.6 (51.9, 65.3)	<0.001
投与 16 週時における DLQI スコア 4 以上改善達成率				
プラセボ	250	29.0% (23.3, 34.7)	—	—
本剤 15 mg	254	75.4% (70.1, 80.8)	46.7 (39.0, 54.4)	<0.001
本剤 30 mg	256	82.0% (77.3, 86.7)	53.2 (45.9, 60.5)	<0.001
投与 2 日時における最悪のかゆみ NRS 4 以上改善達成率				
プラセボ	270	3.7% (1.5, 6.0)	—	—
本剤 30 mg	279	11.8% (8.0, 15.6)	8.1 (3.8, 12.5)	<0.001

	評価例数	達成率・変化率・割合 (95%CI)	プラセボ群との差	
			調整済の差 (95%CI)	P 値
投与 3 日時における最悪のかゆみ NRS 4 以上改善達成率				
プラセボ	270	3.3% (1.2, 5.5)	—	—
本剤 15 mg	275	16.4% (12.0, 20.7)	13.0 (8.1, 17.8)	<0.001
二重盲検投与期に EASI スコアの臨床的に意義のある悪化を特徴とする再燃が認められた被験者の割合				
プラセボ	274	25.2% (20.0, 30.3)	—	—
本剤 15 mg	279	1.1% (0.0, 2.3)	-24.1 (-29.3, -18.9)	<0.001
本剤 30 mg	285	0%	-25.2 (-30.3, -20.1)	<0.001
投与 16 週時における SCORAD スコアのベースラインからの変化率 [最小二乗平均]				
プラセボ	125	-32.68% (-37.26, -28.11)	—	—
本剤 15 mg	239	-65.71% (-69.20, -62.23)	-33.03 (-38.44, -27.61)	<0.001
本剤 30 mg	253	-73.07% (-76.47, -69.68)	-40.39 (-45.75, -35.03)	<0.001
投与 16 週時における HADS-A 8 未満及び HADS-D 8 未満達成率				
プラセボ	126	14.3% (8.2, 20.4)	—	—
本剤 15 mg	145	45.5% (37.4, 53.6)	31.5 (21.4, 41.6)	<0.001
本剤 30 mg	144	49.2% (41.0, 57.4)	34.9 (24.8, 45.1)	<0.001
投与 16 週時における Aderm-IS 睡眠ドメインスコア 12 (MCID) 以上改善達成率				
プラセボ	220	13.2% (8.7, 17.7)	—	—
本剤 15 mg	218	55.0% (48.4, 61.6)	41.8 (33.9, 49.7)	<0.001
本剤 30 mg	218	66.1% (59.8, 72.3)	52.9 (45.2, 60.6)	<0.001
投与 16 週時における Aderm-SS 皮膚の痛みスコア 4 (MCID) 以上改善達成率				
プラセボ	233	15.0% (10.4, 19.6)	—	—
本剤 15 mg	237	53.6% (47.2, 59.9)	38.7 (30.9, 46.5)	<0.001
本剤 30 mg	249	63.5% (57.5, 69.4)	48.6 (41.0, 56.1)	<0.001
投与 16 週時における Aderm-SS TSS-7 28 (MCID) 以上改善達成率				
プラセボ	226	15.0% (10.4, 19.7)	—	—
本剤 15 mg	233	53.6% (47.2, 60.1)	38.3 (30.4, 46.2)	<0.001
本剤 30 mg	246	67.9% (62.1, 73.7)	52.9 (45.4, 60.3)	<0.001
投与 16 週時における Aderm-IS 精神状態ドメインスコア 11 (MCID) 以上改善達成率				
プラセボ	212	19.8% (14.4, 25.2)	—	—
本剤 15 mg	227	62.6% (56.3, 68.9)	42.7 (34.4, 50.9)	<0.001
本剤 30 mg	226	72.6% (66.7, 78.4)	52.5 (44.7, 60.4)	<0.001
投与 16 週時における Aderm-IS 日常活動ドメインスコア 14 (MCID) 以上改善達成率				
プラセボ	197	20.3% (14.7, 25.9)	—	—
本剤 15 mg	203	65.0% (58.5, 71.6)	44.7 (36.2, 53.2)	<0.001
本剤 30 mg	205	73.2% (67.1, 79.2)	53.1 (44.9, 61.3)	<0.001
投与 16 週時における EASI 100 達成率				
プラセボ	281	1.8% (0.2, 3.3)	—	—
本剤 15 mg	281	16.7% (12.4, 21.1)	15.0 (10.4, 19.6)	<0.001
本剤 30 mg	285	27.0% (21.9, 32.2)	25.3 (20.0, 30.6)	<0.001
投与 16 週時における DLQI スコア 0/1 達成率				
プラセボ	252	4.4% (1.9, 7.0)	—	—
本剤 15 mg	258	30.3% (24.7, 35.9)	25.9 (19.7, 32.1)	<0.001
本剤 30 mg	261	41.5% (35.5, 47.4)	37.3 (30.8, 43.8)	<0.001

達成率は COVID-19 による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポonder補完法を用いて算出した。
達成例数は達成率から算出した。達成率は vIGA-AD カテゴリー及び年齢カテゴリー（主試験の青少年と成人）で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した。連続変数は MMRM を用いて解析した。

<その他の評価項目>

投与 16 週時における最悪のかゆみ NRS 0/1 達成率は、本剤 15 mg 群及び 30 mg 群でプラセボ群に対する臨床的に重要かつ、統計学的有意差が認められた。

投与 16 週時における最悪のかゆみ NRS 0/1 達成率 (ITT 集団)

	評価例数	達成率 (95%CI)	プラセボ群との差	
			調整済の差 (95%CI)	P 値
プラセボ	275	5.5 (2.8, 8.1)	—	—
本剤 15 mg	279	36.6 (30.9, 42.2)	31.1 (24.9, 37.4)	<0.001
本剤 30 mg	282	47.5 (41.7, 53.3)	42.1 (35.7, 48.5)	<0.001

達成率は COVID-19 による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポonder補完法を用いて算出した。達成例数は達成率から算出した。vIGA-AD カテゴリー及び年齢カテゴリー（主試験の青少年と成人）で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した。

青少年集団解析

	評価例数	達成率（95%CI）	プラセボ群との差	
			調整済の差（95%CI）	P 値
投与 16 週時における EASI 75 達成率				
プラセボ	40	8.3%（0.0, 17.2）	—	—
本剤 15 mg	42	71.4%（57.8, 85.1）	63.1（46.8, 79.4）	<0.001
本剤 30 mg	42	83.3%（72.1, 94.6）	75.0（60.6, 89.4）	<0.001
投与 16 週時における vIGA-AD 0/1 達成かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善（低下）した被験者の割合				
プラセボ	40	7.5%（0.0, 15.7）	—	—
本剤 15 mg	42	38.1%（23.4, 52.8）	30.6（13.8, 47.4）	<0.001
本剤 30 mg	42	69.0%（55.1, 83.0）	61.5（45.4, 77.7）	<0.001
投与 16 週時における最悪のかゆみ NRS 4 以上改善達成率				
プラセボ	39	15.4%（4.1, 26.7）	—	—
本剤 15 mg	40	45.0%（29.6, 60.4）	29.6（10.5, 48.7）	0.002
本剤 30 mg	42	54.8%（39.7, 69.8）	39.4（20.5, 58.2）	<0.001

達成率は COVID-19 による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポonder補完法を用いて算出した。達成例数は達成率から算出した。達成率は vIGA-AD カテゴリー及び年齢カテゴリー（主試験の青少年と成人）で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した。

日本人集団解析

	評価例数	達成率（95％CI）	プラセボ群との差	
			調整済の差（95％CI）	P 値
投与 16 週時における EASI 75 達成率				
プラセボ	14	7.1％（0.0, 20.6）	—	—
本剤 15 mg	15	73.3％（51.0, 95.7）	66.5（40.8, 92.2）	<0.001
本剤 30 mg	16	56.3％（31.9, 80.6）	49.0（22.2, 75.8）	<0.001
投与 16 週時における vIGA-AD 0/1 達成かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善（低下）した被験者の割合				
プラセボ	14	0％	—	—
本剤 15 mg	15	33.3％（9.5, 57.2）	34.6（16.0, 53.1）	<0.001
本剤 30 mg	16	50.0％（25.5, 74.5）	49.9（25.6, 74.2）	<0.001
投与 16 週時における最悪のかゆみ NRS 4 以上改善達成率				
プラセボ	14	0％	—	—
本剤 15 mg	15	33.3％（9.5, 57.2）	34.6（16.0, 53.1）	<0.001
本剤 30 mg	16	50.0％（25.5, 74.5）	49.7（30.6, 68.8）	<0.001

達成率は COVID-19 による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポonder補完法を用いて算出した。達成例数は達成率から算出した。達成率は vIGA-AD カテゴリー及び年齢カテゴリー（主試験の青少年と成人）で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した。

投与 24 週時及び 52 週時の主な評価項目について下表に示す。

主な評価項目の長期継続投与期間における推移（OC）

投与群	投与 24 週時	投与 52 週時
EASI 75 達成率		
本剤 15 mg	82.9%	82.0%
本剤 30 mg	85.2%	84.9%
プラセボ→本剤 15 mg	81.3%	82.4%
プラセボ→本剤 30 mg	90.7%	91.0%
EASI 90 達成率		
本剤 15 mg	62.9%	62.7%
本剤 30 mg	70.4%	73.3%
プラセボ→本剤 15 mg	63.4%	62.7%
プラセボ→本剤 30 mg	77.1%	79.3%
EASI 100 達成率		
本剤 15 mg	22.9%	27.9%
本剤 30 mg	33.3%	35.8%
プラセボ→本剤 15 mg	25.0%	29.4%
プラセボ→本剤 30 mg	39.0%	44.1%
vIGA-AD 0/1 達成かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善（低下）した被験者の割合		
本剤 15 mg	49.0%	59.2%
本剤 30 mg	67.9%	62.5%
プラセボ→本剤 15 mg	59.8%	61.8%
プラセボ→本剤 30 mg	73.7%	74.8%
最悪のかゆみ NRS 4 以上改善達成率		
本剤 15 mg	66.0%	67.3%
本剤 30 mg	74.1%	67.7%
プラセボ→本剤 15 mg	71.0%	60.0%
プラセボ→本剤 30 mg	83.2%	72.2%
DLQI スコア 4 以上改善達成率		
本剤 15 mg	90.0%	87.9%
本剤 30 mg	91.0%	94.2%
プラセボ→本剤 15 mg	91.8%	89.1%
プラセボ→本剤 30 mg	97.2%	91.1%

青少年解析集団の主な評価項目の長期継続投与期間における推移（OC）

投与群	投与 24 週時	投与 52 週時
EASI 75 達成率		
本剤 15 mg	88.9%	87.9%
本剤 30 mg	87.2%	89.2%
プラセボ→本剤 15 mg	70.6%	71.4%
プラセボ→本剤 30 mg	82.4%	84.6%
EASI 90 達成率		
本剤 15 mg	61.1%	69.7%
本剤 30 mg	74.4%	78.4%
プラセボ→本剤 15 mg	58.8%	64.3%
プラセボ→本剤 30 mg	64.7%	84.6%

投与群	投与 24 週時	投与 52 週時
EASI 100 達成率		
本剤 15 mg	16.7%	33.3%
本剤 30 mg	38.5%	45.9%
プラセボ→本剤 15 mg	17.6%	21.4%
プラセボ→本剤 30 mg	29.4%	46.2%
vIGA-AD 0/1 達成かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善（低下）した被験者の割合		
本剤 15 mg	41.7%	60.6%
本剤 30 mg	76.9%	75.7%
プラセボ→本剤 15 mg	58.8%	57.1%
プラセボ→本剤 30 mg	64.7%	69.2%
最悪のかゆみ NRS 4 以上改善達成率		
本剤 15 mg	60.0%	59.4%
本剤 30 mg	76.9%	73.7%
プラセボ→本剤 15 mg	52.9%	64.3%
プラセボ→本剤 30 mg	93.3%	61.5%
DLQI スコア 4 以上改善達成率		
本剤 15 mg	84.2%	93.3%
本剤 30 mg	84.2%	94.7%
プラセボ→本剤 15 mg	83.3%	83.3%
プラセボ→本剤 30 mg	100%	100%

安 全 性

<投与 16 週時まで>

無作為割付された 847 例（本剤 15 mg 群 281 例、30 mg 群 285 例、プラセボ群 281 例）が 1 回以上投与を受けた（安全性解析対象集団）。投与 16 週時までの有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況を下表に示す。発現頻度が 5% 以上であった副作用は、本剤 15 mg 群ではさ瘡 5.3%（15 例）、30 mg 群ではさ瘡 12.6%（36 例）であった。

投与 16 週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	プラセボ群	本剤 15 mg 群	本剤 30 mg 群
有害事象	59.1% (166/281)	62.6% (176/281)	73.3% (209/285)
副作用	19.6% (55/281)	30.6% (86/281)	43.2% (123/285)
重篤な有害事象	2.8% (8/281)	2.1% (6/281)	2.8% (8/285)
投与中止に至った有害事象	4.3% (12/281)	1.4% (4/281)	3.9% (11/285)

発現割合が 5% 以上であった有害事象は、15 mg 群では、上気道感染 8.9%（25 例）、上咽頭炎 7.8%（22 例）、さ瘡 6.8%（19 例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 5.7%（16 例）、頭痛 5.0%（14 例）、30 mg 群では、さ瘡 17.2%（49 例）、上気道感染 13.3%（38 例）、上咽頭炎 11.6%（33 例）、頭痛 6.7%（19 例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 5.6%（16 例）、プラセボ群ではアトピー性皮膚炎 9.3%（26 例）、上気道感染 7.1%（20 例）、上咽頭炎 5.7%（16 例）であった。重篤な有害事象は、15 mg では 6 例（胸痛、食物アレルギー、過敏症、虫垂炎、膿痂疹、軟骨損傷各 1 例）、30 mg 群では 8 例（アナフィラキシー反応、咽頭膿瘍、ブドウ球菌性肺炎、足骨折、胃癌、浸潤性乳管癌、喘息、接触皮膚炎各 1 例）、プラセボ群では 8 例（アトピー性皮膚炎 3 例、リンパ節症、アナフィラキシーショック、腱断裂、アレルギー性鼻炎、全身性剥脱性皮膚炎各 1 例）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤 15 mg 群では 4 例 6 件（注意力障害、浮動性めまい、頭痛、眼感染、さ瘡、アトピー性皮膚炎各 1 件）、30 mg 群では 11 例 14 件（好中球減少症、鼓腸、顔面浮腫、びくびく感、咽頭膿瘍、ヘモグロビン減少、食欲減退、胃癌、浸潤性乳管癌、頭痛、さ瘡、アトピー性皮膚炎、紅斑、類乾癬各 1 件）、プラセボ群では 12 例（アトピー性皮膚炎 5 件、薬

物過敏症 2 件、胃腸炎、片頭痛、不安、全身性剥脱性皮膚炎、紅斑各 1 件）であった。いずれの投与群でも死亡に至った有害事象はなかった。

青少年被験者集団では、無作為割付された 124 例（本剤 15 mg 群 42 例、30 mg 群 42 例、プラセボ群 40 例）が 1 回以上投与を受けた（安全性解析対象集団）。

青少年被験者集団での有害事象は、本剤 15 mg 群 61.9%（26/42 例）、30 mg 群 81.0%（34/42 例）及びプラセボ群 45.0%（18/40 例）であった。発現割合が 5%以上であった有害事象は、15 mg 群ではざ瘡 14.3%（6 例）、上気道感染 11.9%（5 例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 9.5%（4 例）、上咽頭炎 7.1%（3 例）、30 mg 群ではざ瘡 21.4%（9 例）、上気道感染 16.7%（7 例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、上咽頭炎各 11.9%（5 例）、頭痛、好中球減少症、耳感染、インフルエンザ各 7.1%（3 例）、プラセボ群では上気道感染 7.5%（3 例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、頭痛、皮膚細菌感染、アトピー性皮膚炎各 5.0%（2 例）であった。重篤な有害事象は、本剤 15 mg 群 1 例（膿疱疹）、30 mg 群 0 例、プラセボ群 1 例（アトピー性皮膚炎）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、本剤 15 mg 群 0 例、30 mg 群 0 例、プラセボ群 1 例（薬剤過敏症）であった。いずれの投与群でも死亡に至った有害事象の報告はなかった。

日本人被験者集団では、無作為割付された 45 例（本剤 15 mg 群 15 例、30 mg 群 16 例、プラセボ群 14 例）が 1 回以上投与を受けた（安全性解析対象集団）。

日本人被験者集団での有害事象は、本剤 15 mg 群 66.7%（10/15 例）、30 mg 群 75.0%（12/16 例）及びプラセボ群 64.3%（9/14 例）であった。3 例以上に発現した有害事象は、15 mg 群では上咽頭炎 20.0%（3 例）、30 mg 群では上咽頭炎 43.8%（7 例）、ざ瘡 25.0%（4 例）、プラセボ群ではアトピー性皮膚炎 42.9%（6 例）であった。重篤な有害事象は、15 mg 群 0 例、30 mg 群 1 例（接触皮膚炎）及びプラセボ群 1 例（アトピー性皮膚炎）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、15 mg 群 0 例、30 mg 群 1 例（顔面浮腫、紅斑各 1 例）及びプラセボ群 4 例（アトピー性皮膚炎 3 例、紅斑 1 例）であった。いずれの投与群でも死亡に至った有害事象の報告はなかった。

＜投与 52 週時データカットオフ時点まで＞

投与 52 週時データカットオフ時点までの有害事象の発現割合は、本剤 15 mg 群 75.8%（304/401 例）、30 mg 群 84.3%（344/408 例）であった。発現割合が 5%以上であった有害事象は、15 mg 群では上気道感染 13.2%（53 例）、上咽頭炎 12.5%（50 例）、ざ瘡及びアトピー性皮膚炎が各 10.2%（41 例）、頭痛 5.7%（23 例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 5.5%（22 例）、30 mg 群でざ瘡 24.3%（99 例）、上気道感染 13.5%（55 例）、上咽頭炎 12.0%（49 例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 10.8%（44 例）、アトピー性皮膚炎及び口腔ヘルペスが各 6.1%（25 例）、頭痛及び帯状疱疹が各 5.9%（24 例）、尿路感染 5.1%（21 例）であった。重篤な有害事象は、15 mg 群では 26 例 32 件、30 mg 群では 34 例 50 件であり、いずれかの投与群で 2 件以上に認められた重篤な有害事象は、15 mg 群では虫垂炎及び躁病各 2 件、30 mg 群では肺炎 3 件、コロナウイルス感染、ヘルペス性状湿疹、単純ヘルペス及び腎盂腎炎各 2 件であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、15 mg 群では 18 例 22 件、30 mg 群では 29 例 39 件であり、いずれかの投与群で 2 件以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、15 mg 群ではアトピー性皮膚炎 4 件、30 mg 群では好中球減少症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及びざ瘡各 2 件であった。

死亡に至った有害事象は、本剤 15 mg 群では認められなかったが、30 mg 群で心筋梗塞が 1 例でみられた。本剤投与開始の 399 日後、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）を発症後、心筋梗塞を発現し、死亡した。本被験者は、糖尿病、高血圧、高コレステロール及び肥満を含め複数の心疾患リスク因子を有していた。治験責任（担当）医師は、本事象の治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

青少年被験者集団での有害事象は、本剤 15 mg 群 68.3%（41/60 例）、30 mg 群 83.3%（50/60 例）であった。発現割合が 5%以上であった有害事象は、15 mg 群では上気道感染 16.7%（10 例）、咳 13.3%（嗽 8 例）、上咽頭炎、ざ瘡及びアトピー性皮膚炎各 10.0%（6 例）、発熱、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、頭痛及び蕁麻疹各 8.3%（5 例）、膿疱疹 6.7%（4 例）、湿疹 5.0%（3 例）、30 mg 群ではざ瘡 35.0%（21 例）、上気道感染 20.0%（12 例）、血中クレアチ

ンホスホキナーゼ増加 15.0% (9 例)、下痢及び上咽頭炎各 8.3% (5 例)、体重増加及び頭痛各 6.7% (4 例)、好中球減少症、嘔吐、結膜炎、耳感染、単純ヘルペス、膿疱疹、インフルエンザ、尿路感染及び接触皮膚炎各 5.0% (3 例)であった。重篤な有害事象は、15 mg 群 3 例 3 件 (膿疱疹、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び自殺念慮各 1 件)、30 mg 群 3 例 4 件 (骨髄炎、肺炎、腎盂腎炎及びブドウ球菌性敗血症各 1 件)であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、15 mg 群 3 例 (1 例に咽頭扁桃炎及び発熱各 1 件、アトピー性皮膚炎及びうつ病各 1 例)、30 mg 群 3 例 (1 例に心雑音、骨髄炎、敗血症及びブドウ球菌性敗血症各 1 件、肺炎及びび瘡各 1 例)であった。いずれの投与群でも死亡に至った有害事象の報告はなかった。

日本人被験者集団の有害事象は、本剤 15 mg 群 95.0% (19/20 例)、30 mg 群 94.7% (18/19 例)であった。3 例以上に発現した有害事象は、15 mg 群ではアトピー性皮膚炎 55.0% (11 例)、上咽頭炎 30.0% (6 例)、帯状疱疹 15.0% (3 例)、30 mg 群ではアトピー性皮膚炎 31.6% (6 例)、上咽頭炎 36.8% (7 例)、ざ瘡 26.3% (5 例)、カポジ水痘様発疹及び毛包炎各 21.1% (4 例)、単純ヘルペス及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加各 15.8% (3 例)であった。重篤な有害事象は、15 mg 群 2 例 3 件 (網膜剥離、乳癌、結腸癌各 1 件)、30 mg 群では接触皮膚炎 1 例であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、15 mg 群 3 例 4 件 (乳癌、睡眠障害、アトピー性皮膚炎、そう痒症各 1 件)、30 mg 群 3 例 4 件 (顔面浮腫、肝機能異常、アトピー性皮膚炎、紅斑各 1 件)であった。いずれの投与群でも死亡に至った有害事象の報告はなかった。

【結 果】

青少年における用法及び用量追加承認時 (76 週時)

青少年被験者集団を対象とした長期投与での中間解析は、全青少年被験者の本剤曝露期間が 1 年以上となるよう、主試験及び青少年サブ試験の全青少年被験者が投与 76 週時の来院を完了したか、中止した後に実施された。

二重盲検投与期では、179 例の青少年被験者 (本剤 15 mg 群 63 例、30 mg 群 58 例、プラセボ群 58 例)が無作為割付され、すべての被験者が二重盲検投与期に治験薬の投与を受けた。175 例 (本剤 15 mg/15 mg 群 63 例、30 mg/30 mg 群 58 例、プラセボ/本剤 15 mg 群 28 例、プラセボ/本剤 30 mg 群 26 例)が盲検継続投与期に移行し、すべての被験者が盲検継続投与期に治験薬の投与を受けた。

投与 76 週時データカットオフ日時点で、135 例 (本剤 15 mg/15 mg 群 41 例、30 mg/30 mg 群 50 例、プラセボ/本剤 15 mg 群 23 例、プラセボ/本剤 30 mg 群 21 例)が治験薬の投与を継続していた。

4 例の日本人青少年被験者 (本剤 15 mg 群 1 例、30 mg 群 2 例、プラセボ群 1 例)が無作為割付され、すべての被験者が二重盲検投与期に治験薬の投与を受けた。

4 例全員 (本剤 15 mg/15 mg 群 1 例、30 mg/30 mg 群 2 例、プラセボ/15 mg 群 1 例)が盲検継続投与期に移行し、盲検継続投与期に治験薬の投与を受けた。投与 76 週時データカットオフ日までに治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

有 効 性

<主要評価項目>

二重盲検投与期 (投与 16 週時まで)

投与 16 週時に EASI 75 を達成した青少年被験者、及び vIGA-AD スコアが 0 (消失) 又は 1 (ほぼ消失) であり、かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した青少年被験者の割合は、プラセボ群と比較して本剤両投与群の方が高く、いずれの群も NRI-C 法に基づく名目上の P 値は 0.001 未満であった。主要評価項目の結果は感度分析 (NRI-NC 法) でも支持された。

主要評価項目（ITT_A^a 集団）

	評価例数	達成率（95%CI）	プラセボ群との差	
			調整済の差（95%CI）	P 値 ^b
投与 16 週時における EASI 75 達成率				
プラセボ	58	12.1%（3.7, 20.5）	—	—
本剤 15 mg	63	74.6%（63.9, 85.4）	62.5（49.0, 76.1）	<0.001
本剤 30 mg	58	84.5%（75.2, 93.8）	72.3（59.8, 84.8）	<0.001
投与 16 週時における vIGA-AD 0/1 達成かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善（低下）した被験者の割合				
プラセボ	58	6.9%（0.4, 13.4）	—	—
本剤 15 mg	63	46.0%（33.7, 58.3）	39.3（25.6, 53.0）	<0.001
本剤 30 mg	58	70.7%（59.0, 82.4）	63.4（50.5, 76.4）	<0.001

a. 青少年（12 歳以上 18 歳未満）の ITT 集団 b. NRI-C 法に基づく名目上の P 値

達成率は COVID-19 による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンス補完法を用いて算出した。達成率は Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した。

<重要な副次的評価項目>

重要な副次評価項目では、皮膚の疾患活動性、かゆみ及び健康関連 QOL など、アトピー性皮膚炎の顕著な特徴と影響を評価した。青少年被験者集団（ITT_A 集団）のすべての重要な副次評価項目の名目上の P 値は 0.05 未満であった。

副次的評価項目（ITT_A^a 集団）

	評価例数	達成率・変化率・割合	プラセボ群との差	
			調整済の差	P 値 ^b
投与 16 週時における最悪のかゆみ NRS 4 以上改善達成率				
プラセボ	57	10.5%	—	—
本剤 15 mg	61	49.2%	38.8	<0.001
本剤 30 mg	56	58.9%	48.6	<0.001
投与 16 週時における EASI 90 達成率				
プラセボ	58	3.4%	—	—
本剤 15 mg	63	47.6%	44.3	<0.001
本剤 30 mg	58	74.1%	70.5	<0.001
投与 16 週時における最悪のかゆみ NRS のベースラインからの変化率 [最小二乗平均]				
プラセボ	31	-24.36%	—	—
本剤 15 mg	49	-59.01%	-34.65	<0.001
本剤 30 mg	51	-70.00%	-45.64	<0.001
投与 4 週時における最悪のかゆみ NRS 4 以上改善達成率				
プラセボ	57	3.5%	—	—
本剤 15 mg	61	49.2%	45.7%	<0.001
本剤 30 mg	56	64.3%	60.8%	<0.001
投与 16 週時における EASI のスコアのベースラインからの変化率 [最小二乗平均]				
プラセボ	30	-43.53%	—	—
本剤 15 mg	59	-82.13%	-38.60	<0.001
本剤 30 mg	57	-89.42%	-45.89	<0.001
投与 2 週時における EASI 75 達成率				
プラセボ	58	3.4%	—	—
本剤 15 mg	63	39.7%	36.3	<0.001
本剤 30 mg	58	55.8%	52.3	<0.001

	評価例数	達成率・変化率・割合	プラセボ群との差	
			調整済の差	P 値 ^b
投与 1 週時における最悪のかゆみ NRS 4 以上改善達成率				
プラセボ	57	0%	—	—
本剤 15 mg	61	9.8%	9.7	0.008
本剤 30 mg	56	23.2%	23.4	<0.001
投与 16 週時における POEM スコア 4 以上改善達成率				
プラセボ	55	27.3%	—	—
本剤 15 mg	62	80.6%	53.4	<0.001
本剤 30 mg	58	87.9%	60.5	<0.001
投与 16 週時における DLQI スコア 4 以上改善達成率				
プラセボ	21	33.3%	—	—
本剤 15 mg	27	81.5%	51.5	<0.001
本剤 30 mg	29	79.3%	46.1	<0.001
投与 2 日時における最悪のかゆみ NRS 4 以上改善達成率				
プラセボ	56	1.8%	—	—
本剤 30 mg	57	14.0%	12.3	0.013
投与 3 日時における最悪のかゆみ NRS 4 以上改善達成率				
プラセボ	56	5.4%	—	—
本剤 15 mg	59	16.9%	11.2	0.042
二重盲検投与期に EASI スコアの臨床的に意義のある悪化を特徴とする再燃が認められた被験者の割合				
プラセボ	56	23.2%	—	—
本剤 15 mg	62	0%	-23.3	<0.001
本剤 30 mg	58	0%	-23.2	<0.001
投与 16 週時における SCORAD スコアのベースラインからの変化率 [最小二乗平均]				
プラセボ	31	-31.76	—	—
本剤 15 mg	59	-64.95	-33.19	<0.001
本剤 30 mg	57	-76.34	-44.59	<0.001
投与 16 週時における HADS-A 8 未満及び HADS-D 8 未満達成率				
プラセボ	26	3.8%	—	—
本剤 15 mg	35	48.6%	44.7	<0.001
本剤 30 mg	27	55.6%	51.7	<0.001
投与 16 週時における Aderm-IS 睡眠ドメインスコア 12 (MCID) 以上改善達成率				
プラセボ	45	13.3%	—	—
本剤 15 mg	48	47.9%	34.7	<0.001
本剤 30 mg	41	70.7%	57.6	<0.001
投与 16 週時における Aderm-SS 皮膚の痛みスコア 4 (MCID) 以上改善達成率				
プラセボ	41	9.8%	—	—
本剤 15 mg	53	43.4%	32.4	<0.001
本剤 30 mg	53	67.9%	59.3	<0.001
投与 16 週時における Aderm-SS TSS-7 28 (MCID) 以上改善達成率				
プラセボ	46	13.0%	—	—
本剤 15 mg	51	51.0%	38.0	<0.001
本剤 30 mg	50	70.0%	57.0	<0.001

	評価例数	達成率・変化率・割合	プラセボ群との差	
			調整済の差	P 値 ^b
投与 16 週時における Aderm-IS 精神状態ドメインスコア 11 (MCID) 以上改善達成率				
プラセボ	43	20.9%	—	—
本剤 15 mg	46	60.9%	40.1	<0.001
本剤 30 mg	42	78.6%	56.5	<0.001
投与 16 週時における Aderm-IS 日常活動ドメインスコア 14 (MCID) 以上改善達成率				
プラセボ	40	27.5%	—	—
本剤 15 mg	42	57.1%	29.8	0.004
本剤 30 mg	38	81.6%	54.1	<0.001
投与 16 週時における EASI 100 達成率				
プラセボ	58	0.0	—	—
本剤 15 mg	63	15.9%	15.9	0.001
本剤 30 mg	58	34.5%	34.4	<0.001

a. 青少年（12 歳以上 18 歳未満）の ITT 集団 b. NRI-C 法に基づく名目上の P 値

達成率は COVID-19 による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンス補完法を用いて算出した。連続変数は MMRM を用いて解析した。

<日本人部分集団における結果>

投与 16 週時に EASI 75 を達成した被験者数、並びに投与 16 週時の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり、かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者数について、日本人青少年被験者の比較を以下に示す。日本人青少年被験者 4 例のうち、Co-primary endpoints をいずれも達成した被験者は本剤 30mg 群 1 例、EASI 75 のみを達成した被験者は本剤 15 mg 群 1 例であった。プラセボ群の 1 例はいずれの Co-primary endpoints も達成しなかった。

日本人集団解析 (ITT_A^a 集団)

	評価例数	達成例数
投与 16 週時における EASI 75 達成例数		
プラセボ	1	0
本剤 15 mg	1	1
本剤 30 mg	2	1
投与 16 週時における vIGA-AD 0/1 達成かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善（低下）した被験者数		
プラセボ	1	0
本剤 15 mg	1	0
本剤 30 mg	2	1

a. 青少年（12 歳以上 18 歳未満）の ITT 集団

症例数が 10 例未満のため達成率の%表記を行っていない。

安 全 性

<投与 16 週時まで>

無作為割付された 179 例（本剤 15 mg 群 63 例、30 mg 群 58 例、プラセボ群 58 例）が 1 回以上投与を受けた（青少年の安全性解析対象集団）。投与 16 週時までの有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況を下表に示す。発現頻度が 5% 以上であった副作用は、本剤 15 mg 群ではかゆみ 12.7%（8 例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 7.9%（5 例）、30 mg 群ではかゆみ 13.8%（8 例）、好中球減少症及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加 5.2%（3 例）であった。

投与 16 週時までの有害事象の概要（青少年の安全性解析対象集団^{a)}）

	プラセボ群	本剤 15 mg 群	本剤 30 mg 群
有害事象	46.6% (27/58)	63.5% (40/63)	70.7% (41/58)
副作用	15.5% (9/58)	34.9% (22/63)	34.5% (20/58)
重篤な有害事象	1.7% (1/58)	1.6% (1/63)	0
投与中止に至った有害事象	1.7% (1/58)	0	1.7% (1/58)

a. 二重盲検投与期に治験薬投与を 1 回以上受けた青少年（12 歳以上 18 歳未満）集団

発現割合が 5%以上であった有害事象は、15 mg 群では、ざ瘡 14.3%（9 例）、上気道感染、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び頭痛 7.9%（5 例）、30 mg 群では、ざ瘡 17.2%（10 例）、上気道感染 13.8%（8 例）、上咽頭炎及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加 8.6%（5 例）、頭痛 6.9%（4 例）、好中球減少症及びインフルエンザ 5.2%（3 例）、プラセボ群では上気道感染 8.6%（5 例）、感染性湿疹及びアトピー性皮膚炎 5.2%（3 例）であった。重篤な有害事象は、15 mg 群の膿疱疹 1 例（1.6%）及びプラセボ群のアトピー性皮膚炎 1 例（1.7%）に認められ、30 mg 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は、30 mg 群のざ瘡 1 例（1.6%）及びプラセボ群の薬物過敏症 1 例（1.7%）に認められ、15 mg 群では認められなかった。いずれの投与群でも死亡に至った有害事象の報告はなかった。

日本人被験者集団では、4 例（本剤 15 mg 群 1 例、30 mg 群 2 例、プラセボ群から 15 mg 群へ移行 1 例）の日本人青少年被験者が組み入れられた。

有害事象は 30 mg 群の 2 例に 4 件（上咽頭炎 [2 例に 2 件]、毛包炎、インフルエンザ [各 1 例に 1 件]）発現し、このうち毛包炎 1 例が副作用として認められた。死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

<投与 76 週時データカットオフ時点まで>

青少年被験者集団において、投与 76 週時データカットオフ時点までの有害事象の発現割合は、本剤 15 mg 群 78.0%（71/91 例）、30 mg 群 90.5%（76/84 例）であった。曝露量で調整した発現率が高かった（各投与群で 5 件/100 人年以上）有害事象は、15 mg 群では上気道感染 26 件（15.3 件/100 人年）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 21 件（12.3 件/100 人年）、ざ瘡及びアトピー性皮膚炎が各 13 件（7.6 件/100 人年）、COVID-19 12 件（7.1 件/100 人年）、頭痛及び咳嗽が各 10 件（5.9 件/100 人年）、膿疱疹及び上咽頭炎が 9 件（5.3 件/100 人年）、30 mg 群でざ瘡 34 件（19.3 件/100 人年）、上気道感染 25 件（14.2 件/100 人年）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 19 件（10.8 件/100 人年）、COVID-19 11 件（6.3 件/100 人年）、帯状疱疹及び上咽頭炎が各 9 件（5.1 件/100 人年）であった。重篤な有害事象は、15 mg 群では 7.7%（7/91 例）、30 mg 群では 7.1%（6/84 例）であり、発現した重篤な有害事象は、15 mg 群で皮膚播種性帯状疱疹、膿疱疹、顎の骨折、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、髄芽腫、自殺念慮及びアトピー性皮膚炎が各 1 例、30 mg 群で虫垂炎、骨髓炎、肺炎、腎盂腎炎、ブドウ球菌性敗血症、横紋筋融解症及び全身性強直性間代性発作が各 1 例であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、15 mg 群では 5.5%（5/91 例）、30 mg 群では 4.8%（4/84 例）であり、いずれかの投与群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、15 mg 群のアトピー性皮膚炎 2 例であった。いずれの投与群でも死亡に至った有害事象の報告はなかった。

日本人被験者集団の有害事象は、全 4 例に 14 件（アトピー性皮膚炎 [2 例に 2 件]、単純ヘルペス、口腔ヘルペス [各 1 例に 2 件]、発熱、中期不眠症、帯状疱疹、皮下組織膿瘍、リンパ節症、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、サンバーン、湿疹 [各 1 例に 1 件]）であった。副作用は 30 mg 群の帯状疱疹 1 例であり、当該被験者は帯状疱疹により治験薬の投与を中断した。

死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

⑭ M16-047 (AD Up) 試験：国際共同第Ⅲ相試験^{55)、56)、57)、58)}

試験概要

目 的	中等症から重症の青少年及び成人に副腎皮質ステロイド外用薬併用下で一定用量の本剤を投与したときの有効性及び安全性の評価
試験デザイン	国際共同（本邦を含む 22 ヲ国）、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対 象	副腎皮質ステロイド外用薬若しくはカルシニューリン阻害外用薬で効果不十分であった、又はアトピー性皮膚炎に対する全身療法歴を有する中等症から重症の青少年及び成人アトピー性皮膚炎患者
主な選択基準	以下の基準を満たす 12 歳以上 75 歳以下の患者 - 慢性アトピー性皮膚炎の診断（Hanifin & Rajka の基準に基づく）を受けてから 3 年以上経過した患者 - スクリーニング及びベースライン来院時に EASI スコア 16 以上の患者 - vIGA-AD スコア 3 以上の患者 - アトピー性皮膚炎病変の体表面積 10%以上の患者 - 毎日の最悪の最悪のかゆみ NRS のベースライン時の週平均値 4 以上の患者 - ベースライン来院前の少なくとも 7 日間、外用エモリエント（保湿剤）を 1 日 2 回使用している患者 - 副腎皮質ステロイド外用薬若しくはカルシニューリン阻害外用薬で効果不十分、又はアトピー性皮膚炎に対する全身療法歴を有する患者
試験方法	本試験は、二重盲検投与期では、プラセボ群、本剤 15 mg 群及び 30 mg 群（いずれも 1 日 1 回投与）にそれぞれ 1 : 1 : 1 の割合で無作為割付をし、副腎皮質ステロイド外用薬併用下で 16 週間投与した。被験者 810 例の主試験への登録が完了した後は、青少年被験者のみを引き続き同一デザインの追加試験（青少年サブスタディ）に登録し、試験全体（主試験+青少年サブスタディ）で青少年被験者を 180 例登録することとした。主試験では、ベースライン疾患重症度（中等症 [vIGA-AD スコア 3]、重症 [vIGA-AD スコア 4]）、地理的地域（米国・プエルトリコ・カナダ、日本、中国、その他）、及び年齢（青少年 [12~17 歳]、成人 [18~75 歳]）を層別因子とした。青少年サブスタディでは、ベースライン疾患重症度（中等症 [vIGA-AD スコア 3]、重症 [vIGA-AD スコア 4]）及び地理的地域（米国・プエルトリコ・カナダ、その他）を層別因子とした。 投与 16 週時に、盲検継続投与期へ移行し、二重盲検投与期でプラセボ群に割り付けられた被験者を本剤 15 mg 群又は 30 mg 群（いずれも 1 日 1 回投与）に 1:1 の割合で再度無作為割付をし、投与 260 週時まで投与することとした。二重盲検投与期で本剤 15 mg 群又は 30 mg 群に割り付けられた被験者は、同じ用量で投与 260 週時まで継続投与することとした。 すべての被験者は、ベースラインより以下のステップダウンレジメンで、副腎皮質ステロイド外用薬又はカルシニューリン阻害外用薬の併用投与を開始し、投与 52 週時まで継続することとした。 - 活動性病変部に Medium 強度の副腎皮質ステロイド外用薬*を最大 3 週間 1 日 1 回外用した。皮膚の薄い領域（顔面、頸部、間擦部及び単径部）又は Medium 強度の副腎皮質ステロイド外用薬*が安全でないと考えられる部位（例：皮膚萎縮部位）には Low 強度の副腎皮質ステロイド外用薬又はカルシニューリン阻害外用薬を外用した。 - 病変が鎮静された場合（正常化又はほぼ正常化）、又は 3 週間連続して Medium 強度の副腎皮質ステロイド外用薬*を 1 日 1 回外用した後、Medium 強度から Low 強度の副腎皮質ステロイド外用薬*に切り替え、1 日 1 回、7 日間治療し、その後中止した。皮膚の敏感な部位には、Low 強度の副腎皮質ステロイド外用薬*又はカルシニューリン阻害外用薬を漸減した上で中止した。 - 病変が再燃又は持続する場合は、局所又は全身性の副腎皮質ステロイド外用薬の有害反応の徴候がない限り、病変が鎮静されるまで上述のステップダウンアプローチによる治療を再開した。 - 局所又は全身性副腎皮質ステロイド外用薬*の有害反応の徴候について被験者を観察し、必要に応じて、ステップダウン治療を行うか、治療を中止することとした。医学的に推奨される場合（例えば被験者が広範囲の副腎皮質ステロイド外用薬前治療を受け、皮膚線状、皮膚萎縮又は挫傷などの副腎皮質ステロイド外用薬の副作用の臨床徴候がある）、外用療法の期間及び強度を制限することを可とした。 - 投与 52 週時以降、治験責任（担当）医師の裁量でアトピー性皮膚炎に対する併用外用療

	法の提供を可とした。 ウェットラップ法を用いて必須併用薬の副腎皮質ステロイド外用薬又はカルシニューリン阻害外用薬を塗布することは禁止した。 治験薬の早期中止後、副腎皮質ステロイド外用薬又はカルシニューリン阻害外用薬のステップダウンレジメンの適用、並びに1日2回の外用エモリエントの要否は、治験責任（担当）医師の判断に基づいて決定することを可とした。 投与4週時以降、以下の条件を満たし、医学的に必要であると判断された場合は、アトピー性皮膚炎に対するレスキュー治療を実施することを可とした。 ・投与4～24週時：直近2回の規定来院時にEASI 50を達成していない被験者 ・投与24週時以降：規定来院又は規定外来院時にEASI 50を達成していない被験者 *：推奨されるステロイド外用薬の強度レベル（米国ガイドラインに従った強度レベル） <table border="1"> <tr> <th>強度^a</th><th>推奨されるステロイド外用薬</th></tr> <tr> <td>Low^b</td><td>ヒドロコルチゾン1%クリーム</td></tr> <tr> <td>Medium</td><td>トリアムシノロンアセトニド0.1%クリーム フルオシノロンアセトニド0.025%軟膏</td></tr> </table> a：被験者がこれらの副腎皮質ステロイド外用薬に不耐応である場合、又はそれらが利用できない場合、本試験の治験実施計画書付録に示したリストから同じ強度の副腎皮質ステロイド外用薬を代用することができることとした。 b：敏感な領域（例えば、顔面、頸部、間擦部、単径部）にはLow強度のステロイドを適用した。	強度 ^a	推奨されるステロイド外用薬	Low ^b	ヒドロコルチゾン1%クリーム	Medium	トリアムシノロンアセトニド0.1%クリーム フルオシノロンアセトニド0.025%軟膏
強度 ^a	推奨されるステロイド外用薬						
Low ^b	ヒドロコルチゾン1%クリーム						
Medium	トリアムシノロンアセトニド0.1%クリーム フルオシノロンアセトニド0.025%軟膏						
有効性の 主要評価項目	・投与16週時におけるEASI 75達成率 ・投与16週時のvIGA-AD 0/1達成かつベースラインと比較して2グレード以上改善した被験者の割合						
有効性の 副次的評価項目	・投与16週時における最悪のかゆみNRS 4以上改善達成率* ・投与16週時におけるEASI 90達成率 ・投与16週時における最悪のかゆみNRSのベースラインからの変化率 ・投与16週時におけるEASIスコアのベースラインからの変化率 ・投与4週時における最悪のかゆみNRS 4以上改善達成率* ・投与4週時におけるEASI 75達成率 ・投与2週時におけるEASI 75達成率 ・投与4週時におけるEASI 90達成率 ・投与16週時におけるEASI 100達成率（30 mg群 vs プラセボ群） ・投与1週時における最悪のかゆみNRS 4以上改善達成率* *：最悪のかゆみNRSがベースラインで4以上であった被験者における達成率						
その他の評価項目	・EASI 75を達成した被験者が、投与16週時までにステロイド外用薬の投与を中断した日数 ・EASI 75を達成した被験者が、投与16週時までにMedium以上の強度のステロイド外用薬の投与を中断した日数 ・EASI 75を達成した被験者が、投与16週時までに初めてすべてのステロイド外用薬の投与を中断するまでの期間¹⁾ ・投与16週時における最悪のかゆみNRS 0/1達成率²⁾ 1) すべてのステロイド外用薬の投与中断は被験者がステロイド外用薬治療を8日以上連続して中断したときと定義する 2) ベースライン時の最悪の最悪のかゆみNRSが1を超えていた被験者における達成率						
統計手法	<u>解析対象集団</u> ・ITTは試験全体のすべての無作為割付された被験者から構成された。 - ITT_Mは主試験のすべての無作為割付された被験者から構成された。 - 二重盲検投与期においてプラセボに無作為割付化され、盲検継続投与期に参加しない被験者は、盲検継続投与期の解析から除外された。 ・治験実施計画書に適合した集団（PPS）について、PP_Mは、治験実施計画書からの重大な逸脱があった被験者を除外するために設定した。PPSから除外すべき被験者は、データベース固定及び盲検解除の前に最終化した。 ・全本剤投与集団（ALL_UPA）は、本剤投与を本試験全体で1回以上受けたすべての被験者から構成された。 - ALL_UPA_Mは、本剤投与を主試験で1回以上受けたすべての被験者から構成された。 ・青少年のデータのみを抽出した青少年部分集団を解析対象として部分集団解析を行った。						

	・日本人のデータのみを抽出した日本人部分集団を解析対象として部分集団解析を行った。また、日本人部分集団は、症例報告書に入力された治験実施医療機関が所在する国に基づいて設定した。 <u>欠測値の取り扱い</u> 二重盲検投与期の欠測値及び来院では、カテゴリー変数は NRI 法、連続変数は MMRM を用いた。この解析方法は、盲検継続投与期の評価項目の一部（すなわち、投与 16～52 週時の来院で評価される主要及び主な副次的変数）にも適用された。なお、COVID-19 による来院中止・延期を考慮し、主要評価項目では NRI-C*法を用いた。一方、感度分析として、COVID-19 を考慮しない NRI-NC**法を用いた解析も実施した。投与中の被験者における長期（二重盲検投与期と盲検継続投与期を通じた）有効性の評価は、OC 法により各来院ごとに要約することとした。欠測値の補完は行わず、治験薬投与中止前のすべての評価を使用した。 *：NRI-C 解析では、事前に規定した来院日に欠測値（評価未実施、又は治験の早期中止による欠測値）がある被験者をノンレスポnderに分類した。レスキュー治療開始時点以降のすべての評価では NRI-C 法を用いず、被験者をノンレスポnderとみなし、MI 法による補完を行わないこととした。 **：NRI-NC 解析では、COVID-19 又は COVID-19 世界的流行に関連した物流制限による欠測値はノンレスポnderとみなした。それ以外は、NRI-C 法と同様の方法とした。二重盲検投与期にアトピー性皮膚炎が再燃した被験者の割合は、eventdriven の評価であるため、NRI-C 法及び NRI-NC 法のいずれも適用しなかった。ベースラインが欠測したことにより、ベースラインからの変化率（%）及び変化量を算出できない被験者は、NRI-C 法及び NRI-NC 法のいずれでも、治験薬投与後のすべての来院時点でノンレスポnderとみなした。 <u>主解析</u> 主試験の有効性解析は、主試験の ITT 集団を対象とした。主試験の治験実施計画書に適合した集団（PP_M）は、有効性の主要評価項目の解析に使用した。被験者は無作為割付された投与群に従って解析した。 二重盲検投与期では、カテゴリー変数は、vIGA-AD カテゴリー及び年齢カテゴリー（主試験の青少年と成人）で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いた。連続変数は、MMRM を用いた。Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて、有意水準を両側 0.05 で各本剤群とプラセボ群との間で主要評価項目を比較した。NRI-C 法を主要な解析方法とし、NRI-NC 法、MI 法及び tipping point analysis を欠測値処理のための感度分析方法とした。 有効性の主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析では、事前に規定したグラフィカルアプローチによる多重検定法を用いて、全体の第 I 種の過誤率を両側 0.05 に制御した。
安全性評価項目	有害事象、身体検査、臨床検査、心電図及びバイタルサイン

【結 果】

初回承認時（52 週時）

二重盲検投与期では、青少年 116 例を含む 901 例（本剤 15 mg 群 300 例、本剤 30 mg 群 297 例、プラセボ群 304 例）が無作為割付され、プラセボ群に無作為割付された 1 例を除く 900 例が治験薬の投与を受けた。治験薬の投与を中止した被験者は 42 例（本剤 15 mg 群 11 例、本剤 30 mg 群 10 例、プラセボ群 21 例）であり、主な中止理由は有害事象であった。COVID-19 により治験薬の投与を中止した被験者は認められなかった。

日本人部分集団では、51 例（15 mg 群 16 例、30 mg 群 17 例、プラセボ群 18 名）が無作為割付され、すべての被験者が治験薬の投与を受けた。治験薬の投与を中止した被験者は 1 例（プラセボ群 1 例）であり、主な理由は有害事象であった。

有 効 性

<主要評価項目>

副腎皮質ステロイド外用薬（ステロイド外用薬）併用下において、本剤 15 mg および 30 mg を 1 日 1 回経口投与したとき、投与 16 週時における EASI 75 達成率、vIGA-AD 0/1 達成かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善（低下）した被験者の割合は、本剤 15 mg 群、30 mg 群でプラセボ群に対して統計学的に有意に高かった。

主要評価項目（ITT_M 集団）

	評価例数	達成率（95%CI）	プラセボ群との差	
			調整済の差（95%CI）	P値
投与16週時におけるEASI 75達成率				
プラセボ	304	26.4%（21.5, 31.4）	—	—
本剤15 mg	300	64.6%（59.1, 70.0）	38.1（30.8, 45.4）	<0.001
本剤30 mg	297	77.1%（72.3, 81.9）	50.6（43.8, 57.4）	<0.001
投与16週時のvIGA-AD 0/1達成かつベースラインと比較して2グレード以上改善（低下）した被験者の割合				
プラセボ	304	10.9%（7.4, 14.4）	—	—
本剤15 mg	300	39.6%（34.1, 45.2）	28.5（22.1, 34.9）	<0.001
本剤30 mg	297	58.6%（53.0, 64.2）	47.6（41.1, 54.0）	<0.001

達成率は COVID-19 による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポonder補完法を用いて算出した。
達成例数は達成率から算出した。達成率は vIGA-AD カテゴリー及び年齢カテゴリー（主試験の青少年と成人）で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した。

<副次的評価項目>

各副次的評価項目においても、本剤 15 mg 群及び 30 mg 群でプラセボ群に対する臨床的に重要かつ、統計学的に有意に高い有効性が認められた。

副次的評価項目（ITT_M 集団）

	評価例数	達成率・変化率 (95%CI)	プラセボ群との差	
			調整済の差 (95%CI)	P 値
投与 16 週時における最悪のかゆみ NRS 4 以上改善達成率				
プラセボ	294	15.0% (10.9, 19.0)	—	—
本剤 15 mg	288	51.7% (46.0, 57.5)	36.8 (29.7, 43.8)	<0.001
本剤 30 mg	291	63.9% (58.4, 69.4)	48.8 (41.9, 55.7)	<0.001
投与 16 週時における EASI 90 達成率				
プラセボ	304	13.2% (9.4, 17.0)	—	—
本剤 15 mg	300	42.8% (37.2, 48.4)	29.5 (22.8, 36.3)	<0.001
本剤 30 mg	297	63.1% (57.6, 68.6)	49.9 (43.3, 56.4)	<0.001
投与 16 週時における最悪のかゆみ NRS のベースラインからの変化率 [最小二乗平均]				
プラセボ	184	-25.1 (-31.6, -18.5)	—	—
本剤 15 mg	260	-58.1 (-64.2, -52.1)	-33.1 (-41.7, -24.4)	<0.001
本剤 30 mg	247	-66.9 (-73.0, -60.7)	-41.8 (-50.5, -33.1)	<0.001
投与 16 週時における EASI スコアのベースラインからの変化率 [最小二乗平均]				
プラセボ	206	-45.9 (-50.1, -41.6)	—	—
本剤 15 mg	275	-78.0 (-81.9, -74.1)	-32.1 (-37.4, -26.9)	<0.001
本剤 30 mg	276	-87.3 (-91.2, -83.4)	-41.5 (-46.7, -36.2)	<0.001
投与 4 週時における最悪のかゆみ NRS 4 以上改善達成率				
プラセボ	294	15.0% (10.9, 19.0)	—	—
本剤 15 mg	288	52.4% (46.7, 58.2)	37.4 (30.4, 44.3)	<0.001
本剤 30 mg	291	65.6% (60.2, 71.1)	50.6 (43.8, 57.3)	<0.001
投与 4 週時における EASI 75 達成率				
プラセボ	304	14.8% (10.8, 18.8)	—	—
本剤 15 mg	300	58.7% (53.1, 64.2)	43.8 (37.0, 50.5)	<0.001
本剤 30 mg	297	72.4% (67.3, 77.5)	57.6 (51.2, 63.9)	<0.001

	評価例数	達成率・変化率 (95%CI)	プラセボ群との差	
			調整済の差 (95%CI)	P 値
投与 2 週時における EASI 75 達成率				
プラセボ	304	6.9% (4.1, 9.8)	—	—
本剤 15 mg	300	31.0% (25.8, 36.2)	24.0 (18.1, 29.9)	<0.001
本剤 30 mg	297	44.1% (38.5, 49.8)	37.2 (31.0, 43.3)	<0.001
投与 4 週時における EASI 90 達成率				
プラセボ	304	4.9% (2.5, 7.4)	—	—
本剤 15 mg	300	28.3% (23.2, 33.4)	23.3 (17.7, 28.9)	<0.001
本剤 30 mg	297	43.8% (38.1, 49.4)	38.8 (32.8, 44.8)	<0.001
投与 16 週時における EASI 100 達成率				
プラセボ	304	1.3% (0.0, 2.6)	—	—
本剤 30 mg	297	22.6% (17.8, 27.3)	21.2 (16.3, 26.1)	<0.001
投与 1 週時における最悪のかゆみ NRS 4 以上改善達成率				
プラセボ	294	3.1% (1.1, 5.0)	—	—
本剤 15 mg	288	12.2% (8.4, 15.9)	9.2 (4.9, 13.4)	<0.001
本剤 30 mg	291	19.2% (14.7, 23.8)	16.2 (11.3, 21.1)	<0.001

達成率は COVID-19 による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンス補完法を用いて算出した。
達成例数は達成率から算出した。達成率は vIGA-AD カテゴリー及び年齢カテゴリー（主試験の青少年と成人）で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した。連続変数は MMRM を用いて解析した。

<その他の評価項目>

各評価項目において、本剤 15 mg 群及び 30 mg 群でプラセボ群に対する臨床的に重要かつ、統計学的に有意に高い有効性が認められた。

投与 16 週時のステロイド外用薬投与中止に関する評価項目（ITT_M 集団）

	評価例数	日数（日）	P 値
EASI 75 を達成した被験者が投与 16 週時までにステロイド外用薬の投与を中断した日数			
プラセボ	115	7.9	—
本剤 15 mg	254	33.5	<0.001 ^a
本剤 30 mg	265	47.5	<0.001 ^a
EASI 75 を達成した被験者が投与 16 週時までに Medium 以上の強度のステロイド外用薬の投与を中断した日数			
プラセボ	115	10.1	—
本剤 15 mg	254	39.5	<0.001 ^a
本剤 30 mg	265	55.9	<0.001 ^a
EASI 75 を達成した被験者が投与 16 週時までに初めてすべてのステロイド外用薬の投与を中断するまでの期間			
プラセボ	304	NE	—
本剤 15 mg	300	88	HR : 3.12 (95%CI : 2.30, 4.23) <0.001 ^b
本剤 30 mg	297	57	HR : 4.41 (95%CI : 3.27, 5.95) <0.001 ^b

NE : not estimable

a : 共分散分析を用いて解析した。

b : Log rank test を用いて解析した。

投与 16 週時における最悪のかゆみ NRS 0/1 達成率 (ITT_M 集団)

	評価例数	達成率 (95%CI)	プラセボ群との差	
			調整済の差 (95%CI)	P値
プラセボ	300	7.3% (4.4,10.3)	—	—
本剤15 mg	296	33.1% (27.7, 38.5)	25.6 (19.6, 31.7)	<0.001
本剤30 mg	293	43.0% (37.3, 48.7)	35.7 (29.3, 42.0)	<0.001

達成率は COVID-19 による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポonder補完法を用いて算出した。
達成例数は達成率から算出した。達成率は vIGA-AD カテゴリー及び年齢カテゴリー（主試験の青少年と成人）で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した。連続変数は MMRM を用いて解析した。

青少年集団解析

	評価例数	達成率（95%CI）	プラセボ群との差	
			差（95%CI）	P値
投与16週時におけるEASI 75達成率				
プラセボ	40	30.0%（15.8, 44.2）	—	—
本剤15 mg	39	56.4%（40.8, 72.0）	26.4（5.3, 47.5）	<0.05
本剤30 mg	37	75.7%（61.9, 89.5）	45.7（25.9, 65.5）	<0.001
投与16週時におけるvIGA-AD 0/1達成かつベースラインと比較して2グレード以上改善（低下）した被験者の割合				
プラセボ	40	7.5%（0.0, 15.7）	—	—
本剤15 mg	39	30.8%（16.3, 45.3）	23.3（6.6, 39.9）	<0.01
本剤30 mg	37	64.9%（49.5, 80.2）	57.4（40.0, 74.8）	<0.001
投与16週時における最悪のかゆみNRS 4以上改善達成率				
プラセボ	38	13.2%（2.4, 23.9）	—	—
本剤15 mg	36	41.7%（25.6, 57.8）	28.5（9.1, 47.9）	<0.01
本剤30 mg	33	54.5%（37.6, 71.5）	41.4（21.3, 61.5）	<0.001

達成率は COVID-19 による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポonder補完法を用いて算出した。
達成例数は達成率から算出した。達成率は vIGA-AD カテゴリー及び年齢カテゴリー（主試験の青少年と成人）で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した。

日本人集団解析

	評価例数	達成率（95%CI）	プラセボ群との差	
			調整済の差（95%CI）	P値
投与16週時におけるEASI 75達成率				
プラセボ	18	27.8%（7.1, 48.5）	—	—
本剤15 mg	16	68.8%（46.0, 91.5）	41.8（15.5, 68.0）	0.002
本剤30 mg	17	76.5%（56.3, 96.6）	51.0（27.6, 74.3）	<0.001
投与16週時におけるvIGA-AD 0/1達成かつベースラインと比較して2グレード以上改善（低下）した被験者の割合				
プラセボ	18	11.1%（0.0, 25.6）	—	—
本剤15 mg	16	43.8%（19.4, 68.1）	33.8（8.5, 59.0）	0.009
本剤30 mg	17	52.9%（29.2, 76.7）	43.3（17.9, 68.7）	0.001
投与16週時における最悪のかゆみNRS 4以上改善達成率				
プラセボ	18	16.7%（0.0, 33.9）	—	—
本剤15 mg	16	56.3%（31.9, 80.6）	39.5（9.8, 69.3）	0.009
本剤30 mg	17	82.4%（64.2, 100.0）	66.2（42.1, 90.4）	<0.001

達成率は COVID-19 による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポonder補完法を用いて算出した。
達成例数は達成率から算出した。達成率は vIGA-AD カテゴリー及び年齢カテゴリー（主試験の青少年と成人）で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した。

投与 24 週時及び 52 週時の主な評価項目について下表に示す。

主な評価項目の長期継続投与期間における推移 (OC)

投与群	投与24週時	投与52週時
EASI 75達成率		
本剤15 mg	73.9%	70.8%
本剤30 mg	85.6%	83.5%
プラセボ→本剤15 mg	85.5%	84.3%
プラセボ→本剤30 mg	91.7%	92.1%
EASI 90達成率		
本剤15 mg	49.2%	52.7%
本剤30 mg	69.2%	65.5%
プラセボ→本剤15 mg	58.9%	62.2%
プラセボ→本剤30 mg	78.0%	75.4%
vIGA-AD 0/1達成かつベースラインと比較して2グレード以上改善（低下）した被験者の割合		
本剤15 mg	47.3%	46.3%
本剤30 mg	61.6%	55.7%
プラセボ→本剤15 mg	55.6%	54.3%
プラセボ→本剤30 mg	71.2%	70.6%
最悪のかゆみNRS 4以上改善達成率		
本剤15 mg	61.4%	62.1%
本剤30 mg	73.7%	71.3%
プラセボ→本剤15 mg	72.3%	62.4%
プラセボ→本剤30 mg	83.6%	79.7%

青少年解析集団の主な評価項目の長期継続投与期間における推移 (OC)

投与群	投与24週時	投与52週時
EASI 75達成率		
本剤15 mg	73.0%	73.5%
本剤30 mg	91.4%	85.7%
プラセボ→本剤15 mg	81.3%	87.5%
プラセボ→本剤30 mg	82.4%	93.3%
EASI 90達成率		
本剤15 mg	40.5%	50.0%
本剤30 mg	65.7%	68.6%
プラセボ→本剤15 mg	50.0%	75.0%
プラセボ→本剤30 mg	82.4%	86.7%
vIGA-AD 0/1達成かつベースラインと比較して2グレード以上改善（低下）した被験者の割合		
本剤15 mg	37.8%	38.2%
本剤30 mg	74.3%	54.3%
プラセボ→本剤15 mg	56.3%	62.5%
プラセボ→本剤30 mg	70.6%	60.0%

投与群	投与24週時	投与52週時
最悪のかゆみNRS 4以上改善達成率		
本剤15 mg	54.3%	54.5%
本剤30 mg	77.4%	61.3%
プラセボ→本剤15 mg	60.0%	68.8%
プラセボ→本剤30 mg	76.5%	86.7%

安 全 性

<投与 16 週時まで>

無作為割付された 900 例（本剤 15 mg 群 300 例、本剤 30 mg 群 297 例、プラセボ群 303 例）が 1 回以上の投与を受けた（安全性解析対象集団）。投与 16 週時までの有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況を下表に示す。発現割合が 5%以上であった副作用は、本剤 15 mg 群ではざ瘡 9.0%（27 例）、30 mg 群ではざ瘡 12.1%（36 例）及び口腔ヘルペス 5.4%（16 例）であった。

投与 16 週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	プラセボ群	本剤15 mg群	本剤30 mg群
有害事象	62.7% (190/303)	66.7% (200/300)	72.4% (215/297)
副作用	21.8% (66/303)	37.3% (112/300)	43.4% (129/297)
重篤な有害事象	3.0% (9/303)	2.3% (7/300)	1.3% (4/297)
投与中止に至った有害事象	2.3% (7/303)	1.3% (4/300)	1.3% (4/297)

発現割合が 5%以上であった有害事象は、本剤 15 mg 群では上咽頭炎 12.3%（37 例）、ざ瘡 10.0%（30 例）、上気道感染 7.0%（21 例）、頭痛 5.0%（15 例）、30 mg 群ではざ瘡 13.8%（41 例）、上咽頭炎 13.5%（40 例）、上気道感染、口腔ヘルペス各 7.7%（23 例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 6.1%（18 例）、プラセボ群では、上咽頭炎 11.2%（34 例）、上気道感染 7.3%（22 例）、アトピー性皮膚炎 6.6%（20 例）及び頭痛 5.0%（15 例）であった。重篤な有害事象は、15 mg 群 7 例（1 例に水腎症及び腎結石症各 1 件、1 例に扁桃周囲膿瘍、口腔咽頭痛、過量投与各 1 件、1 例に喘息と喘息重積発作各 1 件、網膜剥離、虫垂炎、レンサ球菌性咽頭炎、胸水各 1 例）、30 mg 群 4 例（汎血球減少症、うつ血性心不全、アナフィラキシー反応、結腸腺癌各 1 例）、プラセボ群 9 例（1 例に肺炎、急性呼吸不全及びブドウ球菌敗血症各 1 件、1 例に血管ステント血栓症及び血腫各 1 件、裂孔原性網膜剥離、アナフィラキシー反応、肛門膿瘍、尿路感染、全身性剥脱性皮膚炎、湿疹、紅皮症性アトピー性皮膚炎各 1 例）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 15 mg 群 4 例（アトピー性皮膚炎 2 例、上腹部痛、肝機能異常各 1 例）、30 mg 群 4 例（好中球減少症、ヘルペス眼感染、結腸腺癌、混合性不安抑うつ障害各 1 例）、プラセボ群 7 例 9 件（アトピー性皮膚炎 2 件、肺炎、急性呼吸不全、ブドウ球菌敗血症、心内膜炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、体重増加、全身性剥脱性皮膚炎各 1 件）いずれの投与群でも死亡に至った有害事象の報告はなかった。

青少年被検者集団では、無作為化された 115 例（本剤 15 mg 群 39 例、30 mg 群 37 例、プラセボ群 39 例）が 1 回以上投与を受けた（安全性解析対象集団）。

青少年被検者集団での有害事象は、本剤 15 mg 群 69.2%（27/39 例）、30 mg 群 83.8%（31/37 例）及びプラセボ群 43.6%（17/39 例）であった。発現割合が 5%以上であった有害事象は、15 mg 群では、上咽頭炎 15.4%（6 例）、ざ瘡 12.8%（5 例）、頭痛 10.3%（4 例）、咳嗽、アトピー性皮膚炎各 7.7%（3 例）、上腹部痛、鼻漏、食欲減退、せつ各 5.1%（2 例）、30 mg 群では、ざ瘡 13.5%（5 例）、上気道感染 10.8%（4 例）、上咽頭炎、頭痛、下痢、腹痛、発熱、嘔吐、カタル各 8.1%（3 例）、咽頭炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、インフルエンザ、ウイルス性上気道感染、体重増加、毛包炎各 5.4%（2 例）、プラセボ群では、上咽頭炎、頭痛、下痢各 7.7%（3 例）、アトピー性皮膚炎、皮膚感染、ブドウ球菌皮膚感染、ブドウ球菌検査陽性各 5.1%（2 例）であった。重篤な有害事象の発現はみられなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、15 mg 群 1 例（肝機能異常）、30 mg 群 0 例、プラセボ群 1 例（アトピー性皮膚炎）であった。いずれの投与群でも死亡に至った有害事象は報告されなかった。

日本人被験者集団では、無作為化された 51 例（本剤 15 mg 群 16 例、30 mg 群 17 例、プラセボ群 18 例が 1 回以上投与を受けた（安全性解析対象集団）。

日本人被験者集団での有害事象は、15 mg 群 62.5%（10/16 例）、30 mg 群 47.1%（8/17 例）及びプラセボ群 55.6%（10/18 例）であった。3 名以上に発現した有害事象は、15 mg 群では上咽頭炎 37.5%（6 例）、インフルエンザ 25.0%（4 例）、30 mg 群ではざ瘡 17.6%（3 例）であった。重篤な有害事象は、15 mg 群 0 例、30 mg 群 0 例、プラセボ群 1 例（裂孔原性網膜剥離）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、15 mg 群 0 例、30 mg 群 0 例、プラセボ群 1 例（心内膜炎）であった。いずれの投与群でも死亡に至った有害事象の報告はなかった。

<投与 52 週時データカットオフ時点まで>

投与 52 週時データカットオフ時点までの有害事象は、本剤 15 mg 群 80.4%（356/443 例）、30 mg 群 86.0%（375/436 例）であった。発現割合が 5%以上であった有害事象は 15 mg 群では上咽頭炎 17.2%（76 例）、ざ瘡 14.0%（62 例）、アトピー性皮膚炎 10.6%（47 例）、上気道感染 10.2%（45 例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 8.4%（37 例）、頭痛 6.5%（29 例）、咳嗽及び単純ヘルペスが各 5.2%（23 例）、30 mg 群ではざ瘡 18.6%（81 例）、上咽頭炎 16.7%（73 例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 11.2%（49 例）、上気道感染 10.3%（45 例）、口腔ヘルペス 8.3%（36 例）、アトピー性皮膚炎 6.7%（29 例）、頭痛及び帯状疱疹が 6.4%（28 例）、咳嗽 6.0%（26 例）、単純ヘルペス 5.5%（24 例）であった。重篤な有害事象は、15 mg 群 25 例 41 件、30 mg 群 27 例 43 件であり、いずれかの投与群で 2 件以上に認められた重篤な有害事象は、15 mg 群ではアトピー性皮膚炎 2 件、30 mg 群では動悸、裂孔原性網膜剥離、コロナウイルス感染症及び帯状疱疹各 2 件であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、15 mg 群 18 例 20 件、30 mg 群 16 例 20 件であり、いずれかの投与群で 2 件以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、15 mg 群ではアトピー性皮膚炎 5 例、30 mg 群では単純ヘルペス及びアトピー性皮膚炎各 2 件であった。いずれの投与群でも死亡に至った有害事象の報告はなかった。

青少年被験者集団での有害事象は、本剤 15 mg 群 87.9%（51/58 例）、30 mg 群 81.5%（44/54 例）であった。発現割合が 5%以上であった有害事象は、15 mg 群ではざ瘡 20.7%（12 例）、上咽頭炎 15.5%（9 例）、頭痛及びアトピー性皮膚炎が各 12.1%（7 例）、単純ヘルペス 8.6%（5 例）、上気道感染、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、カタル、咳嗽及び膿瘍が各 6.9%（4 例）、悪心、鼻漏、喘息及びそう痒症が各 5.2%（3 例）、30 mg 群ではざ瘡 24.1%（13 例）、上気道感染及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各 13.0%（7 例）、上咽頭炎 11.1%（6 例）、カタル、腹痛及び下痢が各 9.3%（5 例）、頭痛、悪心及び嘔吐が各 7.4%（4 例）、アトピー性皮膚炎、咽頭炎、好中球数減少、インフルエンザ様疾患、発熱、ブドウ球菌皮膚感染、尿路感染、ウイルス性上気道感染及び体重増加が各 5.6%（3 例）であった。重篤な有害事象は、15 mg 群 2 例 4 件（細菌感染、パルトネラ症、膿瘍、アトピー性皮膚炎各 1 件）、30 mg 群では感染性湿疹 1 例であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、15 mg 群 3 例（肝機能異常、アトピー性皮膚炎、心電図 QT 間隔異常各 1 例）、30 mg 群では認められなかった。いずれの投与群でも死亡に至った有害事象の報告はなかった。

日本人被験者集団での有害事象は、本剤 15 mg 群 87.5%（21/24 例）、30 mg 群 84.6%（22/26 例）であった。3 例以上に発現した有害事象は、15 mg 群では上咽頭炎 54.2%（13 例）、ざ瘡 33.3%（8 例）、アトピー性皮膚炎 20.8%（5 例）、インフルエンザ及び毛包炎 16.7%（4 例）、帯状疱疹、齲齒 12.5%（3 例）、30 mg 群では、ざ瘡 30.8%（8 例）、上咽頭炎 26.9%（7 例）、帯状疱疹 19.2%（5 例）、インフルエンザ 15.4%（4 例）、足部白癬 11.5%（3 例）であった。

重篤な有害事象は、15 mg 群 2 例 4 件（皮膚播種性帯状疱疹、靱帯損傷、末梢神経不全麻痺及び足根管症候群各 1 件）、30 mg 群では帯状疱疹 1 例であった。治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象はいずれの投与群においても認められなかった。

【結 果】

青少年における用法及び用量追加承認時（76 週時）

青少年被験者集団を対象とした長期投与での中間解析は、全青少年被験者の本剤曝露期間が 1 年以上となるよう、主試験及び青少年サブ試験の全青少年被験者が投与 76 週時の来院を完了したか、中止した後に実施された。

二重盲検投与期では、183 例の青少年被験者（本剤 15 mg 群 60 例、30 mg 群 60 例、プラセボ群 63 例）が無作為割付され、プラセボ群に無作為割付された 1 例を除く 182 例が二重盲検投与期に治療薬の投与を受けた。177 例（本剤 15 mg/15 mg 群 58 例、30 mg/30 mg 群 60 例、プラセボ/本剤 15 mg 群 29 例、プラセボ/本剤 30 mg 群 30 例）が盲検継続投与期に移行し、すべての被験者が盲検継続投与期に治療薬の投与を受けた。

投与 76 週時データカットオフ日時点で、128 例（本剤 15 mg/15 mg 群 41 例、30 mg/30 mg 群 45 例、プラセボ/本剤 15 mg 群 21 例、プラセボ/本剤 30 mg 群 21 例）が治療薬の投与を継続していた。

有 効 性

<主要評価項目>

二重盲検投与期（投与 16 週時まで）

副腎皮質ステロイド外用薬（ステロイド外用薬）併用下において、投与 16 週時に EASI 75 を達成した青少年被験者、及び vIGA-AD スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）であり、かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した青少年被験者の割合は、プラセボ群と比較して本剤 15 mg 群及び 30 mg 群の方が高く、いずれの群も NRI-C 法に基づく名目上の P 値は 0.001 未満であった。主要評価項目の結果は感度分析（NRI-NC 法）でも支持された。

主要評価項目（ITT_A^a 集団）

	評価例数	達成率	プラセボ群との差	
			調整済の差 (95%CI)	P 値 ^b
投与 16 週時における EASI 75 達成率				
プラセボ	63	30.3%	—	—
本剤 15 mg	60	63.3%	32.7 (16.3, 49.0)	<0.001
本剤 30 mg	60	84.3%	53.1 (38.8, 67.4)	<0.001
投与 16 週時における vIGA-AD 0/1 達成かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合				
プラセボ	63	11.2%	—	—
本剤 15 mg	60	38.3%	26.3 (12.1, 40.4)	<0.001
本剤 30 mg	60	67.4%	55.4 (41.4, 69.5)	<0.001

a. 青少年（12 歳以上 18 歳未満）の ITT 集団 b. NRI-C 法に基づく名目上の P 値

達成率は COVID-19 による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポonder補完法を用いて算出した。達成率は Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した。

<重要な副次的評価項目>

青少年被験者集団における、重要な副次評価項目の結果を以下に示す。

副次的評価項目（ITT_A^a 集団）

	評価例数	達成率・変化率	プラセボ群との差	
			調整済の差	P 値 ^b
投与 16 週時における最悪のかゆみ NRS 4 以上改善達成率				
プラセボ	61	21.3%	—	—
本剤 15 mg	57	45.6%	24.5	0.003
本剤 30 mg	56	51.8%	30.5	<0.001

	評価例数	達成率・変化率	プラセボ群との差	
			調整済の差	P 値 ^b
投与 16 週時における EASI 90 達成率				
プラセボ	63	20.7%	—	—
本剤 15 mg	60	48.3%	27.1	0.001
本剤 30 mg	60	73.6%	52.0	<0.001
投与 16 週時における最悪のかゆみ NRS のベースラインからの変化率 [最小二乗平均]				
プラセボ	41	-32.96	—	—
本剤 15 mg	50	-59.34	-26.38	0.029
本剤 30 mg	49	-49.02	-16.05	0.180
投与 16 週時における EASI スコアのベースラインからの変化率 [最小二乗平均]				
プラセボ	48	-53.53	—	—
本剤 15 mg	55	-77.90	-24.37	<0.001
本剤 30 mg	58	-89.22	-35.69	<0.001
投与 4 週時における最悪のかゆみ NRS 4 以上改善達成率				
プラセボ	61	23.0%	—	—
本剤 15 mg	57	45.6%	22.7	0.007
本剤 30 mg	56	46.4%	23.5	0.006
投与 4 週時における EASI 75 達成率				
プラセボ	63	28.6%	—	—
本剤 15 mg	60	54.9%	26.2	0.002
本剤 30 mg	60	78.3%	49.3	<0.001
投与 2 週時における EASI 75 達成率				
プラセボ	63	9.5%	—	—
本剤 15 mg	60	33.7%	24.4	0.001
本剤 30 mg	60	51.7%	41.5	<0.001
投与 4 週時における EASI 90 達成率				
プラセボ	63	9.5%	—	—
本剤 15 mg	60	34.2%	24.5	0.001
本剤 30 mg	60	45.0%	34.9	<0.001
投与 16 週時における EASI 100 達成率				
プラセボ	63	4.8%	—	—
本剤 30 mg	60	25.0%	19.8	0.001
投与 1 週時における最悪のかゆみ NRS 4 以上改善達成率				
プラセボ	61	9.8%	—	—
本剤 15 mg	57	8.8%	-1.0	0.855
本剤 30 mg	56	16.1%	6.2	0.306

a. 青少年（12 歳以上 18 歳未満）の ITT 集団 b. NRI-C 法に基づく名目上の P 値

達成率は COVID-19 による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポonder補完法を用いて算出した。連続変数は MMRM を用いて解析した。

安 全 性

<投与 16 週時まで>

無作為割付された 182 例（本剤 15 mg 群 60 例、30 mg 群 60 例、プラセボ群 62 例）が 1 回以上投与を受けた（青少年の安全性解析対象集団）。投与 16 週時までの有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況を下表に示す。発現頻度が 5% 以上であった副作用は、本剤 15 mg 群ではかゆ 11.7%（7 例）及び上咽頭炎 6.7%（4 例）、30 mg 群ではかゆ 11.7%（7 例）及び嘔吐 5.0%（3 例）であった。

投与 16 週時までの有害事象の概要（青少年の安全性解析対象集団^{a)}）

	プラセボ群	本剤 15 mg 群	本剤 30 mg 群
有害事象	51.6% (32/62)	61.7% (37/60)	71.7% (43/60)
副作用	14.5% (9/62)	23.3% (14/60)	36.7% (22/60)
重篤な有害事象	0	1.7% (1/60)	0
投与中止に至った有害事象	1.6% (1/62)	1.7% (1/60)	0

a. 二重盲検投与期に治験薬投与を 1 回以上受けた青少年（12 歳以上 18 歳未満）集団

発現割合が 5%以上であった有害事象は、本剤 15 mg 群では、ざ瘡 13.3%（8 例）、上咽頭炎 10.0%（6 例）、頭痛 8.3%（5 例）、アトピー性皮膚炎 5.0%（3 例）、30 mg 群では、ざ瘡 15.0%（9 例）、嘔吐 8.3%（5 例）、発熱、上咽頭炎、上気道感染及び頭痛 各 6.7%（4 例）、腹痛、下痢、ウイルス性上気道感染、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及びカタル 各 5.0%（3 例）、プラセボ群では下痢、ブドウ球菌皮膚感染、頭痛及びアトピー性皮膚炎 各 6.5%（4 例）であった。重篤な有害事象は、本剤 15 mg 群で靱帯断裂 1 例（1.7%）が認められ、30 mg 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は、本剤 15 mg 群で肝機能異常 1 例（1.7%）、プラセボ群でアトピー性皮膚炎 1 例（1.6%）が認められ、30 mg 群では認められなかった。いずれの投与群でも死亡に至った有害事象の報告はなかった。

<投与 76 週時データカットオフ時点まで>

青少年被験者集団において、投与 76 週時データカットオフ時点までの有害事象の発現割合は、本剤 15 mg 群 94.4%（84/89 例）、30 mg 群 86.7%（78/90 例）であった。曝露量で調整した発現率が高かった（各投与群で 5 件/100 人以上）有害事象は、本剤 15 mg 群ではざ瘡 26 件（15.2 件/100 人年）、上咽頭炎 20 件（11.7 件/100 人年）、アトピー性皮膚炎 15 件（8.8 件/100 人年）、COVID-19 14 件（8.2 件/100 人年）、単純ヘルペス及び咳嗽 各 11 件（6.4 件/100 人年）、上気道感染及び頭痛 10 件（5.8 件/100 人年）、30 mg 群でざ瘡 30 例（16.6 件/100 人年）、上気道感染 25 件（13.9 件/100 人年）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 20 件（11.1 件/100 人年）、上咽頭炎 18 件（10.0 件/100 人年）、頭痛 12 件（6.7 件/100 人年）、COVID-19 11 件（6.1 件/100 人年）、発熱及びカタル 各 9 件（5.0 件/100 人年）であった。重篤な有害事象は、本剤 15 mg 群では 7.9%（7/89 例）、30 mg 群では 4.4%（4/90 例）であり、発現した重篤な有害事象は、15 mg 群で緑内障、細菌感染、バルトネラ症、コクサッキー性湿疹、単純ヘルペス、膿疱疹、爪囲炎、マイコプラズマ性肺炎、靱帯断裂、関節不安定、大うつ病及びアトピー性皮膚炎、30 mg 群でアナフィラキシー反応、ヘルペス性状湿疹、感染性湿疹及び人工流産が各 1 例であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤 15 mg 群では 7.9%（7/89 例）、30 mg 群では 4.4%（4/90 例）であり、15 mg 群で緑内障、肝機能異常、COVID-19、単純ヘルペス、眼部単純ヘルペス、心電図 QT 間隔異常及びヘモグロビン減少、30 mg 群で帯状疱疹、好酸球数増加、アトピー性皮膚炎及び人工流産が各 1 例であった。いずれの投与群でも死亡に至った有害事象の報告はなかった。

⑮ M17-377（Rising Up）試験：国内第Ⅲ相試験^{59)、60)、111)}

試験概要

目 的	中等症から重症の日本人アトピー性皮膚炎患者を対象に副腎皮質ステロイド外用薬併用下で本剤を投与したときの安全性の評価
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対 象	副腎皮質ステロイド外用薬若しくはカルシニューリン阻害外用薬で効果不十分であった、又はアトピー性皮膚炎に対する全身療法歴を有する日本人の中等症から重症の青少年及び成人アトピー性皮膚炎患者
主な組入れ基準	以下の基準を満たす 12 歳以上 75 歳以下の患者 - 慢性アトピー性皮膚炎の診断（Hanifin & Rajka の基準に基づく）を受けてから 3 年以上経過した患者 - スクリーニング及びベースライン来院時に EASI スコア 16 以上の患者 - スクリーニング及びベースライン来院時に vIGA-AD スコア 3 以上の患者 - スクリーニング及びベースライン来院時にアトピー性病変の体表面積 10%以上の患者

	・スクリーニング及びベースライン来院時に最悪のかゆみ NRS のベースライン時の週平均値 4 以上の患者 ・ベースライン来院前の少なくとも 7 日間、外用エモリエント（保湿剤）を 1 日 2 回使用している患者 ・副腎皮質ステロイド外用剤若しくはカルシニューリン阻害外用薬で効果不十分、又はアトピー性皮膚炎に対する全身療法歴を有する患者 主な除外基準 1) ベースライン前の所定期間内に以下のアトピー性皮膚炎の治療薬を使用している ① 4 週以内のアトピー性皮膚炎に対する全身療法 ② 半減期（既知の場合）の 5 倍又は 12 週間、どちらか長い方の期間以内の生物学的製剤 ③ 4 週以内の紫外線療法、レーザー療法、タンニングブース使用、又は疾患重症度に影響する若しくは疾患評価を妨げる可能性のある長時間の日光曝露 ④ 4 週以内の経口又は非経口漢方薬 ⑤ 2 週以内のマリファナ ⑥ 外用エモリエント（保湿剤）を除く 7 日以内の外用薬（副腎皮質ステロイド外用薬、カルシニューリン阻害外用薬、又はホスホジエステラーゼ 4 型阻害外用薬を含むがこれらに限定されない） 2) 被験者の安全性を確保するため、スクリーニング期間中に、以下の臨床検査値を認めた被験者を除外した：血清 AST 及び ALT が ULN の 2 倍超、eGFR が 40 mL/min/1.73 m² 未満（成人は 4 変数を用いた Modification of Diet in Renal Disease 簡易式、青少年は Schwartz 式に基づく）、総白血球数が 2500/μL 未満、好中球数（絶対値）が 1500/μL 未満、血小板数が 100000/μL 未満、リンパ球数（絶対値）が 800/μL 未満、及びヘモグロビン量が 10 g/dL 未満。
試験方法	本試験は、二重盲検投与期では、プラセボ群、本剤 15 mg 群及び 30 mg 群（いずれも 1 日 1 回投与）にそれぞれ 1:1:1 の割合で無作為割付し、副腎皮質ステロイド外用薬併用下で 16 週間投与した。ベースライン疾患重症度（中等症 [vIGA-AD スコア 3]、重症 [vIGA-AD スコア 4]）、及び年齢（18 歳未満、18～40 歳、40 歳超）を層別因子とした。 投与 16 週時に、盲検継続投与期へ移行し、二重盲検投与期でプラセボ群に割付けられた被験者を本剤 15 mg 群又は 30 mg 群（いずれも 1 日 1 回投与）に 1:1 の割合で再度無作為割付して治験薬を投与した。投与 52 週時（36 週間の盲検継続投与期の完了）後は、非盲検長期継続投与期として投与 160 週時まで治験薬の投与を継続することとした。二重盲検投与期で本剤 15 mg 群又は 30 mg 群に割り付けられた被験者は、同じ用量で投与 160 週時まで継続投与することとした。 すべての被験者は、ベースラインより以下のステップダウンレジメンで、副腎皮質ステロイド外用薬又はカルシニューリン阻害外用薬の併用投与を開始し、投与 16 週時まで継続した。 ・活動性病変部に Medium 強度の副腎皮質ステロイド外用薬*を最大 3 週間 1 日 1 回外用した。皮膚の薄い領域（顔面、頸部、間擦部及び単径部）又は Medium 強度の副腎皮質ステロイド外用薬*が安全でないと考えられる部位（例：皮膚萎縮部位）には Low 強度の副腎皮質ステロイド外用薬*又はカルシニューリン阻害外用薬を外用した。 ・病変が鎮静された場合（正常化又はほぼ正常化）、又は 3 週間連続して Medium 強度の副腎皮質ステロイド外用薬*を 1 日 1 回外用した後、Medium 強度から Low 強度の副腎皮質ステロイド外用薬*に切り替え、1 日 1 回、7 日間治療し、その後中止した。皮膚の敏感な部位には、Low 強度の副腎皮質ステロイド外用薬*又はカルシニューリン阻害外用薬を漸減した上で中止した。 ・病変が再燃又は持続する場合は、局所又は全身性の副腎皮質ステロイド外用薬の有害反応の徴候がない限り、病変が鎮静されるまで上述のステップダウンアプローチによる治療を再開した。 ・局所又は全身性副腎皮質ステロイド外用薬の有害反応の徴候について被験者を観察し、必要に応じて、ステップダウン治療を行うか、治療を中止することとした。医学的に推奨される場合（例えば被験者が広範囲の副腎皮質ステロイド外用薬による前治療を受け、皮膚線状、皮膚萎縮又は挫傷などの副腎皮質ステロイド外用薬の副作用の臨床徴候がある）、外用療法の期間及び強度を制限することを可とした。 ・投与 16 週時以降、治験責任（担当）医師の裁量でアトピー性皮膚炎に対する併用外用療法の提供を可とした。 ウェットラップを用いて必須併用薬の副腎皮質ステロイド外用薬又はカルシニューリン阻

	害外用薬を塗布することを禁止した。 治験薬の早期中止後、副腎皮質ステロイド外用薬又はカルシニューリン阻害外用薬のステップダウンレジメンの適用、並びに1日2回の外用エモリエントの要否は、治験責任（担当）医師の判断に基づいて決定することを可とした。 投与 4 週時以降、以下の条件を満たし、医学的に必要であると判断された場合は、アトピー性皮膚炎に対するレスキュー治療を実施することを可とした。 ・投与 4～24 週時：直近 2 回の規定来院時に EASI 50 を達成していない被験者 ・投与 24 週時以降：規定来院又は規定外来院時に EASI 50 を達成していない被験者 ＊：推奨されるステロイド外用薬の強度レベル（米国ガイドラインに従った強度レベル） <table border="1"> <tr> <th>強度^a</th><th>推奨されるステロイド外用薬^b</th></tr> <tr> <td>Low^b</td><td>ヒドロコルチゾン 1% クリーム</td></tr> <tr> <td>Medium</td><td>トリアムシノロンアセトニド 0.1% クリーム フルオシノロンアセトニド 0.025% 軟膏</td></tr> </table> a：被験者がこれらの副腎皮質ステロイド外用薬に不耐応である場合、又はそれらが利用できない場合、本試験の治験実施計画書付録に示したリストから同じ強度の副腎皮質ステロイド外用薬を代用することができることとした。 b：敏感な領域（例えば、顔面、頸部、間擦部、兎径部）には Low 強度のステロイドを適用した。	強度 ^a	推奨されるステロイド外用薬 ^b	Low ^b	ヒドロコルチゾン 1% クリーム	Medium	トリアムシノロンアセトニド 0.1% クリーム フルオシノロンアセトニド 0.025% 軟膏
強度 ^a	推奨されるステロイド外用薬 ^b						
Low ^b	ヒドロコルチゾン 1% クリーム						
Medium	トリアムシノロンアセトニド 0.1% クリーム フルオシノロンアセトニド 0.025% 軟膏						
有効性 評価項目	その他の探索的評価項目として以下の項目について評価した。 ・ vIGA-AD 0/1 達成かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善（低下）した被験者の割合 ・ EASI 50/75/90 達成率 ・ EASI スコアのベースラインからの変化量及び変化率 ・ 最悪のかゆみ NRS 4 以上改善達成率 ・ 最悪のかゆみ NRS のベースラインからの変化率						
統計手法	<u>解析対象集団</u> ・ ITT は無作為割付されたすべての被験者から構成された。 ・ 全本剤投与集団は無作為割付された、本剤投与を 1 回以上受けたすべての被験者から構成された。青少年のデータのみを抽出した日本人部分集団を解析対象として部分集団解析を行った。 <u>欠測値の取り扱い</u> 二重盲検投与期では、NRI 法で欠測値を補完した。連続変数は MMRM で解析した。盲検継続投与期では、投与中の被験者における長期有効性を OC 法により投与群ごとに要約することとし、欠測値の補完は行わないこととした。 <u>解析</u> 臨床的なアトピー性皮膚炎評価の要約を用いた。二重盲検投与期では、カテゴリー変数は、vIGA-AD カテゴリー（4 未満/4）及び年齢カテゴリー（青少年/成人）で層別した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いた。連続変数は、MMRM を用いた。						
安全性評価項目	有害事象、身体検査、臨床検査、心電図及びバイタルサイン						

【結 果】

初回承認時（52 週時）

二重盲検投与期では、青少年 29 例を含む 272 例（本剤 15 mg 群 91 例、30 mg 群 91 例、プラセボ群 90 例）が無作為割付され、全員が治験薬の投与を受けた。盲検継続投与期には 264 例（15 mg 群 89 例、30 mg 群 88 例、プラセボ群 87 例）が移行し、全員が治験薬の投与を受けた。治験薬の投与を中止した被験者は 8 例（15 mg 群 2 例、30 mg 群 3 例、プラセボ群 3 例）であり、主な中止理由は同意撤回であった。

盲検継続投与期及び非盲検長期継続投与期では、264 例（15 mg 群 89 例、30 mg 群 88 例、プラセボ群 87 例）が二重盲検投与期を完了し、すべての被験者が盲検継続投与期に移行した。データカットオフ日までに治験薬の投与を中止した被験者は 7 例（15 mg/15 mg 群 2 例、30 mg/30 mg 群 3 例、プラセボ/15 mg 群 1 例、プラセボ/30 mg 群 1 例）であり、主な中止理由は同意撤回であった。

有 効 性

<その他の探索的評価項目>

本試験では、有効性については、その他の探索的評価項目として評価した。

副腎皮質ステロイド外用薬（ステロイド外用薬）併用下において、本剤 15 mg および 30 mg を 1 日 1 回経口投与したとき、以下のいずれの評価項目においても本剤 15 mg 群、30 mg 群でプラセボ群に対する臨床的に重要かつ、統計学的な有意差が認められた。

投与 16 週時のその他の探索的評価項目（ITT）

評価項目	評価例数	達成率・変化率・変化量（95%CI）	P 値
vIGA-AD 0/1 達成率かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善（低下）した被験者の割合			
プラセボ群	90	6.7%（1.5, 11.8）	—
本剤 15 mg 群	91	40.7%（30.6, 50.8）	<0.001
本剤 30 mg 群	91	47.3%（37.0, 57.5）	<0.001
EASI スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均 [SE]）			
プラセボ群	58	-36.4 [3.9]（-44.0, -28.7）	—
本剤 15 mg 群	86	-75.5 [3.5]（-82.3, -68.7）	<0.001
本剤 30 mg 群	86	-82.4 [3.5]（-89.2, -75.6）	<0.001
EASI 90 達成率			
プラセボ群	90	5.6%（0.8, 10.3）	—
本剤 15 mg 群	91	41.8%（31.6, 51.9）	<0.001
本剤 30 mg 群	91	48.4%（38.1, 58.6）	<0.001
EASI 75 達成率			
プラセボ群	90	17.8%（9.9, 25.7）	—
本剤 15 mg 群	91	64.8%（55.0, 74.6）	<0.001
本剤 30 mg 群	91	74.7%（65.8, 83.7）	<0.001
EASI 50 達成率			
プラセボ群	90	27.8%（18.5, 37.0）	—
本剤 15 mg 群	91	84.6%（77.2, 92.0）	<0.001
本剤 30 mg 群	91	86.8%（79.9, 93.8）	<0.001
最悪のかゆみ NRS 4 以上改善達成率			
プラセボ群	90	12.2%（5.5, 19.0）	—
本剤 15 mg 群	90	41.1%（30.9, 51.3）	<0.001
本剤 30 mg 群	91	47.3%（37.0, 57.5）	<0.001
最悪のかゆみ NRS のベースラインからの変化率（最小二乗平均 [SE]）			
プラセボ群	58	-28.4 [4.0] %（-36.2, -20.5）	—
本剤 15 mg 群	83	-47.1 [3.7] %（-54.4, -39.8）	<0.001
本剤 30 mg 群	86	-53.7 [3.7] %（-60.9, -46.4）	<0.001

達成率はノンレスポンス補完法を用いて算出した。

達成例数は達成率から算出した。達成率は vIGA-AD カテゴリー及び年齢カテゴリー（主試験の青少年と成人）で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した。連続変数は MMRM を用いて解析した。

青少年集団解析（ITT）

評価項目	評価例数	達成率（95%CI）	P 値
vIGA-AD 0/1 達成かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善（低下）した被験者の割合			
プラセボ群	9	11.1%（0.0, 31.6）	—
本剤 15 mg 群	10	70.0%（41.6, 98.4）	<0.05
本剤 30 mg 群	10	50.0%（19.0, 81.0）	n.s
EASI 75 達成率			
プラセボ群	9	22.2%（0.0, 49.4）	—
本剤 15 mg 群	10	70.0%（41.6, 98.4）	n.s.
本剤 30 mg 群	10	90.0%（71.4, 100.0）	<0.01

評価項目	評価例数	達成率 (95%CI)	P 値
最悪のかゆみ NRS 4 以上改善達成率			
プラセボ群	9	0%	—
本剤 15 mg 群	10	10.0% (0.0, 28.6)	<0.001
本剤 30 mg 群	10	30.0% (1.6, 58.4)	<0.001

n.s. : 統計学的有意差なし ($p>0.05$)

達成率はノンレスポonder補完法を用いて算出した。

達成例数は達成率から算出した。達成率は vIGA-AD カテゴリー及び年齢カテゴリー（主試験の青少年と成人）で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した。

投与 24 週時及び 52 週時の主な評価項目について下表に示す。

主な評価項目の長期継続投与期間における推移 (0C)

投与群	投与 24 週時	投与 52 週時
EASI 75 達成率		
本剤 15 mg	68.5%	75.6%
本剤 30 mg	81.6%	84.0%
プラセボ→本剤 15 mg	69.0%	65.9%
プラセボ→本剤 30 mg	70.5%	73.8%
EASI 90 達成率		
本剤 15 mg	40.4%	43.0%
本剤 30 mg	57.5%	64.2%
プラセボ→本剤 15 mg	33.3%	39.0%
プラセボ→本剤 30 mg	56.8%	52.4%
vIGA-AD 0/1 達成かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善（低下）した被験者の割合		
本剤 15 mg	37.1%	33.7%
本剤 30 mg	55.2%	54.3%
プラセボ→本剤 15 mg	38.1%	29.3%
プラセボ→本剤 30 mg	56.8%	42.9%
最悪のかゆみ NRS 4 以上改善達成率		
本剤 15 mg	49.4%	42.4%
本剤 30 mg	59.8%	55.6%
プラセボ→本剤 15 mg	54.8%	42.5%
プラセボ→本剤 30 mg	68.2%	61.9%

青少年解析集団の主な評価項目の長期継続投与期間における推移 (0C)

投与群	投与 24 週時	投与 52 週時
EASI 75 達成率		
本剤 15 mg	70.0%	77.8%
本剤 30 mg	90.0%	87.5%
プラセボ→本剤 15 mg	50.0%	25.0%
プラセボ→本剤 30 mg	33.3%	33.3%
EASI 90 達成率		
本剤 15 mg	40.0%	44.4%
本剤 30 mg	60.0%	62.5%
プラセボ→本剤 15 mg	25.0%	25.0%
プラセボ→本剤 30 mg	33.3%	33.3%

投与群	投与 24 週時	投与 52 週時
vIGA-AD 0/1 達成かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善（低下）した被験者の割合		
本剤 15 mg	60.0%	44.4%
本剤 30 mg	60.0%	37.5%
プラセボ→本剤 15 mg	0%	25.0%
プラセボ→本剤 30 mg	33.3%	33.3%
最悪のかゆみ NRS 4 以上改善達成率		
本剤 15 mg	50.0%	44.4%
本剤 30 mg	40.0%	37.5%
プラセボ→本剤 15 mg	25.0%	0%
プラセボ→本剤 30 mg	33.3%	33.3%

安 全 性

<投与 16 週時まで>

無作為割付された 272 例（本剤 15 mg 群 91 例、30 mg 群 91 例、プラセボ群 90 例）が 1 回以上投与を受けた（安全性解析対象集団）。投与 16 週時までの有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況を下表に示す。

投与 16 週時までの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	プラセボ群	本剤15 mg群	本剤30 mg群
有害事象	42.2% (38/90)	56.0% (51/91)	63.7% (58/91)
副作用	12.2% (11/90)	13.2% (12/91)	26.4% (24/91)
重篤な有害事象	1.1% (1/90)	1.1% (1/91)	1.1% (1/91)
投与中止に至った有害事象	1.1% (1/90)	2.2% (2/91)	1.1% (1/91)

投与 16 週時において、5 名以上に発現した有害事象は、本剤 15 mg 群でざ瘡、上咽頭炎各 13.2%（12 例）、30 mg 群では、ざ瘡 19.8%（18 例）、上咽頭炎 15.4%（14 例）、関節痛 5.5%（5 例）、プラセボ群では、上咽頭炎 15.6%（14 例）、ざ瘡 5.6%（5 例）であった。重篤な有害事象は、15 mg 群で 1 例（小脳出血）、30 mg 群で 1 例（単純ヘルペス）、プラセボ群 1 例（胆石症）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、15 mg 群 2 例（カポジ水痘様発疹、小脳出血）、30 mg 群 1 例（末梢性浮腫）及びプラセボ群 1 例（アトピー性皮膚炎）であった。いずれの投与群でも死亡に至った有害事象の報告はなかった。

青少年被験者集団での有害事象で 2 名以上に発現した有害事象は、本剤 15 mg 群でざ瘡、上気道感染各 30.0%（3 例）、30 mg 群でざ瘡 30.0%（3 例）、プラセボ群で上咽頭炎 33.3%（3 例）であった。いずれの投与群でも、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象の報告はなかった。

投与 24 週時でカットオフした有害事象の発現率の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15 mg群	本剤30 mg群
有害事象	60.2% (80/133)	69.9% (95/136)
副作用	21.8% (29/133)	31.6% (43/136)
重篤な有害事象	3.0% (4/133)	2.2% (3/136)
投与中止に至った有害事象	3.0% (4/133)	0.7% (1/136)

<投与 24 週時データカットオフ時点まで>

投与 24 週時データカットオフにおいて、発現割合が 5%以上であった有害事象は、本剤 15 mg 群では、上咽頭炎 18.0%（24 例）、ざ瘡 15.0%（20 例）、30 mg 群では、ざ瘡 27.9%（38 例）、上咽頭炎 20.6%（28 例）、及び帯状疱疹 8.1%（11 例）であった。発現割合が 5%以上であった副作用は、本剤 30 mg 群のざ瘡 12.5%（17 例）、帯状疱疹 7.4%

(10 例)であった。重篤な有害事象は、15 mg 群 4 例(蜂巣炎、带状疱疹、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、小脳出血各 1 例)、30 mg 群 3 例(带状疱疹 2 例、単純ヘルペス 1 例)であった。投与中止に至った有害事象は、15 mg 群 4 例(カポジ水痘様発疹、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、小脳出血、アトピー性皮膚炎各 1 例)、30 mg 群 1 例(末梢性浮腫)であった。いずれの投与群でも死亡に至った有害事象の報告はなかった。

青少年被験者集団で 2 例以上に発現した有害事象は、本剤 15 mg 群では、ざ瘡 28.6% (4 例)、上気道感染 21.4% (3 例)、上咽頭炎 14.3% (2 例)、30 mg 群では、ざ瘡、上咽頭各 35.7% (5 例)であった。投与中止に至った有害事象は 15 mg 群は、アトピー性皮膚炎 7.1% (1 例)、30 mg 群 0 例であった。いずれの投与群でも、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象の報告はなかった。

全体集団での曝露期間で調整後の 100 人年あたりの有害事象の発現率は、15 mg 群 251.3 件/100 人年及び 30 mg 群 300.7 件/100 人年であった。100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は、15 mg 群 4.8 件/100 人年及び 30 mg 群 3.7 件/100 人年であった。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、15 mg 群 4.8 件/100 人年及び 30 mg 群 1.2 件/100 人年であった。いずれの投与群でも死亡に至った有害事象はなかった。

青少年被験者集団での曝露期間で調整後の 100 人年あたりの有害事象の発現率は、本剤 15 mg 群 271.2 件/100 人年及び本剤 30 mg 群 382.2 件/100 人年であった。いずれの投与群でも重篤な有害事象はなかった。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、本剤 15 mg 群 10.0 件/100 人年であり、本剤 30 mg 群では報告されなかった。いずれの投与群でも死亡に至った有害事象はなかった。

<投与 52 週時データカットオフ時点まで>

投与 52 週時データカットオフ時点までの有害事象の発現割合は、本剤 15 mg 群 75.2% (100/133 例)、30 mg 群 80.9% (110/136 例)であった。発現割合が 5%以上であった有害事象は、15 mg 群では上咽頭炎 24.1% (32 例)、ざ瘡 17.3% (23 例)、带状疱疹、発熱各 5.3% (7 例)、30 mg 群ではざ瘡 32.4% (44 例)、上咽頭炎 30.9% (42 例)、带状疱疹 13.2% (18 例)、インフルエンザ 8.1% (11 例)、発熱 5.1% (7 例)であった。重篤な有害事象は、15 mg 群 6 例 6 件(糖尿病性白内障、虫垂炎、蜂巣炎、带状疱疹、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、小脳出血各 1 例)、30 mg 群 4 例 5 件(带状疱疹 2 件、虫垂炎、単純ヘルペス、気胸各 1 件)であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、15 mg 群 4 例 4 件(カポジ水痘様発疹、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、小脳出血、アトピー性皮膚炎各 1 例)、30 mg 群 3 例 3 件(末梢性浮腫、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、リンパ球形態異常各 1 例)であった。いずれの投与群でも死亡に至った有害事象の報告はなかった。

青少年被験者集団は、有害事象の発現割合は、本剤 15 mg 群 78.6% (11/14 例)、30 mg 群 85.7% (12/14 例)であった。2 例以上に発現した有害事象は、15 mg 群ではざ瘡 35.7% (5 例)、上咽頭炎及び上気道感染が各 21.4% (3 例)、インフルエンザ、発熱、貧血、外耳炎及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各 14.3% (2 例)、30 mg 群ではざ瘡及び上咽頭炎が各 42.9% (6 例)、インフルエンザ、咽頭炎、喘息及び頭痛が各 14.3% (2 例)であった。重篤な有害事象は、15 mg 群では虫垂炎 1 例が認められたが 30 mg 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は、15 mg 群ではアトピー性皮膚炎 1 例、30 mg 群ではリンパ球形態異常 1 例であった。いずれの投与群でも死亡に至った有害事象の報告はなかった。

全体集団での曝露期間で調整後の 100 人年あたりの有害事象の発現率は、本剤 15 mg 群 224.2 件/100 人年、30 mg 群 257.8 件/100 人年であった。100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は、15 mg 群 4.0 件/100 人年、30 mg 群 3.3 件/100 人年であった。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、15 mg 群 2.6 件/100 人年及び 30 mg 群 2.0 件/100 人年であった。いずれの投与群でも死亡に至った有害事象の報告はなかった。

青少年被験者集団での曝露期間で調整後の 100 人年あたりの有害事象の発現率は、本剤 15 mg 群 240.6 件/100 人年、30 mg 群 329.1 件/100 人年であった。100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は、15 mg 群 5.9 件/100 人年であり、30 mg 群では認められなかった。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、15 mg 群 5.9 件/100 人年及び 30 mg 群 6.9 件/100 人年であった。いずれの投与群でも死亡に至った有害事象の報告はなかった。

【結 果】

青少年における用法及び用量追加承認時（160 週時）

二重盲検投与期では、272 例（うち青少年被験者は 29 例、以下同様）の被験者（本剤 15 mg 群 91 例 [10 例]、30 mg 群 91 例 [10 例]、プラセボ群 90 例 [9 例]）が無作為割付され、すべての被験者が二重盲検投与期に治験薬の投与を受けた。264 例（28 例）（本剤 15 mg 群 89 例 [10 例]、30 mg 群 88 例 [10 例]、プラセボ/本剤 15 mg 群 42 例 [4 例]、プラセボ/本剤 30 mg 群 45 例 [4 例]）が盲検継続投与期に移行し、すべての被験者が盲検継続投与期及び非盲検長期継続投与期に治験薬の投与を受けた。

非盲検継続投与期を 230 例（21 例）（本剤 15 mg/15 mg 群 80 例 [9 例]、30 mg/30 mg 群 74 例 [7 例]、プラセボ/本剤 15 mg 群 36 例 [3 例]、プラセボ/本剤 30 mg 群 40 例 [2 例]）が完了し、230 例全員が治験を完了した。

有 効 性

<その他の探索的評価項目>

本試験では、有効性については、その他の探索的評価項目として評価した。

副腎皮質ステロイド外用薬（ステロイド外用薬）併用下における、二重盲検投与期に各投与群に割り付けられた被験者の有効性評価項目の結果を下表に示す。

投与 160 週時のその他の探索的評価項目（ITT）

評価項目	評価例数	達成率・変化率・変化量（95%CI）
vIGA-AD 0/1 達成かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善（低下）した被験者の割合（NRI）		
プラセボ→本剤 15 mg 群	28	25.0%（9.0, 41.0）
プラセボ→本剤 30 mg 群	30	33.3%（16.5, 50.2）
本剤 15 mg 群	89	33.7%（23.9, 43.5）
本剤 30 mg 群	88	40.9%（30.6, 51.2）
EASI スコアのベースラインからの変化量（OC）（最小二乗平均 [SE]）		
プラセボ→本剤 15 mg 群	35	-85.27 [3.400]
プラセボ→本剤 30 mg 群	38	-87.78 [3.373]
本剤 15 mg 群	77	-77.21 [2.803]
本剤 30 mg 群	74	-80.32 [2.993]
EASI 90 達成率（NRI）		
プラセボ→本剤 15 mg 群	28	35.7%（18.0, 53.5）
プラセボ→本剤 30 mg 群	30	40.0%（22.5, 57.5）
本剤 15 mg 群	89	34.8%（24.9, 44.7）
本剤 30 mg 群	88	48.9%（38.4, 59.3）
EASI 75 達成率（NRI）		
プラセボ→本剤 15 mg 群	28	53.6%（35.1, 72.0）
プラセボ→本剤 30 mg 群	30	70.0%（53.6, 86.4）
本剤 15 mg 群	89	61.8%（51.7, 71.9）
本剤 30 mg 群	88	63.6%（53.6, 73.7）
EASI 50 達成率（NRI）		
プラセボ→本剤 15 mg 群	28	71.4%（54.7, 88.2）
プラセボ→本剤 30 mg 群	30	80.0%（65.7, 94.3）
本剤 15 mg 群	89	78.7%（70.1, 87.2）
本剤 30 mg 群	88	78.4%（69.8, 87.0）
最悪のかゆみ NRS 4 以上改善達成率（NRI）		
プラセボ→本剤 15 mg 群	28	46.4%（28.0, 64.9）
プラセボ→本剤 30 mg 群	30	53.3%（35.5, 71.2）
本剤 15 mg 群	88	44.3%（33.9, 54.7）
本剤 30 mg 群	88	45.5%（35.1, 55.9）

評価項目	評価例数	達成率・変化率・変化量 (95%CI)
最悪のかゆみ NRS のベースラインからの変化率 (OC) (最小二乗平均 [SE])		
プラセボ→本剤 15 mg 群	35	-62.03 [6.122]
プラセボ→本剤 30 mg 群	38	-64.12 [6.028]
本剤 15 mg 群	77	-45.89 [5.037]
本剤 30 mg 群	74	-48.98 [5.354]

達成率はノンレスポonder補完法を用いて算出した。

達成率は Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した。

青少年被験者における投与 160 週時の主な評価項目を下表に示す。

青少年集団解析 (ITT_A^a)

評価項目	評価例数	達成例数
vIGA-AD 0/1 達成かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善 (低下) した被験者数		
プラセボ→本剤 15 mg 群	2	1
プラセボ→本剤 30 mg 群	3	0
本剤 15 mg 群	10	5
本剤 30 mg 群	10	5
EASI 75 達成例数		
プラセボ→本剤 15 mg 群	2	1
プラセボ→本剤 30 mg 群	3	1
本剤 15 mg 群	10	6
本剤 30 mg 群	10	6
最悪のかゆみ NRS 4 以上改善達成例数		
プラセボ→本剤 15 mg 群	2	1
プラセボ→本剤 30 mg 群	3	1
本剤 15 mg 群	10	7
本剤 30 mg 群	10	3

a. 青少年 (12 歳以上 18 歳未満) の ITT 集団

症例数が 10 例未満のため達成率の%表記を行っていない。

安 全 性

<投与 16 週時まで：青少年被験者集団>

二重盲検投与期において、無作為割付された 29 例 (本剤 15 mg 群 10 例、30 mg 群 10 例、プラセボ群 9 例) が 1 回以上投与を受けた (青少年の安全性解析対象集団)。投与 16 週時までの有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況を下表に示す。

投与 16 週時までの有害事象の発現率の概要 (青少年の安全性解析対象集団^a)

	プラセボ群	本剤15 mg群	本剤30 mg群
有害事象	66.7% (6/9)	90.0% (9/10)	80.0% (8/10)
副作用	11.1% (1/9)	20.0% (2/10)	10.0% (1/10)
重篤な有害事象	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0

a. 二重盲検投与期に治験薬投与を 1 回以上受けた青少年 (12 歳以上 18 歳未満) 集団

<投与 160 週時まで>

全集団

全投与期間中、無作為割付された 269 例が 1 回以上投与を受けた（安全性解析対象集団）。投与 160 週時までの有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況を下表に示す。

投与 160 週時の有害事象の発現率の概要（安全性解析対象集団）

	本剤15 mg群	本剤30 mg群
有害事象	91.0% (121/133)	91.2% (124/136)
副作用	52.6% (70/133)	54.4% (74/136)
重篤な有害事象	11.3% (15/133)	9.6% (13/136)
投与中止に至った有害事象	6.0% (8/133)	5.1% (7/136)

発現した重篤な有害事象は、本剤 15 mg 群で糖尿病性白内障、網膜剥離、アルコール性膵炎、兎径ヘルニア、過敏性腸症候群、嚢胞、虫垂炎、蜂巣炎、ヘルペス性状湿疹、感染性腸炎、帯状疱疹、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、敗血症性ショック、脳振盪、皮膚裂傷、小脳出血、身体症状症及び自然気胸、本剤 30 mg 群で陰嚢水腫、大腸ポリープ、虫垂炎、COVID-19、単純ヘルペス、帯状疱疹、皮膚播種性帯状疱疹、播種性帯状疱疹、半月板損傷、橈骨骨折、変形性脊椎症、骨腫及び気胸であった。曝露量で調整した 100 人年あたりの有害事象の発現率は、本剤 15 mg 群で 192.1 件/100 人年、30 mg 群で 214.4 件/100 人年であった。100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は、本剤 15 mg 群で 4.9 件/100 人年、30 mg 群で 4.4 件/100 人年であった。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、本剤 15 mg 群で 2.5 件/100 人年、30 mg 群で 1.9 件/100 人年であった。いずれの投与群でも死亡に至った有害事象は認められなかった。

青少年被験者集団

全投与期間中、無作為割付された 28 例が 1 回以上投与を受けた（青少年の安全性解析対象集団）。投与 160 週時までの有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況を下表に示す。

投与 160 週時の有害事象の発現率の概要（青少年の安全性解析対象集団^{a)}）

	本剤15 mg群	本剤30 mg群
有害事象	92.9% (13/14)	92.9% (13/14)
副作用	57.1% (8/14)	50.0% (7/14)
重篤な有害事象	21.4% (3/14)	7.1% (1/14)
投与中止に至った有害事象	7.1% (1/14)	7.1% (1/14)

a. 全投与期間中に治験薬投与を 1 回以上受けた青少年（12 歳以上 18 歳未満）集団

発現した重篤な有害事象は、本剤 15 mg 群で過敏性腸症候群、虫垂炎及び脳振盪、本剤 30 mg 群で半月板損傷であった。青少年被験者集団における、曝露量で調整した 100 人年あたりの有害事象の発現率は、本剤 15 mg 群で 185.4 件/100 人年、30 mg 群で 272.0 件/100 人年であった。100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は、本剤 15 mg 群で 7.9 件/100 人年、30 mg 群で 3.0 件/100 人年であった。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、本剤 15 mg 群で 2.6 件/100 人年、30 mg 群で 3.0 件/100 人年であった。いずれの投与群でも死亡に至った有害事象は認められなかった。

<潰瘍性大腸炎>

⑩ M14-234（U-ACHIEVE）試験 Substudy 2：国際共同第Ⅲ相導入療法試験⁶¹⁾

試験概要

目 的	中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象として、最長 16 週間の導入療法において本剤 45 mg 1 日 1 回を経口投与したときの有効性及び安全性の評価
試験デザイン	国際共同（本邦を含む 39 カ国）、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験

対 象	従来の治療（経口アミノサリチル酸製剤、免疫調節薬又は副腎皮質ステロイド）又は生物学的製剤に対して効果不十分、効果減弱又は不耐容であった中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者
主な組入れ基準	主な選択基準 以下の基準を満たす 16 歳以上 75 歳以下の男女 ・ベースラインの 90 日以上前に潰瘍性大腸炎と診断され、スクリーニング期間中に全大腸内視鏡検査で診断が確認されると共に、現在の感染症、上皮異形成及び/又は悪性腫瘍が除外されている患者 ・Adapted Mayo スコア 5-9、かつ内視鏡サブスコア 2-3（中央判定による評価）の活動性潰瘍性大腸炎を有し、経口アミノサリチル酸製剤、副腎皮質ステロイド、免疫調節薬及び/又は生物学的製剤のいずれかひとつ以上に対して効果不十分、効果減弱又は不耐容である患者 ・健康状態にその他の問題がない患者 主な除外基準 ・クローン病と診断されている患者 ・劇症の大腸炎及び/又は中毒性巨大結腸症と診断されている患者 ・病変が直腸のみに限局している患者 ・結腸全摘術若しくは結腸亜全摘術、回腸瘻、Kock パウチ又は回腸ストマ造設の既往がある患者、又は腸管の手術を予定している患者 ・副腎皮質ステロイド、免疫調節薬等の治験実施計画書に規定された併用禁止薬を投与された患者
試験方法	本試験は、Part 1 及び Part 2 の 2 つのパートで構成された。 Part 1（8 週間の導入療法期）：試験に組み入れた被験者 474 例を二重盲検下で本剤 45 mg 群（1 日 1 回）又はプラセボ群（1 日 1 回）のいずれかに 2 : 1 の比率で無作為割付し、それぞれ 8 週間経口投与した。無作為化は、Bio-IR の状態（Bio-IR 又は Non-bio-IR）、副腎皮質ステロイドの使用（あり又はなし）及び Adapted Mayo スコア（7 以下又は 7 超）により層別化した。更に Bio-IR については生物学的製剤の前治療歴（1 回以下又は 1 回超）、Non-bio-IR については生物学的製剤の前治療歴（あり又はなし）により層別化した。Part 2（8 週間の延長治療期）：Part 1 の投与 8 週時に Adapted Mayo スコアによる臨床的改善を達成しなかった被験者は Part 2 に移行した。Part 2 では、すべての被験者（144 例）に本剤 45 mg（1 日 1 回）を非盲検下で 8 週間（投与 16 週時まで）投与した。
有効性の 主要評価項目	投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率 [Adapted Mayo スコアが 2 以下で、排便回数サブスコア（SFS）が 1 以下かつベースラインを超えない、直腸出血サブスコア（RBS）が 0、かつ内視鏡サブスコアが 1 以下（注：内視鏡検査中に脆弱性を示す所見が認められ、その他の内視鏡的活動が「軽度」の場合、内視鏡サブスコアを 2 とした）]
有効性の 副次評価項目	以下の順位付き副次評価項目 等 1. 投与 8 週時の内視鏡的改善率（内視鏡サブスコア 0 又は 1） 2. 投与 8 週時の内視鏡的寛解率（内視鏡サブスコア 0） 3. 投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率（Adapted Mayo スコアのベースラインからの減少が 2 以上かつ 30%以上、更に RBS の減少が 1 以上又は RBS が 1 以下） 4. 投与 2 週時の部分的 Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率（部分的 Adapted Mayo スコアのベースラインからの減少が 1 以上かつ 30%以上、更に RBS の減少が 1 以上又は RBS が 1 以下） 5. 投与 8 週時の組織学的-内視鏡的粘膜改善率（内視鏡サブスコアが 1 以下及び Geboes スコアが 3.1 以下） 6. 投与 8 週時の便意切迫感を報告しなかった被験者の割合 7. 投与 8 週時の腹痛を報告しなかった被験者の割合 8. 投与 8 週時の組織学的改善率（Geboes スコアがベースラインから減少） 9. 投与 8 週時の IBDQ 合計スコアのベースラインからの変化量 10. 投与 8 週時の粘膜治癒率（内視鏡サブスコアが 0 及び Geboes スコアが 2 未満） 11. 投与 8 週時の FACIT-F スコアのベースラインからの変化量 疾患活動性の評価には、下記の Mayo スコアを用いた。 ・ Full Mayo スコア：排便回数サブスコア（SFS）、直腸出血サブスコア（RBS）、physician's

	global assessment (PGA) サブスコア及び内視鏡サブスコアの合計 (各サブスコアの範囲は 0 から 3、Full Mayo スコアの範囲は 0 から 12) • Adapted Mayo スコア : SFS、RBS 及び内視鏡サブスコアの合計 (0-9) • 部分的 Adapted Mayo スコア : SFS、RBS の合計 (0-6) • 部分的 Mayo スコア : SFS、RBS 及び PGA サブスコアの合計 (0-9)
有効性の追加評価項目	1. 投与 16 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率 2. 投与 16 週時の内視鏡的改善率 3. 投与 16 週時の内視鏡的寛解率 4. 投与 16 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率 5. 投与 10 週時の部分的 Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率 6. 投与 16 週時の組織学的-内視鏡的粘膜改善率 7. 投与 16 週時の便意切迫感を報告しなかった被験者の割合 8. 投与 16 週時の腹痛を報告しなかった被験者の割合 9. 投与 16 週時の組織学的改善率 10. 投与 16 週時の IBDQ 合計スコアのベースラインからの変化量 11. 投与 16 週時の粘膜治癒率 12. 投与 16 週時の FACIT-F スコアのベースラインからの変化量
統計手法	<u>解析対象集団</u> 有効性の主要解析では、Part 1 で無作為割付し、二重盲検下で治験薬を 1 回以上投与した被験者 (ITT1 集団) を対象とした。安全性解析では、Part 1 で無作為割付し、治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者 (SA1 集団) 及び Part 2 で本剤 45 mg を 1 回以上投与したすべての被験者 (SA2 集団) を対象とした。 <u>欠測値の取扱い</u> 2 値変数の評価項目での欠測データを扱うための主要な解析手法として、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) による欠測データを扱うための多重補完法 (MI) を取り入れたノンレスポnderインピュテーション (NRI-C) を用いた。NRI-C では、COVID-19 又は COVID-19 感染拡大に関連する物流上の制限による欠測データは MI を用い、それ以外の規定された来院の許容期間中に評価されなかった被験者 (欠測又は試験の早期中止のいずれも) は非改善例として取り扱った。 <u>主要評価項目の主解析</u> 投与群間差は、Bio-IR の状態 (Bio-IR 又は Non-bio-IR)、ベースラインでの副腎皮質ステロイドの使用 (あり又はなし) 及びベースラインでの Adapted Mayo スコア (7 以下又は 7 超) を層別因子とした CMH 検定を用いて評価し、CMH に基づいた両側 95%CI を算出した。欠測データを扱うための主要な解析手法として、NRI-C を用いた。 <u>主な副次評価項目の解析</u> Part 1 の順位付き副次評価項目における 2 値変数の評価項目は、CMH 検定により解析し、欠測データを扱うための主要な解析手法として NRI-C を用いた。感度分析は、NRI-NC を用いて解析した。連続変数の評価項目は、MMRM を用いて解析し、AO 及び DBMI (事後解析) を用いた解析も実施した。 Part 2 の追加評価項目では、Part 2 で本剤 45 mg 1 日 1 回を 1 回以上投与した被験者 (ITT2 集団) を対象として要約統計量を算出した。また、欠測データを扱うための解析手法として NRI-C を用いた。 <u>多重性の取扱い</u> 主要評価項目及び順位付き副次評価項目の全体の第 I 種の過誤率は、fixed-sequence multiple testing procedure を用いて厳密に制御した。主要評価項目及び順位付き副次評価項目の順序に従って検定し、α を 0.05 (両側有意水準) とした。 <u>日本人部分集団解析</u> 全体集団の解析方法に準じ、解析を実施した。ただし、2 値変数の評価項目は被験者数が少なかったためカイ二乗検定により解析した。多重性の調整は行わなかった。 <u>Bio-IR の状態別部分集団解析</u> ITT1 集団の主要評価項目及び主な副次評価項目について、全体集団の解析方法に準じ、解析を実施した。
安全性評価項目	有害事象、特に注目すべき有害事象、臨床検査値及びバイタルサイン 等
薬物動態評価項目	血漿中ウパダシチニブ濃度

【結 果】

Part 1 で 474 例が無作為割付され（本剤 45 mg 群 319 例、プラセボ群 155 例）、すべての被験者が治験薬の投与を受けた（データベース固定前に重大な不遵守が認められた被験者 1 例の有効性データを除外して有効性の解析を実施した）。

Part 1 の被験者で構成される ITT1 集団（本剤 45 mg 群 319 例、プラセボ群 154 例）の人口統計学的特性及び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。ITT1 集団で治験薬の投与を中止した被験者は 31 例（本剤 45 mg 群 12 例、プラセボ群 19 例）であり、主な中止理由は本剤 45 mg 群で有害事象（7 例、2.2%）、プラセボ群で有効性の欠如（9 例、5.8%）であった。

Part 2 で本剤 45 mg の投与を受けた被験者は 144 例であり、そのうち Part 1 で本剤 45 mg を投与した本剤 45 mg/45 mg 群が 59 例、Part 1 でプラセボを投与したプラセボ/本剤 45 mg 群が 85 例であった。Part 2 の被験者で構成される ITT2 集団（本剤 45 mg/45 mg 群 59 例、プラセボ/本剤 45 mg 群 84 例）で治験薬の投与を中止した被験者は 20 例（本剤 45 mg/45 mg 群 11 例、プラセボ/本剤 45 mg 群 9 例）であり、主な中止理由は本剤 45 mg/45 mg 群で有効性の欠如（7 例、11.9%）、プラセボ/本剤 45 mg 群で有効性の欠如及び同意撤回（各 3 例、3.6%）であった。

日本人被験者では 78 例が無作為割付され（本剤 45 mg 群 55 例、プラセボ群 23 例）、すべての被験者が治験薬の投与を受けた。Part 1 の被験者で構成される ITT1 集団の日本人被験者で治験薬の投与を中止した被験者は 7 例（本剤 45 mg 群 4 例、プラセボ群 3 例）であり、主な中止理由は本剤 45 mg 群及びプラセボ群ともに有害事象であった。

Part 2 で本剤 45 mg の投与を受けた日本人被験者は 22 例（本剤 45 mg/45 mg 群 7 例、プラセボ/本剤 45 mg 群 15 例）であった。Part 2 の被験者で構成される ITT2 集団の日本人被験者で治験薬の投与を中止した被験者はプラセボ/本剤 45 mg 群の 1 例であり、中止理由は同意撤回であった。

有 効 性

<主要評価項目>

投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率は、プラセボ群と比較して本剤 45 mg 群で統計学的に有意に高かった。

投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率（NRI-C、ITT1 集団、全体集団及び日本人部分集団）

投与群	評価 例数	達成 例数	臨床的寛解率 (95%CI ^a)	プラセボ群との差	
				調整済の差、又は差 (95%CI ^b)	P 値 ^c
全体集団					
プラセボ	154	7	4.8% (1.3, 8.2)	—	—
本剤 45 mg	319	83	26.1% (21.3, 31.0)	21.6% (15.8, 27.4)	<0.001
日本人部分集団					
プラセボ	23	2	8.7% (0.0, 20.2)	—	—
本剤 45 mg	55	17	30.9% (18.7, 43.1)	22.2% (5.4, 39.0)	0.037

a : COVID-19 による欠測データがある場合は、PROC MIANALYZE を用いた Student-t 分布に基づいて算出した。COVID-19 による欠測データがない場合は、二項分布の正規近似に基づいて算出した。

b : [全体集団] 調整済の差の 95%CI は、ベースラインでの副腎皮質ステロイド使用（あり又はなし）、Adapted Mayo スコア（7 以下又は 7 超）及び Bio-IR の状態（Bio-IR 又は Non-bio-IR）に従って調整した CMH 検定により算出した。
[日本人部分集団] 差の 95%CI は、二項分布の正規近似に基づいて算出した。

c : [全体集団] ベースラインでの副腎皮質ステロイド使用（あり又はなし）、Adapted Mayo スコア（7 以下又は 7 超）及び Bio-IR の状態（Bio-IR 又は Non-bio-IR）に従って調整した CMH 検定により算出した。
[日本人部分集団] カイ二乗検定により算出した。

<順位付き副次評価項目>

順位付き副次評価項目 11 項目は、プラセボ群と比較して本剤 45 mg 群で統計学的に有意に高かった。

順位付き副次評価項目（NRI-C、ITT1 集団、全体集団）

投与群	評価 例数	達成 例数	達成率（95%CI ^a ）	プラセボ群との差	
				調整済の差（95%CI ^b ）	P 値 ^b
投与 8 週時の内視鏡的改善率					
プラセボ	154	11	7.4%（3.2, 11.5）	—	—
本剤 45 mg	319	116	36.3%（31.0, 41.7）	29.3%（22.6, 35.9）	<0.001
投与 8 週時の内視鏡的寛解率					
プラセボ	154	2	1.3%（0.0, 3.1）	—	—
本剤 45 mg	319	44	13.7%（9.9, 17.6）	12.7%（8.4, 17.0）	<0.001
投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率					
プラセボ	154	42	27.3%（20.2, 34.3）	—	—
本剤 45 mg	319	232	72.6%（67.7, 77.5）	46.3%（38.4, 54.2）	<0.001
投与 2 週時の部分的 Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率					
プラセボ	154	42	27.3%（20.2, 34.3）	—	—
本剤 45 mg	319	192	60.1%（54.7, 65.5）	33.3%（24.8, 41.8）	<0.001
投与 8 週時の組織学的-内視鏡的粘膜改善率					
プラセボ	154	10	6.6%（2.6, 10.5）	—	—
本剤 45 mg	319	96	30.1%（25.0, 35.1）	23.7%（17.5, 30.0）	<0.001
投与 8 週時の便意切迫感を報告しなかった被験者の割合					
プラセボ	154	33	21.4%（14.9, 27.9）	—	—
本剤 45 mg	319	154	48.4%（42.9, 53.9）	27.4%（19.2, 35.6）	<0.001
投与 8 週時の腹痛を報告しなかった被験者の割合					
プラセボ	154	36	23.4%（16.7, 30.1）	—	—
本剤 45 mg	319	149	46.6%（41.1, 52.1）	23.6%（15.1, 32.1）	<0.001
投与 8 週時の組織学的改善率					
プラセボ	154	35	22.5%（15.9, 29.1）	—	—
本剤 45 mg	319	175	55.0%（49.5, 60.5）	32.2%（23.8, 40.7）	<0.001
投与 8 週時の粘膜治癒率					
プラセボ	154	2	1.3%（0.0, 3.1）	—	—
本剤 45 mg	319	34	10.7%（7.3, 14.1）	9.7%（5.7, 13.7）	<0.001

a：COVID-19 による欠測データがある場合は、PROC MIANALYZE を用いた Student-t 分布に基づいて算出した。COVID-19 による欠測データがない場合は、二項分布の正規近似に基づいて算出した。

b：ベースラインでの副腎皮質ステロイド使用（あり又はなし）、Adapted Mayo スコア（7 以下又は 7 超）及び Bio-IR の状態（Bio-IR 又は Non-bio-IR）に従って調整した CMH 検定により算出した。差の 95%CI は、二項分布の正規近似に基づいて算出した。P 値は、カイ二乗検定により算出した。

投与 8 週時の IBDQ 合計スコア及び FACIT-F スコアのベースラインからの変化量（MMRM、ITT1 集団、全体集団）

投与群	評価例数	最小二乗平均（95%CI）	プラセボ群との差	
			最小二乗平均（95%CI）	P 値
投与 8 週時の IBDQ 合計スコアのベースラインからの変化量				
プラセボ	125	21.7（16.03, 27.28）	—	
本剤 45 mg	292	55.3（51.54, 59.15）	33.7（27.02, 40.36）	<0.001
投与 8 週時の FACIT-F スコアのベースラインからの変化量				
プラセボ	125	2.8（1.23, 4.44）	—	
本剤 45 mg	291	9.5（8.44, 10.61）	6.7（4.79, 8.59）	<0.001

投与群、来院、投与群-来院の交互作用及び無作為化層別因子を固定効果、ベースライン値を固定共変量とした MMRM を用いて解析した。

順位付き副次評価項目（NRI-C、ITT1 集団、日本人部分集団）

投与群	評価 例数	達成 例数	達成率（95%CI ^a ）	プラセボ群との差	
				差（95%CI ^b ）	P 値 ^c
投与 8 週時の内視鏡的改善率					
プラセボ	23	2	8.7%（0.0, 20.2）	—	
本剤 45 mg	55	20	36.4%（23.7, 49.1）	27.7%（10.5, 44.8）	0.013
投与 8 週時の内視鏡的寛解率					
プラセボ	23	0	0%（0.0, 0.0）	—	
本剤 45 mg	55	7	12.7%（3.9, 21.5）	12.7%（3.9, 21.5）	0.073
投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率					
プラセボ	23	4	17.4%（1.9, 32.9）	—	
本剤 45 mg	55	42	76.4%（65.1, 87.6）	59.0%（39.8, 78.1）	<0.001
投与 2 週時の部分的 Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率					
プラセボ	23	5	21.7%（4.9, 38.6）	—	
本剤 45 mg	55	34	61.8%（49.0, 74.7）	40.1%（18.9, 61.3）	0.001
投与 8 週時の組織学的-内視鏡的粘膜改善率					
プラセボ	23	2	8.7%（0.0, 20.2）	—	
本剤 45 mg	55	18	32.7%（20.3, 45.1）	24.0%（7.1, 41.0）	0.027
投与 8 週時の便意切迫感を報告しなかった被験者の割合					
プラセボ	23	5	21.7%（4.9, 38.6）	—	
本剤 45 mg	55	29	52.7%（39.5, 65.9）	31.0%（9.6, 52.4）	0.012
投与 8 週時の腹痛を報告しなかった被験者の割合					
プラセボ	23	7	30.4%（11.6, 49.2）	—	
本剤 45 mg	55	33	60.0%（47.1, 72.9）	29.6%（6.7, 52.4）	0.017
投与 8 週時の組織学的改善率					
プラセボ	23	4	17.4%（1.9, 32.9）	—	
本剤 45 mg	55	33	60.0%（47.1, 72.9）	42.6%（22.4, 62.8）	<0.001
投与 8 週時の粘膜治癒率					
プラセボ	23	0	0%（0.0, 0.0）	—	
本剤 45 mg	55	6	10.9%（2.7, 19.1）	10.9%（2.7, 19.1）	0.099

a：COVID-19 による欠測データがある場合は、PROC MIANALYZE を用いた Student-t 分布に基づいて算出した。COVID-19 による欠測データがない場合は、二項分布の正規近似に基づいて算出した。

b：二項分布の正規近似に基づいて算出した。

c：カイ二乗検定により算出した。

投与 8 週時の IBDQ 合計スコア及び FACIT-F スコアのベースラインからの変化量（MMRM、ITT1 集団、日本人部分集団）

投与群	評価例数	最小二乗平均（95%CI）	プラセボ群との差	
			最小二乗平均（95%CI）	P 値
投与 8 週時の IBDQ 合計スコアのベースラインからの変化量				
プラセボ	19	13.4（1.61, 25.12）	—	
本剤 45 mg	51	39.1（31.53, 46.73）	25.8（12.22, 39.30）	<0.001
投与 8 週時の FACIT-F スコアのベースラインからの変化量				
プラセボ	19	2.3（-1.19, 5.88）	—	
本剤 45 mg	51	5.4（3.01, 7.73）	3.0（-1.04, 7.09）	0.142

投与群、来院、投与群-来院の交互作用及び無作為化層別因子を固定効果、ベースライン値を固定共変量とした MMRM を用いて解析した。

<追加評価項目>

Part 2 で検討した追加評価項目について下表に示す。

追加評価項目（NRI-C、ITT2 集団）

投与群	評価例数	達成例数	達成率（95%CI ^a ）
投与 16 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率			
プラセボ/本剤 45 mg	84	19	22.7%（13.7, 31.6）
本剤 45 mg/45 mg	59	2	3.4%（0.0, 8.0）
投与 16 週時の内視鏡的改善率			
プラセボ/本剤 45 mg	84	22	26.4%（17.0, 35.9）
本剤 45 mg/45 mg	59	6	9.5%（1.7, 17.4）
投与 16 週時の内視鏡的寛解率			
プラセボ/本剤 45 mg	84	9	10.8%（4.1, 17.4）
本剤 45 mg/45 mg	59	2	3.5%（0.0, 8.3）
投与 16 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率			
プラセボ/本剤 45 mg	84	58	68.9%（59.0, 78.9）
本剤 45 mg/45 mg	59	30	50.8%（37.9, 63.8）
投与 10 週時の部分的 Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率			
プラセボ/本剤 45 mg	84	56	66.7%（56.6, 76.7）
本剤 45 mg/45 mg	59	23	39.6%（27.0, 52.3）
投与 16 週時の組織学的-内視鏡的粘膜改善率			
プラセボ/本剤 45 mg	84	17	20.3%（11.7, 28.9）
本剤 45 mg/45 mg	59	4	6.4%（0.0, 13.1）
投与 16 週時の便意切迫感を報告しなかった被験者の割合			
プラセボ/本剤 45 mg	84	41	48.8%（38.1, 59.5）
本剤 45 mg/45 mg	59	22	37.3%（24.9, 49.6）
投与 16 週時の腹痛を報告しなかった被験者の割合			
プラセボ/本剤 45 mg	84	41	48.8%（38.1, 59.5）
本剤 45 mg/45 mg	59	23	39.0%（26.5, 51.4）
投与 16 週時の組織学的改善率			
プラセボ/本剤 45 mg	84	37	44.4%（33.6, 55.1）
本剤 45 mg/45 mg	59	20	33.9%（21.5, 46.3）
投与 16 週時の粘膜治癒率			
プラセボ/45 mg	84	6	7.1%（1.6, 12.7）
本剤 45 mg/45 mg	59	1	2.0%（0.0, 5.8）

a：COVID-19 による欠測データがある場合は、PROC MIANALYZE を用いた Student-t 分布に基づいて算出した。COVID-19 による欠測データがない場合は、二項分布の正規近似に基づいて算出した。

投与 16 週時の IBDQ 合計スコア及び FACIT-F スコアのベースラインからの変化量（MMRM、ITT2 集団）

投与群	評価例数	最小二乗平均（95%CI）
投与 16 週時の IBDQ 合計スコアのベースラインからの変化量		
プラセボ/本剤 45 mg	70	51.0（42.95, 59.13）
本剤 45 mg/45 mg	46	53.3（43.39, 63.22）
投与 16 週時の FACIT-F スコアのベースラインからの変化量		
プラセボ/本剤 45 mg	70	7.9（5.82, 10.06）
本剤 45 mg/45 mg	46	10.6（8.00, 13.20）

投与群、来院、投与群-来院の交互作用及び無作為化層別因子を固定効果、ベースライン値を固定共変量とした MMRM を用いて解析した。

<Bio-IR の状態別 (Bio-IR、Non-bio-IR) の部分集団解析>

主要評価項目及び主な副次評価項目の Bio-IR の状態別による部分集団解析の結果を下表に示す。

主要評価項目及び主な副次評価項目 (NRI-C、ITT1 集団、Bio-IR の状態別の部分集団解析)

	投与群	評価 例数	達成 例数	達成率 (95%CI ^a)	プラセボ群との差 (95%CI ^b)
投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率					
Bio-IR	プラセボ	78	0	0.4% (0.0, 2.3)	—
	本剤 45 mg	168	30	17.9% (12.1, 23.8)	17.5% (11.4, 23.6)
Non-bio-IR	プラセボ	76	7	9.2% (2.7, 15.7)	—
	本剤 45 mg	151	53	35.2% (27.6, 42.9)	26.0% (16.0, 36.1)
投与 8 週時の内視鏡的寛解率					
Bio-IR	プラセボ	78	0	0% (0.0, 0.0)	—
	本剤 45 mg	168	15	8.9% (4.6, 13.3)	8.9% (4.6, 13.3)
Non-bio-IR	プラセボ	76	2	2.6% (0.0, 6.2)	—
	本剤 45 mg	151	29	19.1% (12.7, 25.4)	16.4% (9.1, 23.8)
投与 8 週時の内視鏡的改善率					
Bio-IR	プラセボ	78	1	1.7% (0.0, 4.8)	—
	本剤 45 mg	168	45	27.0% (20.2, 33.7)	25.3% (17.8, 32.7)
Non-bio-IR	プラセボ	76	10	13.2% (5.6, 20.8)	—
	本剤 45 mg	151	71	46.8% (38.7, 54.8)	33.6% (22.5, 44.7)
投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率					
Bio-IR	プラセボ	78	10	12.8% (5.4, 20.2)	—
	本剤 45 mg	168	108	64.4% (57.1, 71.6)	51.6% (41.2, 61.9)
Non-bio-IR	プラセボ	76	32	42.1% (31.0, 53.2)	—
	本剤 45 mg	151	124	81.8% (75.6, 88.0)	39.7% (27.0, 52.4)

a : COVID-19 による欠測データがある場合は、PROC MIANALYZE を用いた Student-t 分布に基づいて算出した。COVID-19 による欠測データがない場合は、二項分布の正規近似に基づいて算出した。

b : 二項分布の正規近似に基づいて算出した。

安全性

Part 1 で無作為割付された 474 例 (本剤 45 mg 群 319 例、プラセボ群 155 例) が治験薬の投与を 1 回以上受けた (SA1 集団)。また、投与 8 週時に Adapted Mayo スコアによる臨床的改善を達成せず、Part 2 に移行した 144 例 (本剤 45 mg/45 mg 群 59 例、プラセボ/本剤 45 mg 群 85 例) が本剤 45 mg の投与を 1 回以上受けた (SA2 集団)。投与 8 週時まで (Part 1) 及び 9 週時から 16 週時まで (Part 2) の有害事象、副作用、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の概要を下表に示す。発現割合が 3% 以上であった副作用は、Part 1 の 45 mg 群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加 4.1% (13 例)、好中球数減少 3.1% (10 例)、プラセボ群では潰瘍性大腸炎 7.1% (11 例) であった。Part 2 の 45 mg/45 mg 群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加 6.8% (4 例)、带状疱疹 3.4% (2 例)、プラセボ/45 mg 群では、带状疱疹 5.9% (5 例)、好中球減少症、上咽頭炎及び白血球数減少各 3.5% (3 例) であった。

Part 1 及び Part 2 における有害事象の概要 (SA1 集団及び SA2 集団、全体集団)

	Part 1 (SA1 集団)		Part 2 (SA2 集団)	
	プラセボ群	本剤 45 mg 群	プラセボ/ 本剤 45 mg 群	本剤 45 mg/ 45 mg 群
有害事象	61.9% (96/155)	56.4% (180/319)	60.0% (51/85)	52.5% (31/59)
副作用	23.2% (36/155)	27.6% (88/319)	31.8% (27/85)	23.7% (14/59)
重篤な有害事象	5.8% (9/155)	2.5% (8/319)	2.4% (2/85)	3.4% (2/59)
投与中止に至った有害事象	9.0% (14/155)	1.9% (6/319)	5.9% (5/85)	0

〈Part 1〉

発現割合が 5%以上であった有害事象は、45 mg 群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加 5.0% (16 例)、プラセボ群では潰瘍性大腸炎 13.5% (21 例)、貧血 5.8% (9 例) であった。重篤な有害事象は、45 mg 群 8 例 (潰瘍性大腸炎及び虫垂炎各 2 例、発熱、ノロウイルス性胃腸炎、肺炎及びウイルス感染各 1 例)、プラセボ群 9 例 10 件 (潰瘍性大腸炎 5 件、大腸炎、横隔膜ヘルニア、蜂巣炎、筋膿瘍及び低アルブミン血症各 1 件) であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、45 mg 群 6 例 7 件 (潰瘍性大腸炎 2 件、直腸異形成、発熱、帯状疱疹、ウイルス感染及び慢性腎臓病各 1 件)、プラセボ群 14 例 15 件 (潰瘍性大腸炎 11 件、大腸炎、筋膿瘍、ヘモグロビン減少及びそう痒症各 1 件) であった。死亡に至った有害事象は、いずれの投与群でも認められなかった。

〈Part 2〉

発現割合が 5%以上であった有害事象は、45 mg/45 mg 群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加 6.8% (4 例)、帯状疱疹 5.1% (3 例)、プラセボ/45 mg 群では貧血 8.2% (7 例)、発熱 7.1% (6 例)、帯状疱疹及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加各 5.9% (5 例) であった。重篤な有害事象は、45 mg/45 mg 群 2 例 (潰瘍性大腸炎及び低血圧各 1 例)、プラセボ/45 mg 群 2 例 3 件 (貧血 2 件、潰瘍性大腸炎 1 件) であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、45 mg/45 mg 群では認められず、プラセボ/45 mg 群 5 例 (帯状疱疹 2 例、潰瘍性大腸炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び胞隔炎各 1 例) であった。死亡に至った有害事象は、いずれの投与群でも認められなかった。

日本人被験者では、Part 1 で無作為割付された 78 例 (本剤 45 mg 群 55 例、プラセボ群 23 例) が治験薬の投与を 1 回以上受けた (SA1 集団)。また、投与 8 週時に Adapted Mayo スコアによる臨床的改善を達成せず、Part 2 に移行した 22 例 (本剤 45 mg/45 mg 群 7 例、プラセボ/本剤 45 mg 群 15 例) が本剤 45 mg の投与を 1 回以上受けた (SA2 集団)。投与 8 週時まで (Part 1) 及び 9 週時から 16 週時まで (Part 2) の有害事象、副作用、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況を下表に示す。発現例数が 2 例以上であった副作用は、Part 1 の 45 mg 群では好中球数減少 5.5% (3 例)、白血球減少症、好中球減少症、便秘、白血球数減少及びび瘡各 3.6% (2 例)、プラセボ群では潰瘍性大腸炎 13.0% (3 例) であった。Part 2 の 45 mg/45 mg 群では認められず、プラセボ/45 mg 群では白血球数減少 13.3% (2 例) であった。

Part 1 及び Part 2 における有害事象の概要 (SA1 集団及び SA2 集団、日本人部分集団)

	Part 1 (SA1 集団)		Part 2 (SA2 集団)	
	プラセボ群	本剤 45 mg 群	プラセボ/ 本剤 45 mg 群	本剤 45 mg/ 45 mg 群
有害事象	43.5% (10/23)	56.4% (31/55)	53.3% (8/15)	42.9% (3/7)
副作用	13.0% (3/23)	32.7% (18/55)	33.3% (5/15)	14.3% (1/7)
重篤な有害事象	4.3% (1/23)	7.3% (4/55)	0	0
投与中止に至った有害事象	8.7% (2/23)	7.3% (4/55)	6.7% (1/15)	0

〈Part 1〉

発現割合が5%以上であった有害事象は、45 mg 群では上咽頭炎 10.9%（6 例）、貧血、便秘及び好中球数減少各 5.5%（3 例）、プラセボ群では潰瘍性大腸炎 13.0%（3 例）、貧血及びそう痒症各 8.7%（2 例）であった。重篤な有害事象は、45 mg 群 4 例（潰瘍性大腸炎、発熱、虫垂炎及びウイルス感染各 1 例）、プラセボ群では低アルブミン血症 1 例であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、45 mg 群 4 例 5 件（潰瘍性大腸炎、発熱、带状疱疹、ウイルス感染及び慢性腎臓病各 1 件）、プラセボ群では潰瘍性大腸炎 2 例であった。死亡に至った有害事象は、いずれの投与群でも認められなかった。

〈Part 2〉

発現割合が5%以上であった有害事象は、45 mg/45 mg 群では带状疱疹、咳嗽及び高血圧各 14.3%（1 例）、プラセボ/45 mg 群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加 26.7%（4 例）、発熱及び白血球数減少 13.3%（2 例）、貧血、好中球減少症、腹部膨満、带状疱疹、上咽頭炎、口腔ヘルペス、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、好中球数減少及び頭痛各 6.7%（1 例）であった。重篤な有害事象は、いずれの投与群でも認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、45 mg/45 mg 群では認められず、プラセボ/45 mg 群では带状疱疹 1 例であった。死亡に至った有害事象は、いずれの投与群でも認められなかった。

薬物動態

投与後 24 時間以内の血漿中ウパダシチニブ濃度の平均値の範囲は、45 mg 群で 14.6～82.1 ng/mL であった。

注意 1：本邦で承認されている本剤の剤型及び規格：徐放錠（7.5 mg、15 mg、30 mg 及び 45 mg）。

注意 2：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

⑪ M14-675（U-ACCOMPLISH）試験：国際共同第Ⅲ相導入療法試験⁶²⁾

試験概要

目 的	中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象として、最長 16 週間の導入療法において本剤 45 mg 1 日 1 回を経口投与したときの有効性及び安全性の評価
試験デザイン	国際共同（本邦を含む 40 カ国）、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
対 象	従来の治療（経口アミノサリチル酸製剤、免疫調節薬又は副腎皮質ステロイド）又は生物学的製剤に対して効果不十分、効果減弱又は不耐容であった中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者
主な組入れ基準	主な選択基準 以下の基準を満たす 16 歳以上 75 歳以下の男女 - ベースラインの 90 日以上前に潰瘍性大腸炎と診断され、スクリーニング期間中に全大腸内視鏡検査で診断が確認されると共に、現在の感染症、上皮異形成及び/又は悪性腫瘍が除外されている患者 - Adapted Mayo スコア 5-9、かつ内視鏡サブスコア 2-3（中央判定による評価）の活動性潰瘍性大腸炎を有し、経口アミノサリチル酸製剤、副腎皮質ステロイド、免疫調節薬及び/又は生物学的製剤のいずれかひとつ以上に対して効果不十分、効果減弱又は不耐容である患者 - 健康状態にその他の問題がない患者 主な除外基準 - クローン病と診断されている患者 - 劇症の大腸炎及び/又は中毒性巨大結腸症と診断されている患者 - 病変が直腸のみに限局している患者 - 結腸全摘術若しくは結腸全摘術、回腸瘻、Kock パウチ又は回腸ストーマ造設の既往がある患者、又は腸管の手術を予定している患者 - 副腎皮質ステロイド、免疫調節薬等の治験実施計画書に規定された併用禁止薬を投与された患者

試験方法	本試験は、Part 1 及び Part 2 の2つのパートで構成された。 Part 1 (8 週間の導入療法期)：試験に組み入れた被験者 522 例を二重盲検下で本剤 45 mg 群 (1 日 1 回) 又はプラセボ群 (1 日 1 回) のいずれかに 2 : 1 の比率で無作為割付し、それぞれ 8 週間経口投与した。無作為化は、Bio-IR の状態 (Bio-IR 又は Non-bio-IR)、副腎皮質ステロイドの使用 (あり又はなし) 及び Adapted Mayo スコア (7 以下又は 7 超) により層別化した。更に Bio-IR については生物学的製剤の前治療歴 (1 回以下又は 1 回超)、Non-bio-IR については生物学的製剤の前治療歴 (あり又はなし) により層別化した。Part 2 (8 週間の延長治療期)：Part 1 の投与 8 週時に Adapted Mayo スコアによる臨床的改善を達成しなかった被験者は Part 2 に移行した。Part 2 では、すべての被験者 (184 例) に本剤 45 mg (1 日 1 回) を非盲検下で 8 週間 (投与 16 週時まで) 投与した。
有効性の 主要評価項目	投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率 [Adapted Mayo スコアが 2 以下で、排便回数サブスコア (SFS) が 1 以下かつベースラインを超えない、直腸出血サブスコア (RBS) が 0、かつ内視鏡サブスコアが 1 以下 (注：内視鏡検査中に脆弱性を示す所見が認められ、その他の内視鏡的活動が「軽度」の場合、内視鏡サブスコアを 2 とした)]
有効性の 副次評価項目	以下の順位付き副次評価項目 等 1. 投与 8 週時の内視鏡的改善率 (内視鏡サブスコア 0 又は 1) 2. 投与 8 週時の内視鏡的寛解率 (内視鏡サブスコア 0) 3. 投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率 (Adapted Mayo スコアのベースラインからの減少が 2 以上かつ 30% 以上、更に RBS の減少が 1 以上又は RBS が 1 以下) 4. 投与 2 週時の部分的 Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率 (部分的 Adapted Mayo スコアのベースラインからの減少が 1 以上かつ 30% 以上、更に RBS の減少が 1 以上又は RBS が 1 以下) 5. 投与 8 週時の組織学的-内視鏡的粘膜改善率 (内視鏡サブスコアが 1 以下及び Geboes スコアが 3.1 以下) 6. 投与 8 週時の便意切迫感を報告しなかった被験者の割合 7. 投与 8 週時の腹痛を報告しなかった被験者の割合 8. 投与 8 週時の組織学的改善率 (Geboes スコアがベースラインから減少) 9. 投与 8 週時の IBDQ 合計スコアのベースラインからの変化量 10. 投与 8 週時の粘膜治癒率 (内視鏡サブスコアが 0 及び Geboes スコアが 2 未満) 11. 投与 8 週時の FACIT-F スコアのベースラインからの変化量 疾患活動性の評価には、下記の Mayo スコアを用いた。 ・ Full Mayo スコア：排便回数サブスコア (SFS)、直腸出血サブスコア (RBS)、physician's global assessment (PGA) サブスコア及び内視鏡サブスコアの合計 (各サブスコアの範囲は 0 から 3、Full Mayo スコアの範囲は 0 から 12) ・ Adapted Mayo スコア：SFS、RBS 及び内視鏡サブスコアの合計 (0-9) ・ 部分的 Adapted Mayo スコア：SFS、RBS の合計 (0-6) ・ 部分的 Mayo スコア：SFS、RBS 及び PGA サブスコアの合計 (0-9)
有効性の 追加評価項目	1. 投与 16 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率 2. 投与 16 週時の内視鏡的改善率 3. 投与 16 週時の内視鏡的寛解率 4. 投与 16 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率 5. 投与 10 週時の部分的 Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率 6. 投与 16 週時の組織学的-内視鏡的粘膜改善率 7. 投与 16 時の便意切迫感を報告しなかった被験者の割合 8. 投与 16 週時の腹痛を報告しなかった被験者の割合 9. 投与 16 週時の組織学的改善率 10. 投与 16 週時の IBDQ 合計スコアのベースラインからの変化量 11. 投与 16 週時の粘膜治癒率 12. 投与 16 週時の FACIT-F スコアのベースラインからの変化量
統計手法	<u>解析対象集団</u> 有効性の主要解析では、Part 1 で無作為割付し、二重盲検下で治験薬を 1 回以上投与した被験者 (ITT1 集団) を対象とした。安全性解析では、Part 1 で無作為割付し、治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者 (SA1 集団) 及び Part 2 で本剤 45 mg を 1 回以上投与したすべての被験者 (SA2 集団) を対象とした。

	<u>欠測値の取扱い</u> 2 値変数の評価項目での欠測データを扱うための主要な解析手法として、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）による欠測データを扱うための多重補完法（MI）を取り入れたノンレスポnderインプテーション（NRI-C）を用いた。NRI-Cでは、COVID-19又はCOVID-19感染拡大に関連する物流上の制限による欠測データはMIを用い、それ以外の規定された来院の許容期間中に評価されなかった被験者（欠測又は試験の早期中止のいずれも）は非改善例として取り扱った。 <u>主要評価項目の主解析</u> 投与群間差は、Bio-IR の状態（Bio-IR 又は Non-bio-IR）、ベースラインでの副腎皮質ステロイドの使用（あり又はなし）及びベースラインでの Adapted Mayo スコア（7 以下又は 7 超）を層別因子とした CMH 検定を用いて評価し、CMH に基づいた両側 95%CI を算出した。欠測データを扱うための主要な解析手法として、NRI-C を用いた。 <u>主な副次評価項目の解析</u> Part 1 の順位付き副次評価項目における 2 値変数の評価項目は、CMH 検定により解析し、欠測データを扱うための主要な解析手法として NRI-C を用いた。感度分析は、NRI-NC を用いて解析した。連続変数の評価項目は、MMRM を用いて解析し、AO 及び DBMI（事後解析）を用いた解析も実施した。 Part 2 の追加評価項目では、Part 2 で本剤 45 mg 1 日 1 回を 1 回以上投与した被験者（ITT2 集団）を対象として要約統計量を算出した。また、欠測データを扱うための解析手法として NRI-C を用いた。 <u>多重性の取扱い</u> 主要評価項目及び順位付き副次評価項目の全体の第 1 種の過誤率は、fixed-sequence multiple testing procedure を用いて厳密に制御した。主要評価項目及び順位付き副次評価項目の順序に従って検定し、α を 0.05（両側有意水準）とした。 <u>日本人部分集団解析</u> 全体集団の解析方法に準じ、解析を実施した。ただし、2 値変数の評価項目は被験者数が少なかったためカイ二乗検定により解析した。また、多重性の調整は行わなかった。 <u>Bio-IR の状態別部分集団解析</u> ITT1 集団の主要評価項目及び主な副次評価項目について、全体集団の解析方法に準じ、解析を実施した。
安全性評価項目	有害事象、特に注目すべき有害事象、臨床検査値及びバイタルサイン 等
薬物動態評価項目	血漿中ウパダシチニブ濃度

【結 果】

Part 1 で 522 例が無作為割付され（本剤 45 mg 群 345 例、プラセボ群 177 例）、本剤 45 mg 群に無作為割付された 1 例を除く 521 例が治験薬の投与を受けた（本試験では、データベース固定前に重大な不遵守が認められた被験者 6 例の有効性データを除外して有効性の解析を実施した）。Part 1 の被験者で構成される ITT1 集団（本剤 45 mg 群 341 例、プラセボ群 174 例）の人口統計学的特性及び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。ITT1 集団で治験薬の投与を中止した被験者は 24 例（本剤 45 mg 群 11 例、プラセボ群 13 例）であり、主な中止理由は本剤 45 mg 群で同意撤回 6 例、プラセボ群で有害事象 5 例であった。

Part 2 で本剤 45 mg の投与を受けた被験者は 184 例であり、そのうち Part 1 で本剤 45 mg を投与した本剤 45 mg/45 mg 群が 68 例、Part 1 でプラセボを投与したプラセボ/本剤 45 mg 群が 116 例であった。Part 2 の被験者で構成される ITT2 集団（本剤 45 mg/45 mg 群 66 例、プラセボ/本剤 45 mg 群 113 例）で治験薬の投与を中止した被験者は 9 例（本剤 45 mg/45 mg 群 4 例、プラセボ/本剤 45 mg 群 5 例）であり、主な中止理由は本剤 45 mg/45 mg 群で有害事象 2 例、プラセボ/本剤 45 mg 群で有害事象及び同意撤回各 2 例であった。

日本人被験者では 81 例が無作為割付され（本剤 45 mg 群 52 例、プラセボ群 29 例）、すべての被験者が治験薬の投与を受けた。Part 1 の被験者で構成される ITT1 集団の日本人被験者で治験薬の投与を中止した被験者は 4 例（本剤 45 mg 群 2 例、プラセボ群 2 例）であり、主な中止理由は本剤 45 mg 群で同意撤回 2 例、プラセボ群で同意撤回及び有効性の欠如各 1 例であった。Part 2 で本剤 45 mg の投与を受けた日本人被験者は 27 例（本剤 45 mg/45 mg 群 7 例、プラセボ/本剤 45 mg 群 20 例）であった。Part 2 の被験者で構成される ITT2 集団の日本人被験者で治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

有効性

<主要評価項目>

投与8週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率は、プラセボ群と比較して本剤 45 mg 群で統計学的に有意に高かった。

投与8週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率（NRI-C、ITT1 集団、全体集団及び日本人部分集団）

投与群	評価例数	達成例数	臨床的寛解率（95%CI ^a ）	プラセボ群との差	
				調整済の差、又は差（95%CI） ^b	P 値 ^c
全体集団					
プラセボ	174	7	4.1%（1.1, 7.1）	—	—
本剤 45 mg	341	114	33.5%（28.5, 38.5）	29.0%（23.2, 34.7）	<0.001
日本人部分集団					
プラセボ	29	1	3.4%（0.0, 10.1）	—	—
本剤 45 mg	52	16	30.8%（18.2, 43.3）	27.3%（13.1, 41.5）	0.004

a：COVID-19 による欠測データがある場合は、PROC MIANALYZE を用いた Student-t 分布に基づいて算出した。COVID-19 による欠測データがない場合は、二項分布の正規近似に基づいて算出した。

b：[全体集団] 調整済の差の CI は、ベースラインでの副腎皮質ステロイド使用（あり又はなし）、Adapted Mayo スコア（7 以下又は 7 超）及び Bio-IR の状態（Bio-IR 又は Non-bio-IR）に従って調整した CMH 検定により算出した。

[日本人部分集団] 差の CI は、二項分布の正規近似に基づいて算出した。

c：[全体集団] ベースラインでの副腎皮質ステロイド使用（あり又はなし）、Adapted Mayo スコア（7 以下又は 7 超）及び Bio-IR の状態（Bio-IR 又は Non-bio-IR）に従って調整した CMH 検定により算出した。

[日本人部分集団] カイ二乗検定により算出した。

<順位付き副次評価項目>

順位付き副次評価項目 11 項目は、プラセボ群と比較して本剤 45 mg 群で統計学的に有意に高かった。

順位付き副次評価項目（NRI-C、ITT1 集団、全体集団）

投与群	評価例数	達成例数	達成率（95%CI ^a ）	プラセボ群との差	
				調整済の差（95%CI ^b ）	P 値 ^b
投与 8 週時の内視鏡的改善率					
プラセボ	174	14	8.3%（4.1, 12.5）	—	
本剤 45 mg	341	150	44.0%（38.8, 49.3）	35.1%（28.6, 41.6）	< 0.001
投与 8 週時の内視鏡的寛解率					
プラセボ	174	3	1.7%（0.0, 3.7）	—	
本剤 45 mg	341	62	18.2%（14.1, 22.3）	15.9%（11.4, 20.3）	< 0.001
投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率					
プラセボ	174	44	25.4%（18.9, 31.8）	—	
本剤 45 mg	341	254	74.5%（69.9, 79.1）	49.4%（41.7, 57.1）	< 0.001
投与 2 週時の部分的 Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率					
プラセボ	174	45	25.9%（19.4, 32.4）	—	
本剤 45 mg	341	216	63.3%（58.2, 68.5）	37.0%（28.8, 45.1）	< 0.001
投与 8 週時の組織学的-内視鏡的粘膜改善率					
プラセボ	174	10	5.9%（2.3, 9.4）	—	
本剤 45 mg	341	125	36.7%（31.6, 41.8）	30.1%（24.1, 36.2）	< 0.001
投与 8 週時の便意切迫感を報告しなかった被験者の割合					
プラセボ	174	45	25.9%（19.4, 32.4）	—	
本剤 45 mg	341	183	53.7%（48.4, 59.0）	27.1%（19.0, 35.3）	< 0.001

投与群	評価例数	達成例数	達成率 (95%CI ^a)	プラセボ群との差	
				調整済の差 (95%CI ^b)	P 値 ^b
投与 8 週時の腹痛を報告しなかった被験者の割合					
プラセボ	174	42	24.1% (17.8, 30.5)	—	
本剤 45 mg	341	183	53.7% (48.4, 59.0)	29.1% (20.9, 37.4)	<0.001
投与 8 週時の組織学的改善率					
プラセボ	174	43	24.5% (18.0, 30.9)	—	
本剤 45 mg	341	212	62.2% (57.0, 67.3)	37.9% (29.8, 46.1)	<0.001
投与 8 週時の粘膜治癒率					
プラセボ	174	3	1.7% (0.0, 3.7)	—	
本剤 45 mg	341	46	13.5% (9.9, 17.1)	11.3% (7.2, 15.3)	<0.001

a : COVID-19 による欠測データがある場合は、PROC MIANALYZE を用いた Student-t 分布に基づいて算出した。COVID-19 による欠測データがない場合は、二項分布の正規近似に基づいて算出した。

b : ベースラインでの副腎皮質ステロイド使用（あり又はなし）、Adapted Mayo スコア（7 以下又は 7 超）及び Bio-IR の状態（Bio-IR 又は Non-bio-IR）に従って調整した CMH 検定により算出した。

投与 8 週時の IBDQ 合計スコア及び FACIT-F スコアのベースラインからの変化量（MMRM、ITT1 集団、全体集団）

投与群	評価例数	最小二乗平均（95%CI）	プラセボ群との差	
			最小二乗平均（95%CI）	P 値
投与 8 週時の IBDQ 合計スコアのベースラインからの変化量				
プラセボ	156	21.1（15.98, 26.17）	—	
本剤 45 mg	315	52.2（48.57, 55.92）	31.2（24.98, 37.36）	<0.001
投与 8 週時の FACIT-F スコアのベースラインからの変化量				
プラセボ	155	3.5（2.02, 4.92）	—	
本剤 45 mg	312	9.4（8.38, 10.48）	6.0（4.19, 7.73）	<0.001

投与群、来院、投与群-来院の交互作用及び無作為化層別因子を固定効果、ベースライン値を固定共変量とした MMRM を用いて解析した。

順位付き副次評価項目（NRI-C、ITT1 集団、日本人部分集団）

投与群	評価例数	達成例数	達成率（95%CI ^a ）	プラセボ群との差	
				差（95%CI ^b ）	P 値 ^c
投与 8 週時の内視鏡的改善率					
プラセボ	29	2	6.9%（0.0, 16.1）	—	
本剤 45 mg	52	20	38.5%（25.2, 51.7）	31.6%（15.4, 47.7）	0.002
投与 8 週時の内視鏡的寛解率					
プラセボ	29	0	0%（0.0, 0.0）	—	
本剤 45 mg	52	6	11.5%（2.9, 20.2）	11.5%（2.9, 20.2）	0.057
投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率					
プラセボ	29	7	24.1%（8.6, 39.7）	—	
本剤 45 mg	52	41	78.8%（67.7, 89.9）	54.7%（35.6, 73.8）	<0.001
投与 2 週時の部分的 Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率					
プラセボ	29	7	24.1%（8.6, 39.7）	—	
本剤 45 mg	52	35	67.3%（54.6, 80.1）	43.2%（23.0, 63.3）	<0.001
投与 8 週時の組織学的-内視鏡的粘膜改善率					
プラセボ	29	2	6.9%（0.0, 16.1）	—	
本剤 45 mg	52	19	36.5%（23.5, 49.6）	29.6%（13.6, 45.7）	0.004

投与群	評価例数	達成例数	達成率（95%CI ^a ）	プラセボ群との差	
				差（95%CI ^b ）	P 値 ^c
投与 8 週時の便意切迫感を報告しなかった被験者の割合					
プラセボ	29	11	37.9%（20.3, 55.6）	—	
本剤 45 mg	52	34	65.4%（52.5, 78.3）	27.5%（5.6, 49.3）	0.017
投与 8 週時の腹痛を報告しなかった被験者の割合					
プラセボ	29	10	34.5%（17.2, 51.8）	—	
本剤 45 mg	52	34	65.4%（52.5, 78.3）	30.9%（9.3, 52.5）	0.007
投与 8 週時の組織学的改善率					
プラセボ	29	8	27.6%（11.3, 43.9）	—	
本剤 45 mg	52	37	71.2%（58.8, 83.5）	43.6%（23.2, 64.0）	<0.001
投与 8 週時の粘膜治癒率					
プラセボ	29	0	0%（0.0, 0.0）	—	
本剤 45 mg	52	3	5.8%（0.0, 12.1）	5.8%（-0.6, 12.1）	0.187

a : COVID-19 による欠測データがある場合は、PROC MIANALYZE を用いた Student-t 分布に基づいて算出した。COVID-19 による欠測データがない場合は、二項分布の正規近似に基づいて算出した。

b : 二項分布の正規近似に基づいて算出した。

c : カイ二乗検定により算出した。

投与 8 週時の IBDQ 合計スコア及び FACIT-F スコアのベースラインからの変化量 (MMRM、ITT1 集団、日本人部分集団)

投与群	評価例数	最小二乗平均（95%CI）	プラセボ群との差	
			最小二乗平均（95%CI）	P 値
投与 8 週時の IBDQ 合計スコアのベースラインからの変化量				
プラセボ	26	10.8（0.77, 20.76）	—	
本剤 45 mg	50	34.1（26.50, 41.62）	23.3（11.90, 34.69）	<0.001
投与 8 週時の FACIT-F スコアのベースラインからの変化量				
プラセボ	26	0.9（-1.35, 3.24）	—	
本剤 45 mg	50	4.9（3.12, 6.60）	3.9（1.36, 6.48）	0.003

投与群、来院、投与群-来院の交互作用及び無作為化層別因子を固定効果、ベースライン値を固定共変量とした MMRM を用いて解析した。

<追加評価項目>

Part 2 で検討した追加評価項目について下表に示す。

追加評価項目 (NRI-C、ITT2 集団)

投与群	評価例数	達成例数	達成率 (95%CI ^a)
投与 16 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率			
プラセボ/本剤 45 mg	113	26	23.0% (15.2, 30.8)
本剤 45 mg/45 mg	66	5	7.6% (1.2, 14.0)
投与 16 週時の内視鏡的改善率			
プラセボ/本剤 45 mg	113	40	35.7% (26.8, 44.6)
本剤 45 mg/45 mg	66	12	18.6% (9.1, 28.1)
投与 16 週時の内視鏡的寛解率			
プラセボ/本剤 45 mg	113	15	13.3% (7.0, 19.6)
本剤 45 mg/45 mg	66	4	6.1% (0.3, 11.8)

投与群	評価例数	達成例数	達成率 (95%CI ^a)
投与 16 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率			
プラセボ/本剤 45 mg	113	73	64.5% (55.6, 73.3)
本剤 45 mg/45 mg	66	30	45.5% (33.4, 57.5)
投与 10 週時の部分的 Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率			
プラセボ/本剤 45 mg	113	62	54.6% (45.3, 63.8)
本剤 45 mg/45 mg	66	26	39.2% (27.4, 51.1)
投与 16 週時の組織学的-内視鏡的粘膜改善率			
プラセボ/本剤 45 mg	113	34	30.3% (21.8, 38.8)
本剤 45 mg/45 mg	66	10	15.4% (6.6, 24.1)
投与 16 週時の便秘切迫感を報告しなかった被験者の割合			
プラセボ/本剤 45 mg	113	61	54.0% (44.8, 63.2)
本剤 45 mg/45 mg	66	16	24.2% (13.9, 34.6)
投与 16 週時の腹痛を報告しなかった被験者の割合			
プラセボ/本剤 45 mg	113	55	48.7% (39.5, 57.9)
本剤 45 mg/45 mg	66	27	40.9% (29.0, 52.8)
投与 16 週時の組織学的改善率			
プラセボ/本剤 45 mg	113	62	54.7% (45.6, 63.9)
本剤 45 mg/45 mg	66	30	44.9% (32.8, 57.0)
投与 16 週時の粘膜治癒率			
プラセボ/本剤 45 mg	113	13	11.5% (5.6, 17.4)
本剤 45 mg/45 mg	66	3	4.5% (0.0, 9.6)

a : COVID-19 による欠測データがある場合は、PROC MIANALYZE を用いた Student-t 分布に基づいて算出した。COVID-19 による欠測データがない場合は、二項分布の正規近似に基づいて算出した。

投与 16 週時の IBDQ 合計スコア及び FACIT-F スコアのベースラインからの変化量 (MMRM、ITT2 集団)

投与群	評価例数	最小二乗平均 (95%CI)
投与 16 週時の IBDQ 合計スコアのベースラインからの変化量		
プラセボ/本剤 45 mg	100	53.7 (47.40, 59.90)
本剤 45 mg/45 mg	58	40.2 (32.01, 48.37)
投与 16 週時の FACIT-F スコアのベースラインからの変化量		
プラセボ/本剤 45 mg	98	10.0 (8.28, 11.72)
本剤 45 mg/45 mg	56	7.6 (5.34, 9.87)

投与群、来院、投与群-来院の交互作用及び無作為化層別因子を固定効果、ベースライン値を固定共変量とした MMRM を用いて解析した。

<Bio-IR の状態別 (Bio-IR、Non-bio-IR) の部分集団解析>

主要評価項目及び主な副次評価項目の Bio-IR の状態別による部分集団解析の結果を下表に示す。

主要評価項目及び主な副次評価項目 (NRI-C、ITT1 集団、Bio-IR の状態別の部分集団解析)

	投与群	評価例数	達成例数	達成率 (95%CI ^a)	プラセボ群との差 (95%CI ^b)
投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率					
Bio-IR	プラセボ	89	2	2.4% (0.0, 5.7)	—
	本剤 45 mg	173	51	29.6% (22.8, 36.4)	27.1% (19.6, 34.7)
Non-bio-IR	プラセボ	85	5	5.9% (0.9, 10.9)	—
	本剤 45 mg	168	63	37.5% (30.2, 44.8)	31.6% (22.8, 40.5)

	投与群	評価例数	達成例数	達成率 (95%CI ^a)	プラセボ群との差 (95%CI ^b)
投与 8 週時の内視鏡的寛解率					
Bio-IR	プラセボ	89	1	1.2% (0.0, 3.4)	—
	本剤 45 mg	173	22	12.7% (7.8, 17.7)	11.6% (6.1, 17.0)
Non-bio-IR	プラセボ	85	2	2.4% (0.0, 5.6)	—
	本剤 45 mg	168	40	23.8% (17.4, 30.3)	21.5% (14.3, 28.7)
投与 8 週時の内視鏡的改善率					
Bio-IR	プラセボ	89	4	4.8% (0.2, 9.4)	—
	本剤 45 mg	173	64	37.1% (29.9, 44.3)	32.3% (23.7, 40.8)
Non-bio-IR	プラセボ	85	10	12.0% (5.0, 18.9)	—
	本剤 45 mg	168	86	51.2% (43.6, 58.7)	39.2% (29.0, 49.5)
投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率					
Bio-IR	プラセボ	89	17	19.3% (11.0, 27.5)	—
	本剤 45 mg	173	120	69.4% (62.5, 76.2)	50.1% (39.4, 60.8)
Non-bio-IR	プラセボ	85	27	31.8% (21.9, 41.7)	—
	本剤 45 mg	168	134	79.8% (73.7, 85.8)	48.0% (36.4, 59.6)

a : COVID-19 による欠測データがある場合は、PROC MIANALYZE を用いた Student-t 分布に基づいて算出した。COVID-19 による欠測データがない場合は、二項分布の正規近似に基づいて算出した。

b : 二項分布の正規近似に基づいて算出した。

安全性

Part 1 で 522 例が無作為割付され、本剤 45 mg 群の 1 例を除く 521 例（本剤 45 mg 群 344 例、プラセボ群 177 例）が治験薬の投与を受けた（SA1 集団）。また、投与 8 週時に Adapted Mayo スコアによる臨床的改善を達成せず、Part 2 に移行した 184 例（本剤 45 mg/45 mg 群 68 例、プラセボ/本剤 45 mg 群 116 例）が本剤 45 mg の投与を 1 回以上受けた（SA2 集団）。Part1 及び Part 2 の有害事象、副作用、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の概要を下表に示す。発現割合が 3% 以上であった副作用は、Part 1 の 45 mg 群では掻癢 4.1%（14 例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 3.5%（12 例）、プラセボ群では認められなかった。Part 2 の 45 mg/45 mg 群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加 4.4%（3 例）、プラセボ/45 mg 群では発疹 3.4%（4 例）であった。

Part 1 及び Part 2 における有害事象の概要（SA1 集団及び SA2 集団、全体集団）

	Part 1（SA1 集団）		Part 2（SA2 集団）	
	プラセボ群	本剤 45 mg 群	プラセボ/ 本剤 45 mg 群	本剤 45 mg/ 45 mg 群
有害事象	39.5% (70/177)	52.9% (182/344)	44.8% (52/116)	41.2% (28/68)
副作用	6.8% (12/177)	23.5% (81/344)	14.7% (17/116)	16.2% (11/68)
重篤な有害事象	4.5% (8/177)	3.2% (11/344)	3.4% (4/116)	1.5% (1/68)
投与中止に至った有害事象	5.1% (9/177)	1.7% (6/344)	1.7% (2/116)	2.9% (2/68)

〈Part 1〉

発現割合が 5% 以上であった有害事象は、45 mg 群では掻癢 7.0%（24 例）、プラセボ群では頭痛 5.1%（9 例）であった。重篤な有害事象は、45 mg 群 11 例（潰瘍性大腸炎 4 例、貧血、胸痛、COVID-19 肺炎、デング熱、手骨折、栄養障害及び急性精神病各 1 例）、プラセボ群 8 例 12 件（潰瘍性大腸炎 3 件、貧血、大腸炎、大腸穿孔、腸球菌感染、大腸菌感染、消化管ストーマ壊死、肺塞栓症、壊疽性膿皮症及び骨盤静脈血栓症各 1 件）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、45 mg 群 6 例 10 件（潰瘍性大腸炎 3 件、リンパ球減少症、耳鳴、霧視、関節痛、関節炎、弾発指及び灼熱感各 1 件）、プラセボ群 9 例 15 件（潰瘍性大腸炎 5 件、大腸穿孔、無力症、疲労、腸球菌感染、大腸菌感染、消化管ストーマ壊死、頭痛、片頭痛、肺塞栓症及び骨盤静脈血栓症各 1 件）であった。死亡に至った有害事象は、いずれの投与群でも認められなかった。

〈Part 2〉

発現割合が 5%以上であった有害事象は、45 mg/45 mg 群では貧血、発熱及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加各 5.9% (4 例)、プラセボ/45 mg 群ではざ瘡 5.2% (6 例) であった。重篤な有害事象は、45 mg/45 mg 群では潰瘍性大腸炎 1 例、プラセボ/45 mg 群では 4 例 5 件 (腹部不快感、下腹部痛、潰瘍性大腸炎、COVID-19 肺炎及び慢性閉塞性肺疾患各 1 件) であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、45 mg/45 mg 群では潰瘍性大腸炎 2 例、プラセボ/45 mg 群では 2 例 3 件 (潰瘍性大腸炎、発熱及び発疹各 1 件) であった。死亡に至った有害事象は、いずれの投与群でも認められなかった。

日本人被験者では、Part 1 で無作為割付された 81 例 (本剤 45 mg 群 52 例、プラセボ群 29 例) が治験薬の投与を 1 回以上受けた (SA1 集団)。また、投与 8 週時に Adapted Mayo スコアによる臨床的改善を達成せず、Part 2 に移行した 27 例 (本剤 45 mg/45 mg 群 7 例、プラセボ/本剤 45 mg 群 20 例) が本剤 45m の投与を 1 回以上受けた (SA2 集団)。Part 1 及び Part 2 の有害事象、副作用、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概要を下表に示す。2 例以上に発現した副作用は、Part 1 の 45 mg 群で、好中球減少症及び好中球数減少各 7.7% (4 例)、ざ瘡 5.8% (3 例)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 3.8% (2 例) であった。Part 2 では 2 例以上に発現した副作用はいずれの投与群でも認められなかった。

Part 1 及び Part 2 における有害事象の概要 (SA1 集団及び SA2 集団、日本人部分集団)

	Part 1 (SA1集団)		Part 2 (SA2集団)	
	プラセボ群	本剤45 mg群	プラセボ/ 本剤45 mg群	本剤45 mg/ 45 mg群
有害事象	37.9% (11/29)	61.5% (32/52)	45.0% (9/20)	57.1% (4/7)
副作用	0	32.7% (17/52)	10.0% (2/20)	28.6% (2/7)
重篤な有害事象	6.9% (2/29)	3.8% (2/52)	0	0
投与中止に至った有害事象	3.4% (1/29)	1.9% (1/52)	0	0

〈Part 1〉

発現割合が 5%以上であった有害事象は、45 mg 群ではざ瘡 11.5% (6 例)、好中球減少症、口内炎、発熱、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び好中球数減少各 7.7% (4 例)、毛包炎及び上咽頭炎各 5.8% (3 例)、プラセボ群では潰瘍性大腸炎及び上咽頭炎各 6.9% (2 例) であった。重篤な有害事象は、45 mg 群 2 例 (胸痛及び栄養障害各 1 例)、プラセボ群 2 例 (潰瘍性大腸炎及び壊疽性膿皮症各 1 例) であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、45 mg 群では 1 例に関節炎及び弾発指各 1 件、プラセボ群では潰瘍性大腸炎 1 例であった。死亡に至った有害事象は、いずれの投与群でも認められなかった。

〈Part 2〉

有害事象は、45 mg/45 mg 群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加 28.6% (2 例)、咽頭炎、白癬感染、好中球数減少、体重増加、脱毛症及び本態性高血圧症各 14.3% (1 例)、プラセボ/45 mg 群ではインフルエンザ及びざ瘡各 10.0% (2 例)、口内炎、麦粒腫、口腔ヘルペス、歯周炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中尿酸増加、関節痛及び脂漏性皮膚炎各 5.0% (1 例) であった。重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象は、いずれの投与群でも認められなかった。

薬物動態

投与後 24 時間以内の血漿中ウパダシチニブ濃度の平均値の範囲は、45 mg 群で 12.2~98.5 ng/mL であった。

注意 1：本邦で承認されている本剤の剤型及び規格：徐放錠 (7.5 mg、15 mg、30 mg 及び 45 mg)。

注意 2：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

⑱ M14-234 (U-ACHIEVE) 試験 Substudy 3 : 国際共同第Ⅲ相維持療法試験^{63, 64)}

試験概要

目 的	先行する導入療法試験で臨床的改善を達成した中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象として、最長 52 週間の維持療法において本剤 15 mg 又は 30 mg 1 日 1 回を経口投与したときの有効性及び安全性の評価
試験デザイン	国際共同 (本邦を含む 43 ヶ国)、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
対 象	M14-234 試験 Substudy (SS) 1、M14-234 試験 SS2 又は M14-675 試験での本剤の導入療法により Adapted Mayo スコアによる臨床的改善を達成した中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者
主な組入れ基準	M14-234 試験 SS1、M14-234 試験 SS2 又は M14-675 試験での 8 週間の導入療法期又は延長治療期の終了後に Adapted Mayo スコアによる臨床的改善を達成した被験者 (COVID-19 パンデミックの期間、投与 8 週時及び/又は 16 週時の内視鏡検査が欠測している被験者は、M14-234 試験 SS3 への組入れに不適格とした。M14-675 試験を完了した被験者は、M14-234 試験 SS3 に参加する前に M14-234 試験の同意が必要とした。) M14-234 試験 SS1、M14-234 試験 SS2 又は M14-675 試験では、以下の基準を満たす 16 歳以上 75 歳以下 (M14-234 試験 SS1 組入れ時は 18 歳以上 75 歳以下) の男女を組み入れた。 - 経口アミノサリチル酸製剤 (M14-234 試験 SS2 及び M14-675 試験のみ)、副腎皮質ステロイド、免疫調節薬及び/又は生物学的製剤のいずれかひとつ以上に対して効果不十分、効果減弱又は不耐容である被験者 - ベースラインの 90 日以上前に潰瘍性大腸炎と診断され、スクリーニング期間中に全大腸内視鏡検査で診断が確認されると共に、現在の特定のタイプの感染症、上皮異形成及び/又は悪性腫瘍が除外されている被験者 - Adapted Mayo スコア 5-9、かつ内視鏡サブスコア 2-3 (中央判定による評価) の中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎を有する被験者
試験方法	被験者 1046 例 (登録時) を本試験に組み入れ、1044 例に盲検下での投与割付けに従い最長 52 週間まで治験薬 (いずれも 1 日 1 回) を経口投与した。 本試験には、以下の 4 つのコホートが含まれた。 <u>Cohort 1</u> : M14-234 試験 SS1 で本剤 30 mg 又は 45 mg 投与、M14-234 試験 SS2 Part 1 又は M14-675 試験 Part 1 で本剤 45 mg 投与、M14-234 試験 SS2 Part 1 又は M14-675 試験 Part 1 でプラセボ投与後に Part 2 で本剤 45 mg 投与のいずれかを実施し、臨床的改善を達成した被験者 847 例を本剤 15 mg 群、30 mg 群又はプラセボ群のいずれかに 1 : 1 : 1 の比率で再無作為割付した。また、M14-234 試験 SS1 で本剤 15 mg を投与し、臨床的改善を達成した場合は、本剤 15 mg 群又はプラセボ群のいずれかのみ 1 : 1 の比率で再無作為割付した。 <u>Cohort 2</u> : M14-234 試験 SS1、M14-234 試験 SS2 Part 1 又は M14-675 試験 Part 1 で、二重盲検下でプラセボを 8 週間投与し、臨床的改善を達成した被験者 104 例は、引き続き盲検下でプラセボを投与した。 <u>Cohort 3</u> : 導入療法期で本剤 45 mg を投与し、臨床的改善を達成しなかった被験者のうち、M14-234 試験 SS2 Part 2 又は M14-675 試験 Part 2 の延長治療期に本剤 45 mg を投与し、投与 16 週時に臨床的改善を達成した被験者 75 例を本剤 15 mg 群又は 30 mg 群のいずれかに 1 : 1 の比率で再無作為割付した。 <u>Cohort 4</u> : M14-234 試験 SS1 で、二重盲検下で本剤 7.5 mg を 8 週間投与し、臨床的改善を達成した被験者 20 例は、引き続き盲検下で本剤 7.5 mg を投与した。
有効性の 主要評価項目	投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率 [Adapted Mayo スコアが 2 以下で、排便回数サブスコア (SFS) が 1 以下かつベースラインを超えない、直腸出血サブスコア (RBS) が 0、かつ内視鏡サブスコアが 1 以下 (注 : 内視鏡検査中に脆弱性を示す所見が認められ、その他の内視鏡的活動が「軽度」の場合、内視鏡サブスコアを 2 とした)]
有効性の 副次評価項目	以下の順位付き副次評価項目、等 - 投与 52 週時の内視鏡的改善率 (内視鏡サブスコア 0 又は 1) - 導入療法試験 (M14-234 試験 SS1、M14-234 試験 SS2 又は M14-675 試験) で Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解を達成した被験者での投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率 - 導入療法試験で Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解を達成した被験者のうち、投与 52 週時に Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解を達成し、かつ副腎皮質ステロイドを投与 52 週時までに 90 日間以上離脱していた被験者の割合

	4. 導入療法試験で内視鏡的改善を達成した被験者での投与 52 週時の内視鏡的改善率 5. 投与 52 週時の内視鏡的寛解率（内視鏡サブスコア 0） 6. 導入療法試験で Adapted Mayo スコアによる臨床的改善を達成した被験者での投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率（Adapted Mayo スコアのベースラインからの減少が 2 以上かつ 30%以上、更に RBS の減少が 1 以上又は RBS が 1 以下） 7. 投与 52 週時の組織学的-内視鏡的粘膜改善率（内視鏡サブスコアが 1 以下及び Geboes スコアが 3.1 以下） 8. 投与 52 週時の IBDQ 合計スコアのベースラインからの変化量 9. 投与 52 週時の粘膜治癒率（内視鏡サブスコアが 0 及び Geboes スコアが 2 未満） 10. 投与 52 週時の便意切迫感を報告しなかった被験者の割合 11. 投与 52 週時の腹痛を報告しなかった被験者の割合 12. 投与 52 週時の FACIT-F スコアのベースラインからの変化量 疾患活動性の評価には、下記の Mayo スコアを用いた。 ・ Full Mayo スコア：排便回数サブスコア（SFS）、直腸出血サブスコア（RBS）、physician's global assessment（PGA）サブスコア及び内視鏡サブスコアの合計（各サブスコアの範囲は 0 から 3、Full Mayo スコアの範囲は 0 から 12） ・ Adapted Mayo スコア：SFS、RBS 及び内視鏡サブスコアの合計（0-9） ・ 部分的 Adapted Mayo スコア：SFS、RBS の合計（0-6） ・ 部分的 Mayo スコア：SFS、RBS 及び PGA サブスコアの合計（0-9）
統計手法	<u>解析対象集団</u> 本試験（維持療法試験）で治験薬を 1 回以上投与した被験者（ITT 集団）のうち、本剤 45 mg 1 日 1 回 8 週間投与の導入療法で臨床的改善を達成し、維持療法期を 52 週間とした治験実施計画書に基づき Cohort 1 に組み入れた最初の 451 例の被験者を ITTA 集団、本剤 45 mg 1 日 1 回 16 週間投与の導入療法で臨床的改善を達成し、Cohort 3 に組み入れた被験者を ITTB 集団と定義した。主要評価項目及び順位付き副次評価項目は ITTA 集団を対象として解析した。安全性解析では、維持療法試験で治験薬を 1 回以上投与した全被験者（SA 集団）のうち、本剤 45 mg 1 日 1 回 8 週間投与の導入療法で臨床的改善を達成し、維持療法期を 52 週間とした治験実施計画書に基づき Cohort 1 に組み入れた最初の 451 例の被験者（SAA 集団）、及び本剤 45 mg 16 週間投与の導入療法で臨床的改善を達成し、Cohort 3 に組み入れた被験者（SAB 集団）を対象として解析した。 <u>欠測値の取扱い</u> 2 値変数の評価項目での欠測データを扱うための主要な解析手法として、COVID-19 による欠測データを扱うための多重補完法（MI）を取り入れたノンレスポンスインピュテーション（NRI-C）を用いた。NRI-C では、COVID-19 又は COVID-19 感染拡大に関連する物流上の制限による欠測データは MI を用い、それ以外の規定された来院の許容期間中に評価されなかった被験者（欠測又は試験の早期中止のいずれも）は非改善例として取り扱った。連続変数の評価項目では、潰瘍性大腸炎に関連するレスキュー治療後の来院を取り扱う Multiple Imputation Incorporating Return-to-Baseline（RTB-MI）を用いた。 <u>主要評価項目の主解析</u> 投与群間差は、導入療法試験のベースラインでの Bio-IR の状態（Bio-IR 又は Non-bio-IR）、投与 0 週時の臨床的寛解の状態（あり又はなし）及び投与 0 週時の副腎皮質ステロイドの使用（あり又はなし）を層別因子とした CMH 検定を用いて評価し、CMH に基づいた両側 95%CI を算出した。欠測データを扱うための主要な解析手法として NRI-C を用いた。 <u>主な副次評価項目の解析</u> 2 値変数の評価項目は、CMH 検定により解析し、欠測データを扱うための主要な解析手法として NRI-C を用いた。感度分析は、NRI-NC を用いて実施した。連続変数の評価項目は、潰瘍性大腸炎に関連するレスキュー治療の中間事象が原因で欠測となったデータの取扱いとして RTB-MI を用いた ANCOVA モデルにより解析した。 ITTB 集団を対象とした解析では、主要評価項目及び副次評価項目の要約統計量を算出した。欠測データを扱うための解析手法として、2 値変数の評価項目では NRI-C、連続変数の評価項目では MMRM/ ANCOVA 及び RTB-MI を用いた。 <u>多重性の取扱い</u> 本剤 2 用量に対する主要評価項目及び順位付き副次評価項目の全体の第 I 種の過誤率は、multiple testing procedure を用いて厳密に制御した。主要評価項目及び順位付き副次評価項目の順序に従って検定し、プラセボと比較する本剤の各用量で α を 0.025（両側有意水準）と

	して、主要評価項目の検定から開始した。その後の検定では、帰無仮説族の単一の仮説間だけでなく、異なる用量の帰無仮説族間でも事前に規定した重み付けに従って α を割り当てた。 <u>日本人部分集団解析</u> 全体集団の解析方法に準じ、解析を実施した。ただし、2 値変数の評価項目は被験者数が少なかったためカイ二乗検定により解析した。多重性の調整は行わなかった。 <u>Bio-IR の状態別部分集団解析</u> ITTA 集団の主要評価項目及び副次評価項目について、全体集団の解析方法に準じ、解析を実施した。
安全性評価項目	有害事象、特に注目すべき有害事象、臨床検査値及びバイタルサイン 等
薬物動態評価項目	血漿中ウパダシチニブ濃度

【結 果】

被験者 1046 例のうち、プラセボ群及び本剤 15 mg 群の各 1 例を除く 1044 例（本剤 7.5 mg 群 20 例、15 mg 群 323 例、30 mg 群 316 例、プラセボ群 385 例）が治験薬の投与を受けた（本試験では、重大な不遵守が認められた被験者 6 例の有効性データを除外して有効性の解析を実施した）。Cohort 1 の被験者で構成される ITTA 集団 451 例（本剤 15 mg 群 148 例、30 mg 群 154 例、プラセボ群 149 例）の人口統計学的特性及び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。ITTA 集団で治験薬の投与を中止した被験者は 180 例（本剤 15 mg 群 49 例、30 mg 群 33 例、プラセボ群 98 例）であり、主な中止理由はいずれの投与群でも有効性の欠如であった。

日本人被験者では 166 例（本剤 7.5 mg 群 1 例、15 mg 群 52 例、30 mg 群 57 例、プラセボ群 56 例）の全被験者が治験薬の投与を受けた。Cohort 1 の被験者で構成される ITTA 集団の日本人部分集団 75 例（本剤 15 mg 群 26 例、30 mg 群 26 例、プラセボ群 23 例）で治験薬の投与を中止した被験者は 24 例（本剤 15 mg 群 4 例、30 mg 群 4 例、プラセボ群 16 例）であり、主な中止理由の本剤 15 mg 群で有効性の欠如 2 例、30 mg 群で有害事象及び同意撤回各 2 例、プラセボ群で有効性の欠如 13 例であった。

有 効 性

<主要評価項目>

全体集団における投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率は、プラセボ群と比較して本剤 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった。

投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率（NRI-C、ITTA 集団、全体集団及び日本人部分集団）

投与群	評価 例数	達成 例数	臨床的寛解率 (95%CI ^a)	プラセボ群との差	
				調整済の差、又は差 (95%CI ^b)	P 値 ^c
全体集団					
プラセボ	149	18	12.1% (6.9, 17.4)	—	
本剤 15 mg	148	63	42.3% (34.3, 50.3)	30.7% (21.7, 39.8)	<0.001
本剤 30 mg	154	80	51.7% (43.6, 59.8)	39.0% (29.7, 48.2)	<0.001
日本人部分集団					
プラセボ	23	4	17.4% (1.9, 32.9)	—	
本剤 15 mg	26	15	57.7% (38.7, 76.7)	40.3% (15.8, 64.8)	0.004
本剤 30 mg	26	11	42.3% (23.3, 61.3)	24.9% (0.4, 49.4)	0.059

a : COVID-19 による欠測データがある場合は、PROC MIANALYZE を用いた Student-t 分布に基づいて算出した。COVID-19 による欠測データがない場合は、二項分布の正規近似に基づいて算出した。

b : [全体集団] 調整済の差の 95%CI は、0 週時の副腎皮質ステロイドの使用（あり又はなし）、0 週時の臨床的寛解の状態（あり又はなし）及び導入療法試験のベースラインでの Bio-IR の状態（Bio-IR 又は Non-bio-IR）により調整した CMH 検定により算出した。[日本人部分集団] 差の 95%CI は、二項分布の正規近似に基づいて算出した。

c : [全体集団] 0 週時の副腎皮質ステロイドの使用（あり又はなし）、0 週時の臨床的寛解の状態（あり又はなし）及び導入療法試験のベースラインでの Bio-IR の状態（Bio-IR 又は Non-bio-IR）により調整した CMH 検定により算出した。[日本人部分集団] カイ二乗検定により算出した。

<順位付き副次評価項目>

全体集団における多重性を調整した順位付き副次評価項目 12 項目は、プラセボ群と比較して本剤 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった。

多重性を調整した順位付き副次評価項目 (NRI-C 又は RTB-MI、ITTA 集団、全体集団)

投与群	評価例数	点推定値 (95%CI)	プラセボ群との差	
			点推定値 (95%CI ^a)	名目上の P 値
投与 52 週時の内視鏡的改善率 (NRI-C)				
プラセボ	149	14.5 (8.7, 20.3)	—	
本剤 15 mg	148	48.7 (40.5, 56.8)	34.4 (25.1, 43.7)	<0.001
本剤 30 mg	154	61.6 (53.6, 69.6)	46.3 (36.7, 55.8)	<0.001
導入療法試験で Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解を達成した被験者での投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率 (NRI-C)				
プラセボ	54	22.2 (11.1, 33.3)	—	
本剤 15 mg	47	59.2 (45.1, 73.4)	37.4 (20.3, 54.6)	<0.001
本剤 30 mg	58	69.7 (57.7, 81.8)	47.0 (30.7, 63.3)	<0.001
導入療法試験で Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解を達成した被験者のうち、投与 52 週時に Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解を達成し、かつ副腎皮質ステロイドを投与 52 週時までに 90 日間以上離脱していた被験者の割合 (NRI-C)				
プラセボ	54	22.2 (11.1, 33.3)	—	
本剤 15 mg	47	57.1 (42.9, 71.3)	35.4 (18.2, 52.7)	<0.001
本剤 30 mg	58	68.0 (55.8, 80.2)	45.1 (28.7, 61.6)	<0.001
導入療法試験で内視鏡的改善を達成した被験者での投与 52 週時の内視鏡的改善率 (NRI-C)				
プラセボ	73	19.2 (9.9, 28.4)	—	
本剤 15 mg	63	61.6 (49.6, 73.7)	42.0 (27.8, 56.2)	<0.001
本剤 30 mg	79	69.5 (59.1, 80.0)	48.6 (35.5, 61.7)	<0.001
投与 52 週時の内視鏡的寛解率 (NRI-C)				
プラセボ	149	5.6 (1.8, 9.3)	—	
本剤 15 mg	148	24.2 (17.3, 31.2)	18.7 (11.0, 26.4)	<0.001
本剤 30 mg	154	25.9 (18.8, 33.0)	19.4 (11.7, 27.2)	<0.001
導入療法試験で Adapted Mayo スコアによる臨床的改善を達成した被験者での投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率 (NRI-C)				
プラセボ	134	18.8 (12.1, 25.5)	—	
本剤 15 mg	135	63.0 (54.8, 71.1)	44.6 (34.5, 54.7)	<0.001
本剤 30 mg	144	76.6 (69.6, 83.6)	56.6 (47.2, 66.0)	<0.001
投与 52 週時の組織学的-内視鏡的粘膜改善率 (NRI-C)				
プラセボ	149	11.9 (6.7, 17.2)	—	
本剤 15 mg	148	35.0 (27.1, 42.8)	23.8 (14.8, 32.8)	<0.001
本剤 30 mg	154	49.8 (41.5, 58.0)	37.3 (27.8, 46.8)	<0.001
投与 52 週時の IBDQ 合計スコアのベースラインからの変化量 (RTB-MI)				
プラセボ	149	17.9 (10.79, 25.00)	—	
本剤 15 mg	148	49.2 (42.59, 55.89)	31.3 (21.98, 40.70)	<0.001
本剤 30 mg	154	58.9 (52.14, 65.59)	41.0 (31.39, 50.55)	<0.001

投与群	評価例数	点推定値 (95%CI)	プラセボ群との差	
			点推定値 (95%CI ^a)	名目上の P 値
投与 52 週時の粘膜治癒率 (NRI-C)				
プラセボ	149	4.7 (1.3, 8.2)	—	
本剤 15 mg	148	17.6 (11.4, 23.8)	13.0 (6.0, 20.0)	<0.001
本剤 30 mg	154	19.0 (12.6, 25.4)	13.6 (6.6, 20.6)	<0.001
投与 52 週時の便秘切迫感を報告しなかった被験者の割合 (NRI-C)				
プラセボ	149	17.4 (11.4, 23.5)	—	
本剤 15 mg	148	56.1 (48.1, 64.1)	38.7 (28.9, 48.5)	<0.001
本剤 30 mg	154	63.6 (56.0, 71.2)	45.1 (35.5, 54.8)	<0.001
投与 52 週時の腹痛を報告しなかった被験者の割合 (NRI-C)				
プラセボ	149	20.8 (14.2, 27.3)	—	
本剤 15 mg	148	45.9 (37.9, 54.0)	24.3 (14.2, 34.5)	<0.001
本剤 30 mg	154	55.3 (47.4, 63.2)	33.7 (23.6, 43.9)	<0.001
投与 52 週時の FACIT-F スコアのベースラインからの変化量 (RTB-MI)				
プラセボ	149	3.7 (1.88, 5.43)	—	
本剤 15 mg	148	8.7 (7.01, 10.49)	5.1 (2.67, 7.52)	<0.001
本剤 30 mg	154	9.5 (7.80, 11.22)	5.9 (3.44, 8.27)	<0.001

a : 0 週時の副腎皮質ステロイドの使用 (あり又はなし)、0 週時の臨床的寛解の状態 (あり又はなし) 及び導入療法試験のベースラインでの Bio-IR の状態 (Bio-IR 又は Non-bio-IR) により調整した CMH 検定により算出した。

順位付き副次評価項目 (NRI-C、ITTA 集団、日本人部分集団)

投与群	評価 例数	達成 例数	達成率 (95%CI ^a)	プラセボ群との差	
				差 (95%CI ^b)	P 値 ^c
投与 52 週時の内視鏡的改善率					
プラセボ	23	4	17.4% (1.9, 32.9)	—	
本剤 15 mg	26	17	65.4% (47.1, 83.7)	48.0% (24.0, 72.0)	<0.001
本剤 30 mg	26	14	53.8% (34.7, 73.0)	36.5% (11.8, 61.1)	0.008
導入療法試験で臨床的寛解を達成した被験者での投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率					
プラセボ	6	2	33.3% (0.0, 71.1)	—	
本剤 15 mg	10	7	70.0% (41.6, 98.4)	36.7% (−10.6, 83.9)	0.152
本剤 30 mg	8	5	62.5% (29.0, 96.0)	29.2% (−21.3, 79.6)	0.280
導入療法試験で臨床的寛解を達成した被験者のうち、投与 52 週時に Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解を達成し、かつ副腎皮質ステロイドを投与 52 週時までに 90 日間以上離脱していた被験者の割合					
プラセボ	6	2	33.3% (0.0, 71.1)	—	
本剤 15 mg	10	6	60.0% (29.6, 90.4)	26.7% (−21.8, 75.1)	0.302
本剤 30 mg	8	5	62.5% (29.0, 96.0)	29.2% (−21.3, 79.6)	0.280
導入療法試験で内視鏡的改善を達成した被験者での投与 52 週時の内視鏡的改善率					
プラセボ	8	2	25.0% (0.0, 55.0)	—	
本剤 15 mg	12	10	83.3% (62.2, 100.0)	58.3% (21.7, 95.0)	0.009
本剤 30 mg	10	7	70.0% (41.6, 98.4)	45.0% (3.7, 86.3)	0.058
投与 52 週時の内視鏡的寛解率					
プラセボ	23	1	4.3% (0.0, 12.7)	—	
本剤 15 mg	26	9	34.6% (16.3, 52.9)	30.3% (10.2, 50.4)	0.009
本剤 30 mg	26	1	3.8% (0.0, 11.2)	−0.5% (−11.6, 10.6)	0.929

投与群	評価 例数	達成 例数	達成率 (95%CI ^a)	プラセボ群との差	
				差 (95%CI ^b)	P 値 ^c
導入療法試験で臨床的改善を達成した被験者での投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率					
プラセボ	22	4	18.2% (2.1, 34.3)	—	
本剤 15 mg	24	19	79.2% (62.9, 95.4)	61.0% (38.1, 83.9)	<0.001
本剤 30 mg	23	18	78.3% (61.4, 95.1)	60.1% (36.8, 83.4)	<0.001
投与 52 週時の組織学的-内視鏡的粘膜改善率					
プラセボ	23	4	17.4% (1.9, 32.9)	—	
本剤 15 mg	26	12	46.2% (27.0, 65.3)	28.8% (4.1, 53.4)	0.032
本剤 30 mg	26	14	53.8% (34.7, 73.0)	36.5% (11.8, 61.1)	0.008
投与 52 週時の粘膜治癒率					
プラセボ	23	1	4.3% (0.0, 12.7)	—	
本剤 15 mg	26	8	30.8% (13.0, 48.5)	26.4% (6.8, 46.0)	0.017
本剤 30 mg	26	1	3.8% (0.0, 11.2)	-0.5% (-11.6, 10.6)	0.929
投与 52 週時の便意切迫感を報告しなかった被験者の割合					
プラセボ	23	4	17.4% (1.9, 32.9)	—	
本剤 15 mg	26	19	73.1% (56.0, 90.1)	55.7% (32.6, 78.7)	<0.001
本剤 30 mg	26	15	57.7% (38.7, 76.7)	40.3% (15.8, 64.8)	0.004
投与 52 週時の腹痛を報告しなかった被験者の割合					
プラセボ	23	3	13.0% (0.0, 26.8)	—	
本剤 15 mg	26	14	53.8% (34.7, 73.0)	40.8% (17.2, 64.4)	0.003
本剤 30 mg	26	17	65.4% (47.1, 83.7)	52.3% (29.5, 75.2)	<0.001

a : COVID-19 による欠測データがある場合は、PROC MIANALYZE を用いた Student-t 分布に基づいて算出した。COVID-19 による欠測データがない場合は、二項分布の正規近似に基づいて算出した。

b : 二項分布の正規近似に基づいて算出した。

c : カイ二乗検定により算出した。

投与 52 週時の IBDQ 合計スコア及び FACIT-F スコアのベースラインからの変化量
(RTB-MI、ITTA 集団、日本人部分集団)

投与群	評価例数	最小二乗平均（95%CI）	プラセボ群との差	
			最小二乗平均（95%CI）	P 値
投与 52 週時の IBDQ 合計スコアのベースラインからの変化量				
プラセボ	23	-1.8（-16.78, 13.12）	—	
本剤 15 mg	26	34.5（22.02, 46.98）	36.3（17.25, 55.41）	<0.001
本剤 30 mg	26	36.0（23.37, 48.56）	37.8（18.59, 57.00）	<0.001
投与 52 週時の FACIT-F スコアのベースラインからの変化量				
プラセボ	23	0.4（-3.48, 4.23）	—	
本剤 15 mg	26	4.3（0.80, 7.73）	3.9（-1.13, 8.91）	0.129
本剤 30 mg	26	2.3（-1.13, 5.80）	2.0（-2.95, 6.87）	0.434

最小二乗平均及び 95%CI は、PROC MIANALYZE 法を用い、ベースライン、0 週目、治療及び層別因子 [投与 0 週時の副腎皮質ステロイドの使用 (あり又はなし)、投与 0 週時の臨床的寛解の状態 (あり又はなし)、ベースライン時の Bio-IR の状態 (Bio-IR 又は Non-Bio-IR)] により調整した共分散分析を用いて解析した。

<延長した導入療法で臨床的改善を達成した被験者集団>

ITT 集団における主要評価項目及び主な副次評価項目の結果を下表に示す。

投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率 (NRI-C、ITT 集団、全体集団及び日本人部分集団)

投与群	評価例数	達成例数	臨床的寛解率 (95%CI ^a)
全体集団			
本剤 15 mg	21	4	19.0% (2.3, 35.8)
本剤 30 mg	24	8	33.3% (14.5, 52.2)
日本人部分集団			
本剤 15 mg	0	0	0
本剤 30 mg	4	1	25.0% (0.0, 67.4)

a : COVID-19 による欠測データがある場合は、PROC MIANALYZE を用いた Student-t 分布に基づいて算出した。COVID-19 による欠測データがない場合は、二項分布の正規近似に基づいて算出した。

副次評価項目 (NRI-C、ITT 集団)

投与群	評価例数	達成例数	達成率 (95%CI ^a)
投与 52 週時の内視鏡的改善率 (NRI-C)			
本剤 15 mg	21	5	23.8% (5.6, 42.0)
本剤 30 mg	24	9	37.5% (18.1, 56.9)
導入療法試験で臨床的寛解を達成した被験者での投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率 (NRI-C)			
本剤 15 mg	1	0	0
本剤 30 mg	2	2	100% (100.0, 100.0)
導入療法試験で臨床的寛解を達成した被験者のうち、投与 52 週時に Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解を達成し、かつ副腎皮質ステロイドを投与 52 週時までに 90 日間以上離脱していた被験者の割合 (NRI-C)			
本剤 15 mg	1	0	0
本剤 30 mg	2	2	100% (100.0, 100.0)
導入療法試験で内視鏡的改善を達成した被験者での投与 52 週時の内視鏡的改善率			
本剤 15 mg	4	1	25.0% (0.0, 67.4)
本剤 30 mg	6	3	50.0% (10.0, 90.0)
投与 52 週時の内視鏡的寛解率 (NRI-C)			
本剤 15 mg	21	1	4.8% (0.0, 13.9)
本剤 30 mg	24	3	12.5% (0.0, 25.7)
導入療法試験で臨床的改善を達成した被験者での投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率 (NRI-C)			
本剤 15 mg	14	5	35.7% (10.6, 60.8)
本剤 30 mg	21	14	66.7% (46.5, 86.8)
投与 52 週時の組織学的-内視鏡的改善率 (NRI-C)			
本剤 15 mg	21	2	9.5% (0.0, 22.1)
本剤 30 mg	24	6	25.0% (7.7, 42.3)
投与 52 週時の粘膜治癒率 (NRI-C)			
本剤 15 mg	21	1	4.8% (0.0, 13.9)
本剤 30 mg	24	2	8.3% (0.0, 19.4)
投与 52 週時の便秘切迫感を報告しなかった被験者の割合 (NRI-C)			
本剤 15 mg	21	6	28.6% (9.2, 47.9)
本剤 30 mg	24	10	41.7% (21.9, 61.4)

投与群	評価例数	達成例数	達成率 (95%CI ^a)
投与 52 週時の腹痛を報告しなかった被験者の割合 (NRI-C)			
本剤 15 mg	21	8	38.1% (17.3, 58.9)
本剤 30 mg	24	10	41.7% (21.9, 61.4)

a : COVID-19 による欠測データがある場合は、PROC MIANALYZE を用いた Student-t 分布に基づいて算出した。COVID-19 による欠測データがない場合は、二項分布の正規近似に基づいて算出した。

投与 52 週時の IBDQ 合計スコア及び FACIT-F スコアのベースラインからの変化量 (RTB-MI、ITTb 集団)

投与群	評価例数	ベースラインからの変化量 最小二乗平均 (95%CI ^a)
投与 52 週時の IBDQ 合計スコアのベースラインからの変化量		
本剤 15 mg	21	42.6 (14.59, 70.63)
本剤 30 mg	24	43.5 (18.33, 68.69)
投与 52 週時の FACIT-F スコアのベースラインからの変化量		
本剤 15 mg	21	9.0 (1.90, 16.13)
本剤 30 mg	24	10.6 (3.93, 17.18)

a : 最小二乗平均及び 95%CI は、PROC MIANALYZE 法を用い、ベースライン、0 週目、治療及び層別因子 [投与 0 週時の副腎皮質ステロイドの使用 (あり又はなし)、投与 0 週時の臨床的寛解の状態 (あり又はなし)、ベースライン時の Bio-IR の状態 (Bio-IR 又は Non-Bio-IR)] により調整した共分散分析を用いて解析した。

<Bio-IR の状態別 (Bio-IR、Non-bio-IR) の部分集団解析>

主要評価項目及び主な副次評価項目の Bio-IR の状態別による部分集団解析の結果を下表に示す。

主要評価項目及び主な副次評価項目 (NRI-C、ITTA 集団、Bio-IR の状態別の部分集団解析)

	投与群	評価例数	達成例数	達成率 (95%CI ^a)	プラセボ群との差 (95%CI ^b)
投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率					
Bio-IR	プラセボ	81	6	7.5% (1.7, 13.3)	—
	本剤 15 mg	71	29	40.5% (29.0, 52.0)	33.0% (20.1, 45.9)
	本剤 30 mg	73	36	49.1% (37.4, 60.9)	41.6% (28.6, 54.7)
Non-bio-IR	プラセボ	68	12	17.6% (8.6, 26.7)	—
	本剤 15 mg	77	34	43.9% (32.8, 55.1)	26.3% (11.9, 40.6)
	本剤 30 mg	81	44	54.0% (43.0, 65.0)	36.3% (22.1, 50.6)
投与 52 週時の内視鏡的改善率					
Bio-IR	プラセボ	81	6	7.8% (1.8, 13.8)	—
	本剤 15 mg	71	31	43.3% (31.7, 55.0)	35.5% (22.4, 48.6)
	本剤 30 mg	73	41	56.1% (44.3, 67.9)	48.3% (35.0, 61.5)
Non-bio-IR	プラセボ	68	15	22.5% (12.2, 32.7)	—
	本剤 15 mg	77	41	53.6% (42.3, 64.9)	31.1% (15.9, 46.4)
	本剤 30 mg	81	54	66.6% (56.1, 77.1)	44.1% (29.4, 58.8)
導入療法試験で臨床的寛解を達成した被験者のうち、投与 52 週時に Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解を達成し、かつ副腎皮質ステロイドを投与 52 週時までに 90 日間以上離脱していた被験者の割合					
Bio-IR	プラセボ	22	3	13.6% (0.0, 28.0)	—
	本剤 15 mg	17	12	70.6% (48.9, 92.2)	57.0% (31.0, 82.9)
	本剤 30 mg	20	15	73.0% (52.8, 93.2)	59.4% (34.6, 84.1)
Non-bio-IR	プラセボ	32	9	28.1% (12.5, 43.7)	—
	本剤 15 mg	30	15	49.4% (31.4, 67.5)	21.3% (-2.5, 45.2)
	本剤 30 mg	38	25	65.4% (50.1, 80.6)	37.2% (15.4, 59.0)

	投与群	評価例数	達成例数	達成率 (95%CI ^a)	プラセボ群との差 (95%CI ^b)
導入療法試験で臨床的改善を達成した被験者での投与 52 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率					
Bio-IR	プラセボ	71	11	15.6% (7.0, 24.1)	—
	本剤 15 mg	64	39	60.9% (49.0, 72.9)	45.4% (30.6, 60.1)
	本剤 30 mg	66	45	68.8% (57.6, 80.1)	53.3% (39.1, 67.4)
Non-bio-IR	プラセボ	63	14	22.4% (12.0, 32.8)	—
	本剤 15 mg	71	46	64.8% (53.7, 75.9)	42.4% (27.1, 57.6)
	本剤 30 mg	78	65	83.2% (74.7, 91.7)	60.8% (47.3, 74.2)
投与 52 週時の粘膜治癒率					
Bio-IR	プラセボ	81	2	2.5% (0.0, 5.8)	—
	本剤 15 mg	71	12	17.2% (8.3, 26.1)	14.7% (5.2, 24.2)
	本剤 30 mg	73	12	16.1% (7.4, 24.8)	13.6% (4.3, 23.0)
Non-bio-IR	プラセボ	68	5	7.5% (1.2, 13.7)	—
	本剤 15 mg	77	14	18.0% (9.2, 26.8)	10.6% (-0.2, 21.4)
	本剤 30 mg	81	18	21.6% (12.3, 31.0)	14.2% (2.9, 25.5)
投与 52 週時の組織学的・内視鏡的粘膜改善率					
Bio-IR	プラセボ	81	4	5.2% (0.3, 10.1)	—
	本剤 15 mg	71	23	32.9% (21.7, 44.0)	27.7% (15.5, 39.8)
	本剤 30 mg	73	35	47.6% (35.8, 59.3)	42.4% (29.7, 55.1)
Non-bio-IR	プラセボ	68	14	20.0% (10.3, 29.7)	—
	本剤 15 mg	77	28	36.9% (25.8, 47.9)	16.9% (2.1, 31.7)
	本剤 30 mg	81	42	51.8% (40.4, 63.1)	31.8% (16.8, 46.7)

a : COVID-19 による欠測データがある場合は、PROC MIANALYZE を用いた Student-t 分布に基づいて算出した。COVID-19 による欠測データがない場合は、二項分布の正規近似に基づいて算出した。

b : 二項分布の正規近似に基づいて算出した。

安 全 性

SAA 集団の全体集団（本剤 15 mg 群 148 例、30 mg 群 154 例、プラセボ群 149 例）及び SAB 集団の全体集団（本剤 15 mg 群 35 例、30 mg 群 40 例）における投与 52 週時までの有害事象、副作用、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況を下表に示す。SAA 集団で発現割合が 5%以上であった副作用は、15 mg 群では、上咽頭炎 5.4%（8 例）であり、30 mg 群では、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 5.8%（9 例）、プラセボ群で潰瘍性大腸炎 11.4%（17 例）であった。

投与 52 週時までの有害事象の概要（SAA 集団、全体集団）

	プラセボ群	本剤 15 mg 群	本剤 30 mg 群
有害事象	76.5% (114/149)	77.7% (115/148)	79.2% (122/154)
副作用	38.9% (58/149)	37.8% (56/148)	42.2% (65/154)
重篤な有害事象	12.8% (19/149)	6.8% (10/148)	5.8% (9/154)
投与中止に至った有害事象	11.4% (17/149)	4.1% (6/148)	7.1% (11/154)

発現割合が 5%以上であった有害事象は、15 mg 群では潰瘍性大腸炎 12.8%（19 例）、上咽頭炎 12.2%（18 例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び関節痛各 6.1%（9 例）、30 mg 群では上咽頭炎 14.3%（22 例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 8.4%（13 例）、潰瘍性大腸炎 7.1%（11 例）、上気道感染症 5.8%（9 例）、プラセボ群では潰瘍性大腸炎 30.2%（45 例）、上咽頭炎及び関節痛各 10.1%（15 例）であった。重篤な有害事象は、15 mg 群 10 例 11 件（人工流産 2 件、潰瘍性大腸炎、細菌性関節炎、気管支炎、クロストリジウム・ディフィシレ感染、インフルエンザ、大腸感染、浸潤性乳癌、慢性閉塞性肺疾患及び脂肪組織炎各 1 件）、30 mg 群 9 例（COVID-19 肺炎 2 例、痔瘻、潰瘍性大

腸炎、感染性滑液包炎、COVID-19、結腸腺癌、小細胞癌 及び急性呼吸不全各 1 例)、プラセボ群 19 例 24 件 (潰瘍性大腸炎 4 件、肺炎 3 件、鉄欠乏性貧血、急性心筋梗塞、心房細動、大腸炎、膵炎、発熱、腹部膿瘍、急性心内膜炎、扁桃炎、浸潤性乳癌、不安、うつ病、精神障害、自殺念慮、急性呼吸不全、間質性肺疾患及び結節性紅斑各 1 件) であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、15 mg 群 6 例 7 件 (潰瘍性大腸炎 2 件、細菌性関節炎、浸潤性乳癌、腎機能障害、紅斑及び脂肪織炎各 1 件)、30 mg 群 11 例 (潰瘍性大腸炎 2 例、薬物性肝障害、COVID-19 肺炎、帯状疱疹、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、ヘモグロビン減少、結腸腺癌、小細胞癌、脂漏性皮膚炎及び深部静脈血栓症各 1 例)、プラセボ群 17 例 18 件 (潰瘍性大腸炎 8 件、急性心筋梗塞、大腸穿孔、膵炎、発熱、腹部膿瘍、急性心内膜炎、肺炎、浸潤性乳癌、間質性肺疾患及び結節性紅斑各 1 件) であった。死亡に至った有害事象は、いずれの投与群でも認められなかった。

SAB 集団では、SAC 集団と同様に、多く認められた有害事象は、100 人年あたりの発現件数と発現割合で同様であった。潰瘍性大腸炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び上咽頭炎は、SAC 集団と同様に多く認められた。その他、ウパダシチニブ群で多く認められた有害事象は、頭痛、背部痛及び高血圧であった。頭痛は 30 mg 群でのみ認められた (17.9 件/100 人年)。背部痛の 100 人年あたりの発現件数は、30 mg 群 (6.0 件/100 人年) と比較して 15 mg 群 (12.4 件/100 人年) の方が多く、一方で、高血圧の 100 人年あたりの発現件数は、15 mg 群 (8.3 件/100 人年) と 30 mg 群 (9.0 件/100 人年) で同程度であった。重篤な有害事象は、15 mg 群で 2.9% (1 例、4.1 件/100 人年)、30 mg 群で 10.0% (4 例、20.9 件/100 人年) に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象として、潰瘍性大腸炎が 15 mg 群及び 30 mg 群で各 1 例、肺炎が 30 mg 群で 1 例に認められた。SAB 集団で 2 例又は 3 例に認められた特に注目すべき有害事象は、15 mg 群ではクレアチンホスホキナーゼ増加及び貧血、30 mg 群では重篤な感染症、帯状疱疹、好中球減少症、クレアチンホスホキナーゼ増加、薬剤に関連する肝障害及び貧血であった。特に注目すべき有害事象の 100 人年あたりの発現件数は、いずれも 15 mg 群と比較して 30 mg 群の方が多かった。SAB 集団では、Grade 3 の白血球数減少が 15 mg 群の 1 例に、Grade 3 のリンパ球数減少が 15 mg 群及び 30 mg 群の各 1 例に認められた。

薬物動態

投与後 24 時間以内の血漿中ウパダシチニブ濃度の平均値の範囲は、7.5 mg 群で 1.23-5.38 ng/mL、15 mg 群で 4.72-30.0 ng/mL、ウパダシチニブ 30 mg 群で 12.2-81.1 ng/mL であった。

注意 1：本邦で承認されている本剤の剤型及び規格：徐放錠 (7.5 mg、15 mg、30 mg 及び 45 mg)。

注意 2：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

⑬ M14-533 (U-ACTIVATE) 試験：国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験⁶⁵⁾

試験概要

目 的	潰瘍性大腸炎患者を対象として、本剤を最長 288 週間経口投与したときの長期安全性及び有効性の評価
試験デザイン	国際共同 (本邦を含む 42 カ国)、多施設共同、非盲検、長期継続投与試験
対 象	M14-234 試験 Substudy (SS) 1 の導入療法期間終了時に効果不十分であった潰瘍性大腸炎患者、M14-234 試験 SS 3 の維持療法期間中に効果減弱した潰瘍性大腸炎患者、又は M14-234 試験 SS 3 を完了した潰瘍性大腸炎患者
主な組入れ基準	主な組入れ基準 以下の基準を満たす成人男女 ・ M14-234 試験 SS 1 の導入療法期間終了時 (投与 8 週時) に臨床的改善を達成しなかった被験者 ・ M14-234 試験 SS 3 の維持療法期間中に効果減弱した被験者 ・ M14-234 試験 SS 3 を完了した被験者 主な除外基準 ・ 患者理由に関わらず、本試験に不適格と治験責任医師が判断した被験者 ・ 治験責任医師の臨床評価に基づいて、本試験の被験者候補として不適格と判断された活動性又は再発性の感染症を有する被験者

	・本試験の投与 0 週時直前の臨床検査で、治験実施計画書に規定された安全管理ガイドラインの中止基準に抵触している被験者 ・過去にヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤（トファシチニブ、ルキシリチニブ、バリシチニブ、ペフィシチニブ、アプロシチニブ、フィルゴチニブ等）の投与を受けたことがある被験者
試験方法	約 950 例の被験者を以下の 2 つの Cohort のいずれかに組み入れ、最長 288 週間まで経口投与することとした（いずれも 1 日 1 回投与）。 Cohort 1：M14-234 試験 SS 1 の導入療法期間終了時に効果不十分であった被験者、又は M14-234 試験 SS 3 の維持療法期間中に効果減弱した被験者約 425 例（計画時）を含めることとした。被験者には、投与 0 週時から本剤 15 mg（1 日 1 回）を非盲検下で投与した（15 mg 群）。投与 2 週時又はそれ以降、治験責任医師により効果不十分と判断され、安全性の懸念がないことが確認された場合、本剤 30 mg（1 日 1 回）に増量できることとした（15 mg/30 mg 群）。 Cohort 2：M14-234 試験 SS 3 を投与 52 週時まで完了し、M14-533 試験の組入れ基準に合致した被験者約 525 例（計画時）を含めることとした。COVID-19 パンデミックの間、M14-234 試験 SS3 の投与 52 週時の内視鏡検査が欠測となった被験者は Cohort 2 の組入れには不適格としたが、Cohort 1 の組入れは適格とした。M14-234 試験 SS 3 の投与 52 週時に臨床的寛解を達成した被験者は、M14-234 試験 SS 3 で割り付けられた元々の用量（プラセボ、本剤 7.5 mg、15 mg 又は 30 mg 1 日 1 回）を投与 0 週時から継続することとした（それぞれプラセボ群、7.5 mg 群、15 mg 群又は 30 mg 群）。M14-234 試験 SS 3 の投与 52 週時に臨床的寛解を達成しなかった被験者は、投与 0 週時に盲検下で以下のとおり投与した。 ・元々プラセボ又は本剤 7.5 mg（1 日 1 回）に割り付けられた被験者は、本剤 15 mg（1 日 1 回）を投与した（15 mg 群）。 ・元々本剤 15 mg（1 日 1 回）に割り付けられた被験者は、本剤 30 mg（1 日 1 回）を投与した（30 mg 群）。 ・元々本剤 30 mg（1 日 1 回）に割り付けられた被験者は、同用量を継続した（30 mg 群）。
有効性 評価項目	・投与 0 週時、投与 48 週時及びそれ以降の投与 48 週ごとの評価時点での Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率 [Adapted Mayo スコアが 2 以下で、排便回数サブスコア（SFS）が 1 以下かつベースラインを超えない、直腸出血サブスコア（RBS）が 0、かつ内視鏡サブスコアが 1 以下（注：内視鏡検査中に脆弱性を示す所見が認められ、その他の内視鏡的活動が「軽度」の場合、内視鏡サブスコアを 2 とした。）] ・投与 0 週時、投与 48 週時及びそれ以降の投与 48 週ごとの評価時点での Adapted Mayo スコアによる臨床的改善率（Adapted Mayo スコアのベースラインからの減少が 2 以上かつ 30%以上、更に RBS の減少が 1 以上又は RBS が 1 以下） ・Cohort 2 で本剤を増量した被験者での投与 8 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率 ・Cohort 2 で本剤を増量した被験者での投与 8 週時の内視鏡的改善率（内視鏡サブスコアが 0 又は 1） ・Cohort 2 で本剤を増量した被験者での投与 8 週時の内視鏡的寛解率（内視鏡サブスコアが 0） ・投与 0 週時、投与 48 週時及びそれ以降の投与 48 週ごとの評価時点での内視鏡的改善率（内視鏡サブスコアが 0 又は 1） ・投与 0 週時、投与 48 週時及びそれ以降の投与 48 週ごとの評価時点での内視鏡的寛解率（内視鏡サブスコアが 0）等 疾患活動性の評価には、下記の Mayo スコアを用いた。 ・Full Mayo スコア：排便回数サブスコア（SFS）、直腸出血サブスコア（RBS）、physician's global assessment（PGA）サブスコア及び内視鏡サブスコアの合計（各サブスコアの範囲は 0 から 3、Full Mayo スコアの範囲は 0 から 12） ・Adapted Mayo スコア：SFS、RBS 及び内視鏡サブスコアの合計（0-9） ・部分的 Adapted Mayo スコア：SFS、RBS の合計（0-6） ・部分的 Mayo スコア：SFS、RBS 及び PGA サブスコアの合計（0-9）

統計手法	<u>解析対象集団</u> 有効性の解析は、本試験で治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者を含む ITT 集団を対象とした。本剤を導入療法及び維持療法で継続して投与したときの長期有効性を裏付けるため、本試験の有効性の結果では、治療効果が認められた状態で導入療法及び維持療法を完了した被験者で構成される ITTA2 集団（ITT 集団のうち、維持療法試験の Cohort 1 に組み入れた後、本試験の Cohort 2 に組み入れた被験者）について評価した。安全性の解析は、本試験で治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者を含む SA 集団を対象とし、Cohort 1 の被験者を SA1 集団、Cohort 2 の被験者を SA2 集団とした。 <u>欠測値の取扱い</u> 2 値変数及び連続変数の評価項目では、欠測データを扱うための主要な解析手法として AO を用いた。 <u>有効性評価項目の解析</u> 本試験では、本剤の長期安全性及び忍容性を評価することが主な目的であるため、有効性の評価項目については要約統計量のみを算出した。要約統計量は観察されたデータを基に各来院ごとに示した。連続変数については、データ数、平均値、標準偏差、最小値、第一四分位数、中央値、第三四分位数及び最大値、カテゴリー変数については、頻度及び割合を算出した。有効性のカテゴリー変数は、規定の来院時に欠測データが出た場合、「未達成例」として取り扱うノンレスポnderインピュテーション（NRI）を用いた解析も実施した。 <u>日本人部分集団解析</u> 全体集団の解析方法に準じ、解析を実施した。
安全性評価項目	有害事象、バイタルサイン、身体検査所見及び臨床検査値

【結 果】

データカットオフ日までに組み入れた 913 例（Cohort 1：562 例、Cohort 2：351 例）の全被験者が治験薬の投与を受けた。Cohort 1 では、組み入れた全被験者 562 例に投与 0 週時から本剤 15 mg を投与し、このうちデータカットオフ日までに増量しなかった被験者（本剤 15 mg 群）は 340 例、30 mg へ増量した被験者（本剤 15 mg/30 mg 群）は 222 例であった。Cohort 2 では、M14-234 試験 SS 3 時に割り付けられた元々の用量を投与 0 週時に継続投与した被験者（増量なし）は、プラセボ群 36 例、本剤 7.5 mg 群 1 例、15 mg 群 87 例、30 mg 群 139 例であった。また、投与 0 週時に本剤を 15 mg 及び 30 mg へ増量して投与した被験者はそれぞれ 49 例及び 39 例であり、Cohort 2 の本剤 15 mg 群及び 30 mg 群の合計はそれぞれ 136 例及び 178 例であった。

データカットオフ日までに治験薬の投与を中止した被験者は、Cohort 1 で 133 例（本剤 15 mg 群 66 例、15 mg/30 mg 群 67 例）、Cohort 2 で 22 例（本剤 7.5 mg 群 0 例、15 mg 群 8 例、30 mg 群 12 例、プラセボ群 2 例）であり、主な中止理由はその他であった。本試験では、データベース固定前に実施医療機関 1 施設で重大な不遵守が認められたため、当該実施医療機関で組み入れられた被験者 5 例の有効性データを除外して解析を実施した。

日本人被験者では、データカットオフ日までに組み入れた 119 例（Cohort 1：59 例、Cohort 2：60 例）の全被験者が治験薬の投与を受けた。Cohort 1 では、組み入れた日本人被験者 59 例に投与 0 週時から本剤 15 mg を投与し、このうちデータカットオフ日までに増量しなかった被験者（本剤 15 mg 群）は 41 例、30 mg へ増量した被験者（本剤 15 mg/30 mg 群）は 18 例であった。Cohort 2 の日本人被験者の内訳は、プラセボ群 7 例、本剤 7.5 mg 群 0 例、15 mg 群 24 例、30 mg 群 29 例であった。データカットオフ日までに治験薬の投与を中止した日本人被験者は、Cohort 1 で 7 例（本剤 15 mg 群 3 例、15 mg/30 mg 群 4 例）、Cohort 2 で 3 例（本剤 7.5 mg 群 0 例、15 mg 群 0 例、30 mg 群 1 例、プラセボ群 2 例）であり、主な中止理由は Cohort 1 で有害事象、Cohort 2 で有害事象、同意撤回及びその他であった。

有 効 性

本剤を導入療法及び維持療法で継続して投与したときの長期有効性を裏付けるため、M14-533 試験の有効性の結果では、治療効果が認められた状態で導入療法及び維持療法を完了した被験者で構成される ITTA2 集団について評価した。ITTA2 集団のうち、本試験の投与 48 週時に到達した被験者では、Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率は維持されていた。

投与 0 週時及び 48 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率（A0、ITTA2 集団、全体集団）

投与群	評価例数	達成例数	臨床的寛解率（95%CI ^a ）
投与 0 週時			
プラセボ	24	18	75.0%（57.7, 92.3）
本剤 15 mg	95	59	62.1%（52.3, 71.9）
本剤 30 mg	147	84	57.1%（49.1, 65.1）
投与 48 週時			
プラセボ	2	2	100%（100.0, 100.0）
本剤 15 mg	14	10	71.4%（47.8, 95.1）
本剤 30 mg	29	21	72.4%（56.1, 88.7）

a：二項分布の正規近似に基づいて算出した。

投与 0 週時及び 48 週時の Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解率（A0、ITTA2 集団、日本人部分集団）

投与群	評価例数	達成例数	臨床的寛解率
投与 0 週時			
プラセボ	4	3	75.0%
本剤 15 mg	20	15	75.0%
本剤 30 mg	27	11	40.7%
投与 48 週時			
プラセボ	—※	—	—
本剤 15 mg	5	5	100%
本剤 30 mg	6	2	33.3%

※：投与 48 週時に到達した被験者はいなかった。

安全性

SA2 集団（本剤 7.5 mg 群 1 例、15 mg 群 190 例、30 mg 群 272 例、プラセボ群 51 例）及び SA1 集団（本剤 15 mg 群 574 例、15 mg/30 mg 群 249 例）におけるデータカットオフまでの有害事象、副作用、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の概要を下表に示す。発現割合が 5%以上の副作用は、SA1 集団では 15 mg/30 mg 群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加 5.4%（12 例）、SA2 集団ではプラセボ群で潰瘍性大腸炎 5.6%（2 例）であった。

データカットオフまでの有害事象の概要（SA1 及び SA2 集団、全体集団）

	SA1 集団		SA2 集団			
	本剤 15 mg 群	本剤 15 mg/30 mg 群	プラセボ群	本剤 7.5 mg 群	本剤 15 mg 群	本剤 30 mg 群
有害事象	73.0% (419/574)	74.3% (185/249)	58.8% (30/51)	100% (1/1)	62.6% (119/190)	62.5% (170/272)
副作用	33.6% (193/574)	41.8% (104/249)	25.5% (13/51)	0	18.9% (36/190)	26.1% (71/272)
重篤な 有害事象	10.6% (61/574)	15.3% (38/249)	7.8% (4/51)	100% (1/1)	7.9% (15/190)	10.7% (29/272)
投与中止に至った 有害事象	6.3% (36/574)	10.8% (27/249)	5.9% (3/51)	0	5.3% (10/190)	4.0% (11/272)

＜SA2 集団＞

発現割合が 5%以上であった有害事象は、7.5 mg 群では膀胱炎及び尿路性敗血症各 100%（1 例）、15 mg 群では COVID-19 6.8%（13 例）、潰瘍性大腸炎及び上咽頭炎各 5.8%（11 例）、30 mg 群では COVID-19 7.7%（21 例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 7.4%（20 例）、潰瘍性大腸炎 5.1%（14 例）、プラセボ群では潰瘍性大腸炎 7.8%（4 例）、発熱、COVID-19、関節痛及び背部痛各 5.9%（3 例）であった。重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数

は、7.5 mg 群、15 mg 群、30 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 35.7 件/100 人年、10.0 件/100 人年、17.2 件/100 人年及び 10.9 件/100 人年であり、2 件以上認められた重篤な有害事象は、15 mg 群で COVID-19 肺炎 4 件、30 mg 群で COVID-19 肺炎 7 件、COVID-19 及び肺塞栓症各 4 件、肛門膿瘍、虫垂炎及び带状疱疹各 2 件、プラセボ群で潰瘍性大腸炎 2 件であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は、7.5 mg 群、15 mg 群、30 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 0 件/100 人年、5.5 件/100 人年、6.7 件/100 人年及び 6.6 件/100 人年であり、2 件以上認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は 15 mg 群で潰瘍性大腸炎 3 件、30 mg 群で肺塞栓症 3 件、潰瘍性大腸炎 2 件、プラセボ群で潰瘍性大腸炎 3 件であった。死亡に至った有害事象は、30 mg 群で COVID-19、膵腺癌及び肺塞栓症各 1 例であった。

＜SA1 集団＞

発現割合が 5%以上であった有害事象は、15 mg 群では潰瘍性大腸炎 17.2% (99 例)、上咽頭炎 9.4% (54 例)、上気道感染及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加各 7.0% (40 例)、COVID-19 及び頭痛各 6.1% (35 例)、関節痛 5.7% (33 例)、带状疱疹 5.6% (32 例)、15 mg/30 mg 群では潰瘍性大腸炎 14.5% (36 例)、上咽頭炎 10.0% (25 例)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び関節痛各 9.6% (24 例)、COVID-19 8.0% (20 例)、带状疱疹 6.4% (16 例)、注射部位疼痛及び頭痛 5.6% (14 例) であった。重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数は、15 mg 群及び 15 mg/30 mg 群でそれぞれ 12.3 件/100 人年及び 18.4 件/100 人年であり、2 件以上認められた重篤な有害事象は 15 mg 群で潰瘍性大腸炎 12 件、大腸ポリープ、うつ病及び肺炎各 4 件、心室性頻脈、COVID-19 及び腎結石症各 3 件、イレウス、带状疱疹及び肺塞栓症 2 件、15 mg/30 mg 群で潰瘍性大腸炎 7 件、前立腺炎及び胃腸炎各 3 件、鼠径ヘルニア、COVID-19 肺炎、敗血症、低リン酸血症、失神及び腎結石症各 2 件であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は、15 mg 群及び 15 mg/30 mg 群でそれぞれ 5.0 件/100 人年及び 9.5 件/100 人年であり、2 件以上認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は 15 mg 群で潰瘍性大腸炎 14 件、深部静脈血栓症 2 件、15 mg/30 mg 群で潰瘍性大腸炎 9 件、带状疱疹 2 件であった。死亡に至った有害事象は、15 mg 群で脳損傷が 1 件、15 mg/30 mg 群で血管肉腫が 1 件であった。

日本人被験者の SA2 集団（本剤 7.5 mg 群 0 例、15 mg 群 40 例、30 mg 群 49 例、プラセボ群 10 例）及び SA1 集団（本剤 15 mg 群 61 例、15 mg/30 mg 群 19 例）におけるデータカットオフまでの有害事象、副作用、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象を下表に示す。発現例数が 2 例以上の副作用は、SA1 集団では 15 mg 群で带状疱疹 9 例、白血球数減少 4 例、好中球減少症、上咽頭炎及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加各 3 例、白血球減少症、リンパ球減少症、口腔ヘルペス、上気道感染、好中球数減少、脂質異常症、高コレステロール血症及び腎機能障害各 2 例、15 mg/30 mg 群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加 3 例、白血球減少症及び肺炎各 2 例であった。SA2 集団では、30 mg 群で带状疱疹及び好中球数減少各 3 例、リンパ球数減少及び白血球数減少各 2 例であった。プラセボ群及び 15 mg 群では発現例数が 2 例以上の副作用は認められなかった。

データカットオフまでの有害事象の概要（SA1 及び SA2 集団、日本人部分集団）

	SA1集団		SA2集団			
	本剤 15 mg群	本剤 15 mg/30 mg群	プラセボ群	本剤 7.5 mg群	本剤 15 mg群	本剤 30 mg群
有害事象	77.0% (47/61)	84.2% (16/19)	60.0% (6/10)	0	67.5% (27/40)	73.5% (36/49)
副作用	39.3% (24/61)	57.9% (11/19)	30.0% (3/10)	0	17.5% (7/40)	30.6% (15/49)
重篤な 有害事象	11.5% (7/61)	10.5% (2/19)	10.0% (1/10)	0	5.0% (2/40)	12.2% (6/49)
投与中止に至った 有害事象	4.9% (3/61)	15.8% (3/19)	10.0% (1/10)	0	5.0% (2/40)	6.1% (3/49)

＜SA2 集団＞

発現割合が 5%以上であった有害事象は、15 mg 群では上咽頭炎 10.0%（4 例）、発熱及び高脂血症各 7.5%（3 例）、潰瘍性大腸炎、痔核、悪心及び注射部位疼痛各 5.0%（2 例）、30 mg 群では口腔ヘルペス 8.2%（4 例）、注射部位疼痛、帯状疱疹、上咽頭炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、好中球数減少各 6.1%（3 例）、プラセボ群ではアレルギー性結膜炎、ぶどう膜炎、潰瘍性大腸炎、倦怠感、発熱、帯状疱疹、上咽頭炎、糖尿病、筋骨格硬直、四肢痛、脂漏性角化症、皮膚炎、発疹及び高血圧各 10.0%（1 例）であった。重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数は、15 mg 群、30 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 4.8 件/100 人年、14.8 件/100 人年及び 13.9 件/100 人年であり、2 件以上認められた重篤な有害事象はいずれの群においてもなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は、15 mg 群で 4.8 件/100 人年、30 mg 群で 7.4 件/100 人年、プラセボ群で 13.9 件/100 人年であり、2 件以上認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれの群においてもなかった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

＜SA1 集団＞

発現割合が 5%以上であった有害事象は、15 mg 群では上咽頭炎 29.5%（18 例）、発熱及び帯状疱疹各 16.4%（10 例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び湿疹各 8.2%（5 例）、潰瘍性大腸炎、胃食道逆流性疾患、大腸ポリープ、インフルエンザ、白血球数減少、高コレステロール血症、椎間板突出及び高血圧各 6.6%（4 例）、15 mg/30 mg 群では、上咽頭炎 26.3%（5 例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及びアレルギー性鼻炎各 15.8%（3 例）、白血球減少症、腹部膨満、インフルエンザ、肺炎、上気道感染、浮動性めまい、感覚鈍麻、不眠症及び湿疹各 10.5%（2 例）、好中球減少症、耳鳴、副腎機能不全、アレルギー性結膜炎、潰瘍性大腸炎、便秘、齲歯、消化不良、胃炎、大腸ポリープ、直腸炎、口内炎、胸痛、発熱、肝機能異常、脂肪肝、COVID-19、クロストリジウム・ディフィシレ感染、感染性皮膚炎、爪の皮膚糸状菌症、胃腸炎、単純ヘルペス、帯状疱疹、クレブシエラ感染、口腔ヘルペス、骨髄炎、爪囲炎、咽頭炎、皮膚感染、水痘、足骨折、脛骨骨折、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、リンパ球数減少、高脂血症、高尿酸血症、関節痛、関節炎、椎間板突出、筋痙攣、骨壊死、骨粗鬆症、四肢痛、異常感覚、頭痛、尿管結石症、口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛、そう痒症、脂漏性皮膚炎、蕁麻疹及び高血圧各 5.3%（1 例）であった。重篤な有害事象の 100 人年あたりの発現件数は、15 mg 群及び 15 mg/30 mg 群でそれぞれ 13.4 件/100 人年及び 14.8 件/100 人年であり、2 件以上認められた重篤な有害事象は 15 mg 群で大腸ポリープ 4 件、帯状疱疹及び腎結石症各 2 件、15 mg/30 mg 群ではなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象の 100 人年あたりの発現件数は、15 mg 群及び 15 mg/30 mg 群でそれぞれ 2.5 件/100 人年及び 11.1 件/100 人年であり、2 件以上認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれの群においてもなかった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

注意 1：本邦で承認されている本剤の剤型及び規格：徐放錠（7.5 mg、15 mg、30 mg 及び 45 mg）。

注意 2：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

＜クローン病＞

⑳ M14-431（U-EXCEED）試験：国際共同第Ⅲ相試験^{66）、67）}

試験概要

目 的	中等症から重症の活動性クローン病患者を対象に、寛解導入療法としての本剤の有効性及び安全性をプラセボと比較し評価する。
試験デザイン	国際共同（本邦を含む 39 カ国）、無作為化、二重盲検、比較試験、寛解導入試験
対 象	生物学的製剤（アダリムマブ、セルトリズマブ、インフリキシマブ、ウスティヌマブ、ベドリズマブ及び/又はナタリズマブ）の 1 つ以上に対して効果不十分又は不耐容であった、中等症から重症の活動性クローン病患者 （3 剤以上の生物学的製剤に対して効果不十分又は不耐容であった被験者を 35%まで組み入れた。）
主な組入れ基準	主な選択基準 以下の基準を満たす 18 歳以上 75 歳以下の男女 ・クローン病の診断から 3 ヶ月以上が経過 ・水様便及び非常に軟らかい便の 1 日平均排便回数（SF）が 4 回以上及び/又は平均 1 日腹

	痛（AP）スコアが2以上（これらの値は、クローン病活動性指数〔CDAI〕の対応するサブスコアの重みづけのない1日平均値にあたる）かつ粘膜炎症の所見として Simplified Endoscopic Score for Crohn's Disease（SES-CD）スコアが狭窄の有無の項目を除いて6以上（病変が回腸に限局している場合は4以上）の患者 ・その他の健康状態は良好な患者 主な除外基準 ・潰瘍性大腸炎又は indeterminate colitis と診断されている患者 ・膿瘍（腹部又は肛門周囲）、症候性腸狭窄、回腸嚢を有している又は腸の手術を計画している患者 ・劇症大腸炎及び/又は中毒性巨大結腸症を有する患者 ・治験実施計画書で規定した禁止薬剤を投与された患者
試験方法	本試験は以下の3つのPartから構成された。 ・Part 1：無作為化、二重盲検、プラセボ対照導入療法期 ・Part 2：非盲検、単群実薬導入療法期 ・Part 3：Part 1 又は Part 2 の非改善例に対する延長投与期 Part 1 は12週間二重盲検導入療法期であり、495例を2：1の比率で本剤45 mg 1日1回投与（324例）又はプラセボ投与（171例）に無作為化した。無作為化時に、ベースラインでの副腎皮質ステロイドの使用の有無、内視鏡的疾患重症度（SES-CD スコア 15未満、15以上）及び過去の生物学的製剤による治療の数（1剤超、1剤以下）を因子とした層別化を行った。Part1の組入れが完了した後に、Part2の12週間非盲検導入療法期に129例を組み入れ、本剤45 mg 1日1回を投与した。 Part 1 及び Part 2 の投与12週時に臨床的改善（平均1日SFが30%以上減少及び/又は平均1日APスコアが30%以上減少 [いずれもベースライン値からの悪化はなし]）を達成した被験者は、M14-430試験（Substudy 1）の52週間二重盲検維持療法期への組入れに適格となった。 Part 1 及び Part 2 の投与12週時に臨床的改善を達成しなかった被験者は、3つのコホートからなるPart 3（延長投与期）への参加が可能であった。 ・コホート1では、Part 1でプラセボ投与を受けて投与12週時に臨床的改善を達成しなかった被験者が本剤45 mg 1日1回による導入療法を二重盲検下で12週間（投与24週時まで）受けることができた（78例）。 ・コホート2では、Part 1で本剤45 mg 1日1回投与を二重盲検下で受けて投与12週時に臨床的改善を達成しなかった被験者が本剤30 mg 1日1回投与を二重盲検下で12週間（投与24週時まで）受けることができた（69例）。 ・コホート3では、Part 2で本剤45 mg 1日1回投与を非盲検下で受けて投与12週時に臨床的改善を達成しなかった被験者が本剤30 mg 1日1回を非盲検下で12週間（投与24週時まで）受けることができた（14例）。 試験期間：Part 1：12週間、Part 2：12週間、Part 3：12週間
有効性の 主要評価項目	（欧州要件） ・投与12週時の患者報告アウトカム（PRO、以下「SF/APスコア」と記す）に基づく臨床的寛解率¹⁾ ・投与12週時の内視鏡的改善率²⁾ （米国要件） ・投与12週時のCDAIに基づく臨床的寛解率³⁾ ・投与12週時の内視鏡的改善率²⁾ 1) 1日平均SFスコアが2.8以下、かつ、1日平均APスコアが1.0以下で、いずれもベースラインを超えない 2) SES-CDがベースラインから50%超減少（ベースラインのSES-CDが4の場合、ベースラインからの減少が2ポイント以上） 3) CDAIが150未満
有効性の 副次評価項目	（欧州要件） ・投与12週時のCDAIに基づく臨床的寛解率 ・投与4週時のSF/APスコアに基づく臨床的寛解率 ・投与12週時の内視鏡的寛解率

	・ベースライン時にクローン病治療のための副腎皮質ステロイドを使用していた被験者のうち、投与 12 週時のクローン病治療のための副腎皮質ステロイド使用を中止し SF/AP スコアに基づく臨床的寛解を達成した被験者の割合 ・投与 12 週時の Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) のベースラインからの変化量 ・投与 12 週時の Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) のベースラインからの変化量 ・投与 2 週時に臨床的改善 100 (CR-100、CDAI がベースラインから 100 以上減少と定義) を達成した被験者の割合 ・投与 12 週時に CR-100 を達成した被験者の割合 ・12 週間二重盲検導入療法期中にクローン病関連で入院した被験者の割合 ・ベースラインで腸管外合併症 (EIM) が認められた被験者のうち、投与 12 週時に EIM が消失した被験者の割合 (米国要件) ・投与 12 週時の SF/AP スコアに基づく臨床的寛解率 ・投与 12 週時の内視鏡的寛解率 ・ベースライン時にクローン病治療のための副腎皮質ステロイドを使用していた被験者のうち、投与 12 週時のクローン病治療のための副腎皮質ステロイド使用を中止し CDAI に基づく臨床的寛解を達成した被験者の割合 ・投与 12 週時の FACIT-F のベースラインからの変化量 ・投与 12 週時の IBDQ のベースラインからの変化量 ・投与 2 週時に CR-100 を達成した被験者の割合 ・投与 12 週時に CR-100 を達成した被験者の割合 ・投与 4 週時の CDAI に基づく臨床的寛解率 ・12 週間二重盲検導入療法期中にクローン病関連で入院した被験者の割合 ・ベースラインで EIM が認められた被験者のうち、投与 12 週時に EIM が消失した被験者の割合
有効性の その他の評価項目	Part 3 における評価項目 ・投与 24 週時の SF/AP スコアに基づく臨床的寛解率 ・投与 24 週時の CDAI に基づく臨床的寛解率 ・投与 24 週時の内視鏡的改善率 等
統計手法	<u>解析対象集団</u> ・ITT1 集団：Part 1 において無作為化し、二重盲検下で治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者 ・ITT2 集団：Part 2 において非盲検下で治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者 ・ITT3 集団：Part 3 (延長投与期) において治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者 <u>欠測値の取り扱い</u> 主要評価項目の解析では、主要な手法は、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) による欠測値に多重補完法 (MI) を用いたノンレスポonderインピュテーション (NRI-C) とした。NRI-C では、事前に規定した来院時に評価されなかった被験者 (理由が評価未実施又は試験中止の場合) は、当該来院時において非改善例とした。例外として、COVID-19 感染又は人的及び物流制限のために欠測となった場合は MI を用いることとし、MI で補完された値に基づき被験者を改善例又は非改善例に分類した。また、クローン病に関連した副腎皮質ステロイド使用に関する中間事象が発生した時点以降、及び治験薬の投与中止後にクローン病に関連した交絡となる薬剤の投与を開始した日以降は、被験者を非改善例とした。 <u>解析</u> 主要評価項目は、Part 1 の intent-to-treat 集団に基づき、投与 12 週時の本剤群とプラセボ群を Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した。 本解析では、無作為化層別因子であるベースラインでの副腎皮質ステロイドの使用の有無、内視鏡的疾患重症度 (SES-CD スコア 15 未満、15 以上) 及び過去の生物学的製剤による治療の数 (1 剤超、1 剤以下) で層別化した。 ただし、クローン病関連の入院及び/又は手術の評価項目は、導入療法試験では発生率、維持療法試験では曝露期間で調整した発生率について、as observed (AO) データを用いて解析した。連続変数の評価項目では、反復測定混合効果モデル (MMRM) (又は、ベースライン後では 1 時点でのみ収集すると規定された変数では、共分散分析 (分散/共分散分析モ

	デル)を用いて解析した。 <u>多重性の制御</u> Part1 では、Co-primary endpoints 及び主要な副次評価項目の全体の第 I 種の過誤率は、fixed-sequence multiple testing procedure 及び Holm の手順を用いて厳密に制御した。Co-primary endpoints 及び主要な副次評価項目の順序に従って検定し、α を 0.05 (両側有意水準) とした。 Part 2 及び Part 3 (延長投与期) において統計解析は行われていない。その他の有効性評価項目については記述統計量を示した。 <u>日本人部分集団解析</u> ITT1 集団の主要評価項目及び主な副次評価項目について、全体集団の解析方法に準じ、解析を実施した。P 値は算出しなかった。
安全性評価項目	有害事象、バイタルサイン、身体検査、臨床検査 (血液学的検査、生化学検査及び尿検査) 及び治験薬に係る苦情
薬物動態評価項目	血漿中ウパダシチニブ濃度

【結 果】

Part 1 で 495 例が 2 : 1 の比率で無作為化され (本剤 45 mg 群 324 例、プラセボ群 171 例)、導入療法試験に組み入れられすべての被験者が治験薬の投与を受けた。被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、性別、疾患活動性及び病変箇所において投与群間でおおむね均衡していた。

なお、本試験は生物学的製剤に対して効果不十分又は不耐容 (Bio-IR) 被験者が対象であり、2 つ以上の生物学的製剤に対して効果不十分又は不耐容であった被験者の割合は 60.8% (本剤 45 mg 群 61.1%、プラセボ群 60.2%) であり、その後の治療に対して、通常、より難治である患者集団を示すものであった。ITT1 集団で治験薬を中止した被験者は 55 例 (本剤 45 mg 群 33 例、プラセボ群 22 例) であり、主な中止理由は本剤 45 mg で有害事象 16 例、同意撤回 7 例、有効性の欠如 5 例、プラセボ群で同意撤回及び有効性の欠如 8 例、有害事象 5 例であった。

Part 2 において、ITT2 集団には 129 例が登録され、治験薬を中止した被験者は 7 例であり、主な中止理由は同意撤回 3 例と有害事象 2 例であった。

Part 3 において、本剤 30 mg 1 日 1 回投与投与した被験者は 69 例であった。男性が 50.7% (35/69 例) であった。また、ベースラインの CDAI スコアの平均値は 293.57、ベースラインの SES-CD スコアの平均値は 14.6 であった。治験薬を中止した被験者は 18 例で、主な中止理由は有効性の欠如 6 例、有害事象及び同意撤回各 2 例であった。

日本人被験者は、Part 1 で無作為化し、二重盲検下で治験薬を 1 回以上投与した日本人被験者は 36 例 (本剤 45 mg 群 23 例、プラセボ群 13 例) であり、このうち、治験薬の投与を中止した被験者は、5 例 (本剤 45 mg 群 3 例、プラセボ群 2 例) であった。治験薬投与の主な中止理由は、45 mg 群が有害事象 (2 例) 及び同意撤回 (1 例)、プラセボ群が同意撤回及び有効性の欠如 (各 1 例) であった。Part1 の日本人被験者において、男性は本剤 45mg 群 17 例、プラセボ群 9 例、18 歳以上 40 歳未満の被験者は本剤 45mg 群 13 例、プラセボ群 8 例であった。また、ベースラインの CDAI スコアの平均は本剤 45mg 群 289.66、プラセボ群 287.44、ベースラインの SES-CD スコアの平均は本剤 45mg 群 18.2、プラセボ群 15.8 であった。

Part 2 において、非盲検下で治験薬を 1 回以上投与した日本人被験者は 7 例であり、治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。Part2 の日本人被験者において、男性 6 例、18 歳以上 40 歳未満の被験者 6 例であった。また、ベースラインの CDAI スコアの平均は 242.66、ベースラインの SES-CD スコアの平均は 17.7 であった。

Part 3 において、二重盲検下で治験薬を 1 回以上投与した日本人被験者は 8 例 (プラセボ/45 mg 群 : 5 例、45 mg/30 mg 群 : 3 例) であり、このうち、治験薬の投与を中止した被験者の割合は、プラセボ/45 mg 群が 1 例、45 mg/30 mg 群が 0 例であった。治験薬投与の主な中止理由は、プラセボ/45 mg 群が有害事象 (1 例) であった。Part 3 の二重盲検下で治験薬を 1 回以上投与した日本人被験者において、男性はプラセボ/45mg 群 4 例、45mg/30mg 群 2 例、18 歳以上 40 歳未満の被験者はプラセボ/45mg 群 2 例、45mg/30mg 群 2 例であった。ベースラインの CDAI スコアの平均はプラセボ/45mg 群 291.76、45mg/30mg 群 298.77、ベースラインの SES-CD スコアの平均はプラセボ/45mg 群 11.6、45mg/30mg 群 20.3 であった。Part 3 において、非盲検下で治験薬を 1 回以上投与した日本人被験者は 1 例 (45 mg/30 mg 群) であり、治験薬の投与を中止した。非盲検下で治験薬を 1 回以上投与した日本人被験者 (45mg/30mg 群) 1 例は、18 歳以上 40 歳未満の男性であった。ベースラインの CDAI スコアは 159.70、ベースラインの SES-CD スコアは 7.0 であった。治験薬投与の主な中止理由は、その他の理由であった。

有効性

〔導入療法試験：投与 12 週〕

＜主要評価項目＞

本剤 45 mg を 1 日 1 回経口投与したとき、投与 12 週時における臨床的寛解率（SF/AP 及び CDAI に基づく）及び内視鏡的改善した被験者の割合は、本剤 45 mg 群はプラセボ群に対して統計学的に有意に高かった。

投与 12 週時の SF/AP スコア・CDAI に基づく臨床的寛解率及び内視鏡的改善率（NRI-C、ITT1 集団、全体集団）

投与群	評価例数 (達成例数)	寛解率・改善率	プラセボ群との差*	
			調整済みの差 (95%CI)	P 値
投与 12 週時の SF/AP スコアに基づく臨床的寛解率 (欧州要件)				
プラセボ	171 (24)	14.0%	—	
本剤 45 mg	324 (129)	39.8%	25.9 (18.7, 33.1)	< 0.0001
投与 12 週時の CDAI に基づく臨床的寛解率 (米国要件)				
プラセボ	171	21.1%	—	
本剤 45 mg	324	38.9%	17.9 (10.0, 25.8)	< 0.0001
投与 12 週時の内視鏡的改善率				
プラセボ	171 (6)	3.5%	—	
本剤 45 mg	324 (112)	34.6%	31.2 (25.5, 37.0)	< 0.0001

達成率は COVID-19 による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポonder補完法を用いて算出した。達成例数 (n) は達成率から算出した。

*. 割付層別因子に従って調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定

日本人部分集団について下表に示す。

投与 12 週時の SF/AP スコア・CDAI に基づく臨床的寛解率及び内視鏡的改善率
(NRI-C、ITT1 集団、日本人部分集団)

投与群	評価例数	寛解率・改善率 (95% CI)	プラセボ群との差*
			差 (95%CI)
投与 12 週時の SF/AP スコアに基づく臨床的寛解率			
プラセボ	13	30.8 (5.7, 55.9)	—
本剤 45 mg	23	56.5 (36.3, 76.8)	25.8 (-6.5, 58.0)
投与 12 週時の CDAI に基づく臨床的寛解率			
プラセボ	13	30.8 (5.7, 55.9)	—
本剤 45 mg	23	47.8 (27.4, 68.2)	17.1 (-15.3, 49.4)
投与 12 週時の内視鏡的改善率			
プラセボ	13	15.4 (0.0, 35.0)	—
本剤 45 mg	23	69.6 (50.8, 88.4)	54.2 (27.0, 81.4)

達成率は COVID-19 による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポonder補完法を用いて算出した。

*各群間差の 95%CI は、カテゴリー変数に対する二項分布の正規近似に基づいて算出された。

<副次評価項目>

各副次評価項目の結果を以下に示す。

主な副次評価項目（ITT1 集団）

投与群	評価例数	寛解率・変化量・割合	プラセボ群との差*	
			調整済みの差（95%CI ^a ）	P 値
投与 12 週時の内視鏡的寛解率（NRI-C）				
プラセボ	171	2.3%	—	
本剤 45 mg	324	19.1%	16.8（12.0, 21.6）	< 0.0001 ^b
投与 12 週時に副腎皮質ステロイド使用を中止し、SF/AP スコアに基づく臨床的寛解を達成した割合（NRI-C、ベースライン時にクローン病治療のための副腎皮質ステロイドを使用していた被験者）				
プラセボ	60	6.7%	—	
本剤 45 mg	108	37.0%	30.2（19.4, 41.0）	< 0.0001 ^b
投与 12 週時に副腎皮質ステロイド使用を中止し、CDAI に基づく臨床的寛解を達成した割合（NRI-C、ベースライン時にクローン病治療のための副腎皮質ステロイドを使用していた被験者）				
プラセボ	60	11.7%	—	
本剤 45 mg	108	34.3%	22.5（11.1, 34.0）	0.0001 ^b
投与 12 週時の FACIT-F のベースラインからの変化量（MMRM）（LS Mean）				
プラセボ	129	3.9	—	
本剤 45 mg	278	11.4	7.5（5.2, 9.8）	< 0.0001 ^b
投与 12 週時の IBDQ のベースラインからの変化量（MMRM）（LS Mean）				
プラセボ	130	21.6	—	
本剤 45 mg	280	46.0	24.3（17.2, 31.5）	< 0.0001 ^b
投与 2 週時の CR-100 達成率（NRI-C）				
プラセボ	171	12.4%	—	
本剤 45 mg	324	33.2%	20.7（13.7, 27.8）	< 0.0001 ^b
投与 12 週時の CR-100 達成率（NRI-C）				
プラセボ	171	27.5%	—	
本剤 45 mg	324	50.5%	22.8（14.4, 31.2）	< 0.0001 ^b
投与 4 週時の SF/AP スコアに基づく臨床的寛解率（NRI-C）				
プラセボ	171	9.4%	—	
本剤 45 mg	324	32.4%	23.3（16.6, 29.9）	< 0.0001 ^b
投与 4 週時の CDAI に基づく臨床的寛解率（NRI-C）				
プラセボ	171	17.7%	—	
本剤 45 mg	324	29.6%	12.1（4.7, 19.5）	0.0013 ^b
12 週間二重盲検導入療法期中のクローン病関連入院率（AO）				
プラセボ	171	8.8%	—	
本剤 45 mg	324	6.2%	-2.6（-7.6, 2.4）	0.2834
投与 12 週時の EIM 消失率（NRI-C、ベースライン時に EIM が認められた被験者）				
プラセボ	60	21.7%	—	
本剤 45 mg	131	32.8%	11.5（-1.5, 24.4）	0.0833

a. カテゴリー別エンドポイントの点推定及び各群間差の 95%CI は、CMH 検定を用いて算出した（クローン病関連入院率は二項分布の正規近似に基づいて算出）。連続変数は MMRM を用いた。

b. 全体の第 I 種の過誤率に基づき統計的有意性を達成

日本人部分集団の主な副次評価項目について下表に示す。

主な副次評価項目（NRI-C、ITT1 集団、日本人部分集団）

投与群	評価例数	寛解率・改善率 (95% CI)	プラセボ群との差
			差 (95%CI) ^B
投与 4 週時の SF/AP スコアに基づく臨床的寛解率 ^A			
プラセボ	13	23.1 (0.2, 46.0)	—
本剤 45 mg	23	60.9 (40.9, 80.8)	37.8 (7.4, 68.2)

投与群	評価例数	寛解率・改善率 (95% CI)	プラセボ群との差
			差 (95%CI) ^B
投与 12 週時の内視鏡的寛解率 ^A			
プラセボ	13	7.7 (0.0, 22.2)	—
本剤 45 mg	23	21.7 (4.9, 38.6)	14.0 (-8.2, 36.3)
投与 12 週時に副腎皮質ステロイド使用を中止し、SF/AP スコアに基づく臨床的寛解を達成した割合（ベースライン時にクローン病治療のための副腎皮質ステロイドを使用していた被験者） ^A			
プラセボ	7	0.0	—
本剤 45 mg	11	45.5 (16.0, 74.9)	45.5 (16.0, 74.9)
投与 12 週時の FACIT-F のベースラインからの変化量 (MMRM) (LS Mean) ^A			
プラセボ	8	8.0 (2.8, 13.3)	—
本剤 45 mg	21	8.3 (4.8, 11.8)	0.3 (-6.1, 6.7)
投与 12 週時の IBDQ のベースラインからの変化量 (MMRM) (LS Mean) ^A			
プラセボ	8	28.6 (13.4, 43.8)	—
本剤 45 mg	21	35.1 (24.4, 45.8)	6.5 (-12.3, 25.3)
投与 2 週時の CR-100 達成率 ^A			
プラセボ	13	15.4 (0.0, 35.0)	—
本剤 45 mg	23	34.8 (15.3, 54.2)	19.4 (-8.2, 47.0)
投与 12 週時の CR-100 達成率 ^A			
プラセボ	13	23.1 (0.2, 46.0)	—
本剤 45 mg	23	60.9 (40.9, 80.8)	37.8 (7.4, 68.2)
PartI 期間中のクローン病関連入院率 ^A			
プラセボ	13	23.1 (0.2, 46.0)	—
本剤 45 mg	23	0.0	-23.1 (-46.0, -0.2)
投与 12 週時の EIM 消失率 ^A			
プラセボ	2	0.0	—
本剤 45 mg	8	12.5 (0.0, 35.4)	12.5 (-10.4, 35.4)

A：カテゴリ別エンドポイント（クローン病による入院率を除く）の達成率は COVID-19 による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポnder補完法を用いて算出した。連続変数は MMRM を用いた。

B：各群間差の 95%CI は、カテゴリ変数、連続変数は MMRM に対する二項分布の正規近似に基づいて算出された。

〔延長投与 12 週（24 週時点）：Part 3（本剤 30 mg 群）〕

12 週の延長投与期で本剤 30 mg を投与された 24 週時における臨床的寛解率（SF/AP 及び CDAI に基づく）及び内視鏡的改善した被験者の割合を以下に示す。

有効性評価項目（12 週の延長投与期、NRI-C）

	評価例数 (達成例数)	本剤 30 mg 群 寛解率・改善率 (95%CI)
投与 24 週時の SF/AP スコアに基づく臨床的改善率 ^A	69	49.3% (37.5, 61.1)
投与 24 週時の SF/AP スコアに基づく臨床的寛解率	69 (16)	23.2% (13.2, 33.1)
投与 24 週時の CDAI に基づく臨床的寛解率	69	24.6% (14.5, 34.8)
投与 24 週時の内視鏡的改善率	69 (8)	11.6% (4.1, 19.2)

達成率は COVID-19 による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポnder補完法を用いて算出した。達成例数 (n) は達成率から算出した。

A：1 日平均 SF が 30%以上減少及び/又は 1 日平均 AP スコアが 30%以上減少で、いずれもベースラインを超えない

安全性

Part1 で治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者 495 例（本剤 45 mg 群 324 例、プラセボ群 171 例）及び 12 週間の延長投与期で本剤 30 mg〔Part 3（本剤 30 mg 群）〕を投与された被験者 69 例の、有害事象、副作用、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合を下表に示す。

Part1 で発現割合が 3%以上の副作用は、本剤 45 mg 群では頭痛 3.7%（12 例）及び悪心 3.1%（10 例）、プラセボ群では腹痛 3.5%（6 例）、プラセボ群では腹痛 3.5%（6 例）あった。Part 3（本剤 30 mg 群）の発現割合が高かった副作用

(2%以上) は、白血球減少症、クローン病、帯状疱疹及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加各 2.9% (2 例) であった。

<Part 1>

発現割合が 5%以上の有害事象は、本剤 45 mg 群では上咽頭炎 7.1% (23 例)、頭痛 6.2% (20 例)、上気道感染 5.2% (17 例)、プラセボ群ではクローン病 13.5% (23 例)、腹痛 7.0% (12 例)、関節痛、背部痛各 6.4% (11 例)、貧血 5.8% (10 例)、頭痛 5.3% (9 例) であった。

2 例以上に認めた重篤な有害事象は、本剤 45 mg 群ではクローン病 2.2% (7 例)、胃腸出血 0.9% (3 例)、肛門膿瘍 0.9% (3 例)、プラセボ群ではクローン病 5.8% (10 例)、肛門膿瘍 1.2% (2 例) であった。

2 例以上に認めた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤 45 mg 群ではクローン病、胃腸出血、帯状疱疹 0.6% (2 例)、プラセボ群はクローン病 3.5% (6 例) であった。

治験薬投与期間中に死亡に至った有害事象はいずれの群にも認められなかった。

<Part 3 (本剤 30 mg 群)>

発現頻度が 3%以上の有害事象は、クローン病 11.6% (8 例)、帯状疱疹、インフルエンザ、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 4.3% (3 例) であった。

重篤な有害事象は、クローン病 5.8% (4 例)、発熱性好中球減少症、白血球減少症、小腸閉塞、腎結石症の各 1.4% (1 例) であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、クローン病 5.8% (4 例)、白血球減少症、腹部膿瘍 1.4% (1 例) であった。

死亡に至った有害事象は認められなかった。

Part1、Part2 及び延長投与期における有害事象の概要 (全体集団)

	Part 1 (投与 12 週間まで)		Part 2 (非盲検、投与 12 週間まで)	Part 3 (投与 12 週間の延長投与期)
	本剤 45 mg 群	プラセボ群	本剤 45 mg 群	本剤 30 mg 群
有害事象	68.2% (221/324)	65.5% (112/171)	66.7% (86/129)	65.2% (45/69)
副作用	34.6% (112/324)	23.4% (40/171)	31.8% (41/129)	26.1% (18/69)
重篤な有害事象	9.3% (30/324)	9.9% (17/171)	7.0% (9/129)	10.1% (7/69)
治験薬の投与中止に至った有害事象	5.6% (18/324)	4.1% (7/171)	1.6% (2/129)	8.7% (6/69)

<日本人部分集団>

Part 1 の日本人部分集団の有害事象の発現割合は、本剤 45 mg 群で 78.3% (18/23 例)、プラセボ群で 76.9% (10/13 例) であった。

副作用の発現割合は、本剤 45 mg 群で 52.2% (12 例) であり、プラセボ群では認められなかった。45 mg 群で 2 例以上に発現した副作用は、ヘモグロビン減少、リンパ球数減少及び白血球数減少 2 例であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は、本剤 45 mg 群で 8.7% (2 例)、プラセボ群で 23.1% (3 例) であった。発現した重篤な有害事象は、本剤 45 mg 群ではニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び肺障害 1 例、プラセボ群ではクローン病 2 例及び肛門膿瘍 1 例であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、本剤 45 mg 群で 2 例であった。

Part 3 (本剤 30 mg 群) の日本人部分集団の有害事象の発現割合は、本剤 30 mg 群 1 例で、副作用は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は、クローン病 1 例で、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

薬物動態の結果

本剤 45 mg 1 日 1 回を投与したときのウパダシニブの血漿中濃度の平均値は、投与後 24 時間以内では 13.1–91.3 ng/mL の範囲であった。本剤 30 mg 1 日 1 回を投与したときのウパダシニブの血漿中濃度の平均値は、投与後 24 時間以内では 14.7–54.5 ng/mL の範囲であった。

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

②1 M14-433 (U-EXCEL) 試験：国際共同第Ⅲ相試験^{67)、68)}

試験概要

目 的	中等症から重症の活動性クローン病患者を対象に、寛解導入療法としての本剤の有効性及び安全性をプラセボと比較し評価する。
試験デザイン	国際共同（本邦を含む 42 ヶ国）、無作為化、二重盲検、比較試験、寛解導入試験
対 象	従来の治療（免疫調節薬又は副腎皮質ステロイド）及び/又は生物学的製剤に対して効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性クローン病患者
主な組入れ基準	主な選択基準 以下の基準を満たす 18 歳以上 75 歳以下の男女 ・クローン病の診断から 3 ヶ月以上が経過 ・SF が 4 回以上及び/又は AP スコアが 2 以上（これらの値は、CDAI の対応するサブスコアの重みづけのない 1 日平均値にあたる）かつ粘膜炎症の所見として SES-CD スコアが狭窄の有無の項目を除いて 6 以上（病変が回腸に局限している場合は 4 以上）の患者 ・その他の健康状態は良好な患者 主な除外基準 ・潰瘍性大腸炎又は indeterminate colitis と診断されている患者 ・劇症大腸炎及び/又は中毒性巨大結腸症を有する患者 ・膿瘍（腹部又は肛門周囲）、症候性腸狭窄、ストーマ又は回腸嚢を有している若しくは腸の手術を計画している患者 ・治験実施計画書で規定した禁止薬剤を投与された患者
試験方法	本試験は以下の 2 つの Part から構成された。 ● Part 1：無作為化、二重盲検、プラセボ対照導入療法期 ● Part 2：Part 1 の非改善例に対する延長試験 Part 1 は 12 週間二重盲検導入療法期であり、526 例を 2：1 の比率で本剤 45 mg 1 日 1 回投与（350 例）又はプラセボ投与（176 例）に無作為化した。 無作為化時に、ベースラインでの副腎皮質ステロイドの使用の有無、内視鏡的疾患重症度（SES-CD スコア 15 未満、15 以上）及び過去に効果不十分又は不耐容であった生物学的製剤による治療の数（なし、1 剤、1 剤超）を因子とした層別化を行った。 投与 12 週時に臨床的改善（平均 1 日 SF が 30% 以上減少及び/又は平均 1 日 AP スコアが 30% 以上減少 [いずれもベースライン値からの悪化はなし]）を達成した被験者は、M14-430 試験の 52 週間二重盲検維持療法期への組入れに適格となった。 Part 1 の投与 12 週時に臨床的改善を達成しなかった被験者は、Part 2（延長投与期）への参加が可能であった。 Part 2 は 12 週間延長投与期であり、2 つのコホートで構成された。 ・コホート 1 では、Part 1 でプラセボ投与を受けて投与 12 週時に臨床的改善を達成しなかった被験者が本剤 45 mg 1 日 1 回による導入療法を二重盲検下で 12 週間（投与 24 週時まで）受けることができた。 ・コホート 2 では、Part 1 で本剤 45 mg 1 日 1 回投与を二重盲検下で受けて投与 12 週時に臨床的改善を達成しなかった被験者が本剤 30 mg 1 日 1 回投与を二重盲検下で 12 週間（投与 24 週時まで）受けることができた。 試験期間：Part 1：12 週間、Part 2：12 週間

有効性の 主要評価項目	(欧州要件) ・投与 12 週時の患者報告アウトカム (PRO、以下「SF/AP スコア」と記す) に基づく臨床的寛解率¹⁾ ・投与 12 週時の内視鏡的改善率²⁾ (米国要件) ・投与 12 週時の CDAI に基づく臨床的寛解率³⁾ ・投与 12 週時の内視鏡的改善率²⁾ 1) 1 日平均 SF が 2.8 以下、かつ、1 日平均 AP スコアが 1.0 以下で、いずれもベースラインを超えない 2) SES-CD がベースラインから 50%超減少 (ベースラインの SES-CD が 4 の場合、ベースラインからの減少が 2 ポイント以上) 3) CDAI が 150 未満
有効性の 副次評価項目	(欧州要件) ・投与 12 週時の CDAI に基づく臨床的寛解率 ・投与 4 週時の SF/AP スコアに基づく臨床的寛解率 ・投与 12 週時の内視鏡的寛解率 ・投与 12 週時に副腎皮質ステロイド使用を中止し、SF/AP スコアに基づく臨床的寛解を達成した被験者の割合 (ベースライン時にクローン病治療のための副腎皮質ステロイドを使用していた被験者) ・投与 12 週時の FACIT-F のベースラインからの変化量 ・投与 12 週時の IBDQ のベースラインからの変化量 ・投与 2 週時の CR-100 達成率 ・投与 12 週時の CR-100 達成率 ・12 週間二重盲検導入療法期間中のクローン病関連での入院率 ・投与 12 週時の EIM 消失率 (ベースライン時に EIM が認められた被験者) (米国要件) ・投与 12 週時の SF/AP スコアに基づく臨床的寛解率 ・投与 12 週時の内視鏡的寛解率 ・投与 12 週時に副腎皮質ステロイド使用を中止し、CDAI に基づく臨床的寛解を達成した被験者の割合 (ベースライン時にクローン病治療のための副腎皮質ステロイドを使用していた被験者) ・投与 12 週時の FACIT-F のベースラインからの変化量 ・投与 12 週時の IBDQ のベースラインからの変化量 ・投与 2 週時の CR-100 達成率 ・投与 12 週時の CR-100 達成率 ・投与 4 週時の CDAI に基づく臨床的寛解率 ・12 週間二重盲検導入療法期間中のクローン病関連での入院率 ・投与 12 週時の EIM 消失率 (ベースライン時に EIM が認められた被験者)
統計手法	<u>解析対象</u> ITT1 集団：Part 1 において無作為化し、二重盲検下で治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者 ITT2 集団：Part 2 (延長投与期) において治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者 <u>欠損値の取り扱い</u> 有効性の Co-primary endpoints の解析では、主要な手法は、COVID-19 による欠測値に MI を用いた NRI-C とする。NRI-C では、事前に規定した来院時に評価されなかった被験者 (理由が評価未実施又は試験中止の場合) は、当該来院時において非改善例とした。唯一の例外として、COVID-19 感染又は人的及び物流制限のために欠測となった場合は MI を用いることとし、MI で補完された値に基づき被験者を改善例又は非改善例に分類した。また、クローン病に関連した副腎皮質ステロイド使用に関する中間事象が発生した時点以降、及び治験薬の投与中止後にクローン病に関連した交絡となる薬剤の投与を開始した日以降は、被験者を非改善例とした。 <u>Co-primary endpoints の解析</u> Co-primary endpoints は、投与 12 週時の本剤群とプラセボ群を Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した。本解析では、無作為化層別因子であるベースラインでの副腎皮質ステロイドの使用の有無、内視鏡的疾患重症度 (SES-CD スコア 15 未満、15 以上) 及び過去に効果不十分又は不耐容であった生物学的製剤による治療の数 (なし、1 剤、1 剤超) で層別化した。

	<u>副次評価項目の解析</u> クローン病関連での入院及び/又は手術の評価項目は、導入療法試験では発生率、維持療法試験では曝露期間で調整した発生率について、AO データを用いて解析した。連続変数の評価項目では、MMRM 又は、ベースライン後では 1 時点でのみ収集すると規定された変数では、共分散分析（分散/共分散分析モデル）を用いて解析した。 <u>多重性の制御</u> Part1 では、Co-primary endpoints 及び主要な副次評価項目の全体の第 I 種の過誤率は、fixed-sequence multiple testing procedure 及び Holm の手順を用いて厳密に制御した。Co-primary endpoints 及び主要な副次評価項目の順序に従って検定し、α を 0.05（両側有意水準）とした。 Part 2（延長投与期）において統計解析は行われていない。 <u>日本人部分集団解析</u> ITT1 集団の主要評価項目及び主な副次評価項目について、全体集団の解析方法に準じ、解析を実施した。P 値は算出しなかった。 <u>Bio-IR の状態別部分集団解析</u> ITT1 集団の Co-primary endpoints について、全体集団の解析方法に準じ、解析を実施した。P 値は算出しなかった。
安全性評価項目	有害事象、バイタルサイン、身体検査、臨床検査（血液学的検査、生化学検査及び尿検査）等
薬物動態評価項目	血漿中ウパダシチニブ濃度

【結 果】

Part 1 において、526 例が 2 : 1 の比率で無作為化され（本剤 45 mg 群 350 例、プラセボ群 176 例）、導入療法試験に組み入れられすべての被験者が治験薬の投与を受けた。被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、男性が本剤 45 mg 群で 54.0%（189/350 例）、プラセボ群で 53.4%（94/176 例）であった。CDAI スコアの平均は本剤 45 mg 群で 292.42、プラセボ群で 293.85、SES-CD スコアの平均は本剤 45 mg 群で 13.7、プラセボ群で 13.6 であった。生物学的製剤に対して効果不十分又は不耐容であった被験者（Bio-IR）の割合は 45.4%（本剤 45 mg 群 46.0%、プラセボ群 44.3%）、従来の治療に対して効果不十分又は不耐容であるが生物学的製剤については効果不十分又は不耐容の既往のない被験者（non-bio-IR）は 54.6%（本剤 45 mg 群 54.0%、プラセボ群 55.7%）であった。

ITT1 集団で治験薬を中止した被験者は 43 例（本剤 45 mg 群 22 例、プラセボ群 21 例）であり、主な中止理由は本剤 45 mg 群で有害事象 13 例（3.7%）、プラセボ群で有効性の欠如 9 例（5.1%）、全体で有害事象 20 例（3.8%）であった。

Part 2 において、本剤 30 mg/1 日 1 回投与投与した被験者は 59 例であり、男性が 50.8%（30/59 例）であった。また、CDAI スコアの平均は 258.50、SES-CD スコアの平均は 10.9 であった。治験薬を中止した被験者は 10 例で、主な中止理由は本剤 30 mg 群で有効性の欠如 5 例（8.5%）であった。

日本人被験者は、Part 1 において 23 例（45 mg 群 16 例、プラセボ群 7 例）含まれていた。

このうち、治験薬の投与を中止した被験者の割合は、45 mg 群が 18.8%（3/16 例）、プラセボ群が 14.3%（1/7 例）であった。治験薬投与の主な中止理由は、45 mg 群が有害事象（3 例）、プラセボ群が有害事象（1 例）であった。

Part 2 において 30 mg 群は 4 例が日本人被験者であり、このうち、治験薬の投与を中止した被験者は認められなかった。

有 効 性

〔Part 1 : 投与 12 週（導入療法試験）〕

<主要評価項目>

本剤 45 mg を 1 日 1 回経口投与したとき、投与 12 週時における臨床的寛解率（SF/AP 及び CDAI に基づく）及び内視鏡的改善した被験者の割合は、本剤 45 mg 群はプラセボ群に対して統計学的に有意に高かった（ $p < 0.0001$ 、割付層別因子に従って調整した CMH 検定）。

投与 12 週時の SF/AP スコア・CDAI に基づく臨床的寛解率及び内視鏡的改善率（NRI-C、ITT1 集団、全体集団）

投与群	評価例数 (達成例数)	寛解率・改善率	プラセボ群との差*	
			調整済みの差 (95%CI)	P 値
投与 12 週時の SF/AP スコアに基づく臨床的寛解率 (欧州要件)				
プラセボ	176 (39)	22.2%	—	
本剤 45 mg	350 (178)	50.7%	28.7 (20.9, 36.4)	< 0.0001
投与 12 週時の CDAI に基づく臨床的寛解率 (米国要件)				
プラセボ	176	29.1%	—	
本剤 45 mg	350	49.5%	20.8 (12.7, 28.8)	< 0.0001
投与 12 週時の内視鏡的改善率				
プラセボ	176 (23)	13.1%	—	
本剤 45 mg	350 (159)	45.5%	33.0 (26.2, 39.9)	< 0.0001

達成率は COVID-19 による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポonder補完法を用いて算出した。達成例数 (n) は達成率から算出した。

*. 割付層別因子に従って調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定

日本人部分集団について下表に示す。

投与 12 週時の SF/AP スコア・CDAI に基づく臨床的寛解率及び内視鏡的改善率（NRI-C、ITT1、日本人部分集団）

投与群	評価例数	寛解率・改善率 (95% CI)	プラセボ群との差*
			差 (95%CI)
投与 12 週時の SF/AP スコアに基づく臨床的寛解率			
プラセボ	7	14.3 (0.0, 40.2)	—
本剤 45 mg	16	37.5 (13.8, 61.2)	23.2 (-11.9, 58.4)
投与 12 週時の CDAI に基づく臨床的寛解率			
プラセボ	7	28.6 (0.0, 62.0)	—
本剤 45 mg	16	37.5 (13.8, 61.2)	8.9 (-32.1, 49.9)
投与 12 週時の内視鏡的改善率			
プラセボ	7	0.0	—
本剤 45 mg	16	50.0 (25.5, 74.5)	50.0 (25.5, 74.5)

達成率は COVID-19 による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポonder補完法を用いて算出した。

*各群間差の 95%CI は、カテゴリー変数に対する二項分布の正規近似に基づいて算出された。

<副次評価項目>

各副次評価項目の結果を以下に示す。

副次評価項目（ITT1 集団）

投与群	評価例数	寛解率・変化量・割合	プラセボ群との差	
			調整済みの差 (95%CI) ^a	P 値
投与 12 週時の内視鏡的寛解率 (NRI-C)				
プラセボ	176	7.4	—	
本剤 45 mg	350	28.9	21.8 (15.8, 27.8)	< 0.0001 ^b
投与 12 週時に副腎皮質ステロイド使用を中止し、SF/AP スコアに基づく臨床的寛解を達成した被験者の割合 (NRI-C、ベースライン時にクローン病治療のための副腎皮質ステロイドを使用していた被験者)				
プラセボ	64	12.5%	—	
本剤 45 mg	126	44.4%	32.6 (21.5, 43.7)	< 0.0001 ^b
投与 12 週時の副腎皮質ステロイド使用を中止し、CDAI に基づく臨床的寛解を達成した被験者の割合 (NRI-C、ベースライン時にクローン病治療のための副腎皮質ステロイドを使用していた被験者)				
プラセボ	64	15.7%	—	
本剤 45 mg	126	42.9%	27.7 (15.7, 39.8)	< 0.0001 ^b
投与 12 週時の FACIT-F のベースラインからの変化量 (MMRM) (LS Mean)				
プラセボ	133	5.0	—	
本剤 45 mg	304	11.3	6.3 (4.2, 8.3)	< 0.0001 ^b

投与群	評価例数	寛解率・変化量・割合	プラセボ群との差	
			調整済みの差 (95%CI) ^a	P 値
投与 12 週時の IBDQ のベースラインからの変化量 (MMRM) (LS Mean)				
プラセボ	134	24.4	—	
本剤 45 mg	304	46.3	21.8 (15.6, 28.1)	< 0.0001 ^b
投与 2 週時の CR-100 を達成率 (NRI-C)				
プラセボ	176	20.4%	—	
本剤 45 mg	350	32.2%	11.7 (4.2, 19.2)	0.0022 ^b
投与 12 週時の CR-100 を達成率 (NRI-C)				
プラセボ	176	37.3%	—	
本剤 45 mg	350	56.6%	19.8 (11.3, 28.4)	< 0.0001 ^b
投与 4 週時の SF/AP スコアに基づく臨床的寛解率 (NRI-C)				
プラセボ	176	14.8%	—	
本剤 45 mg ^e	350	35.7%	21.2 (14.3, 28.2)	< 0.0001 ^b
投与 4 週時の CDAI に基づく臨床的寛解率 (NRI-C)				
プラセボ	176	26.7%	—	
本剤 45 mg ^e	350	37.1%	10.8 (2.9, 18.6)	0.0071
12 週間二重盲検導入療法期中のクローン病関連での入院率 (AO)				
プラセボ	176	5.1%	—	
本剤 45 mg	350	3.7%	-1.4 (-5.2, 2.4)	0.4494
投与 12 週時の EIM が消失率 (NRI-C、ベースライン時に EIM が認められた被験者)				
プラセボ	78	20.9%	—	
本剤 45 mg	151	28.5%	9.0 (-1.9, 19.9)	0.1044

a. カテゴリー別エンドポイントの点推定及び各群間差の 95%CI は、CMH 検定を用いて算出した（クローン病関連入院率は二項分布の正規近似に基づいて算出）。連続変数は MMRM を用いた。

b. 全体の第 I 種の過誤率に基づき統計的有意性を達成

日本人部分集団の主な副次評価項目について下表に示す。

主な副次評価項目 (NRI-C、ITT1 集団、日本人部分集団)

投与群	評価例数	寛解率・改善率 (95% CI)	プラセボ群との差 ^B
			差 (95%CI)
投与 4 週時の SF/AP スコアに基づく臨床的寛解率 ^A			
プラセボ	7	0.0	—
本剤 45 mg	16	18.8 (0.0, 37.9)	18.8 (-0.4, 37.9)
投与 12 週時の内視鏡的寛解率 ^A			
プラセボ	7	0.0	—
本剤 45 mg	16	18.8 (0.0, 37.9)	18.8 (-0.4, 37.9)
投与 12 週時に副腎皮質ステロイド使用を中止し、SF/AP スコアに基づく臨床的寛解を達成した割合（ベースライン時にクローン病治療のための副腎皮質ステロイドを使用していた被験者） ^A			
プラセボ	2	50.0 (0.0, 100.0)	—
本剤 45 mg	6	66.7 (28.9, 100.0)	16.7 (-62.2, 95.6)
投与 12 週時の FACIT-F のベースラインからの変化量 (MMRM) (LS Mean) ^A			
プラセボ	6	-1.5 (-12.1, 9.0)	—
本剤 45 mg	14	7.9 (0.8, 14.9)	9.4 (-3.1, 21.9)
投与 12 週時の IBDQ のベースラインからの変化量 (MMRM) (LS Mean) ^A			
プラセボ	6	-0.5 (-26.6, 25.5)	—
本剤 45 mg	14	29.8 (12.3, 47.3)	30.3 (-0.2, 60.9)
投与 2 週時の CR-100 達成率 ^A			
プラセボ	7	0.0	—
本剤 45 mg	16	18.8 (0.0, 37.9)	18.8 (-0.4, 37.9)

投与群	評価例数	寛解率・改善率 (95% CI)	プラセボ群との差 ^B
			差 (95%CI)
投与 12 週時の CR-100 達成率 ^A			
プラセボ	7	28.6 (0.0, 62.0)	—
本剤 45 mg	16	43.8 (19.4, 68.1)	15.2 (-26.2, 56.5)
Part1 期間中のクローン病関連入院率 ^A			
プラセボ	7	0.0	—
本剤 45 mg	16	18.8 (0.0, 37.9)	18.8 (-0.4, 37.9)
投与 12 週時の EIM 消失率 ^A			
プラセボ	2	0.0	—
本剤 45 mg	2	0.0	—

A：カテゴリー別エンドポイント（クローン病による入院率を除く）の達成率は COVID-19 による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポonder補完法を用いて算出した。連続変数は MMRM を用いた。

B：各群間差の 95%CI は、カテゴリー変数、連続変数は MMRM に対する二項分布の正規近似を用いて算出された。

* 割付層別因子に従って調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定

<Bio-IR の状態別 (Bio-IR、Non-bio-IR) の部分集団解析>

Co-primary endpoints の Bio-IR の状態別による部分集団解析の結果を下表に示す。

投与 12 週時の SF/AP スコア・CDAI に基づく臨床的寛解率及び内視鏡的改善率 (NRI-C、ITT1 集団、Bio-IR の状態別の有効性解析)

	Bio-IR ^a			Non-Bio-IR ^b		
	評価 例数	寛解率・ 改善率	プラセボ群との差* 差 (95%CI)	評価 例数	寛解率・ 改善率	プラセボ群との差* 差 (95%CI)
投与 12 週時の SF/AP スコアに基づく臨床的寛解率						
プラセボ	78	14.1%	—	98	28.6%	—
本剤 45 mg 群	161	46.8%	32.7 (21.8, 43.7)	189	54.1%	25.5 (14.1, 36.9)
投与 12 週時の CDAI に基づく臨床的寛解率						
プラセボ	78	15.6%	—	98	39.8%	—
本剤 45 mg 群 ^c	161	43.9%	28.3 (17.0, 39.5)	189	54.3%	14.5 (2.4, 26.5)
投与 12 週時の内視鏡的改善率						
プラセボ	78	9.0	—	98	16.3%	—
本剤 45 mg 群 ^c	161	37.9	29.0 (19.1, 38.8)	189	52.0%	35.7 (25.5, 45.9)

* 達成率は COVID-19 による欠測データを処理するために MI を組み込んだ NRI-C 又は COVID-19 による欠測データがない場合のみ NRI に基づき、95%CI の差は二項分布の正規近似を用いて算出された。

a. 生物学的製剤に対して効果不十分、効果減弱又は不耐容である被験者

b. 従来の治療に対して効果不十分、効果減弱又は不耐容を示すものの生物学的製剤は無効ではない被験者

<Part2: 投与 12 週から投与 24 週時 (12 週間の延長投与期) >

12 週間の延長投与期で本剤 30 mg を投与された被験者の投与 24 週時における臨床的寛解率 (SF/AP 及び CDAI に基づく) 及び内視鏡的改善した被験者の割合を以下に示す。

有効性評価項目 (NRI-C、ITT2 集団、12 週間の延長投与期)

	評価例数 (達成例数)	本剤 30 mg 群 ^A 寛解率・改善率 (95%CI)
投与 24 週時の SF/AP スコアに基づく臨床的改善率	59	58.3% (45.6, 71.0)
投与 24 週時の SF/AP スコアに基づく臨床的寛解率	59 (15)	25.6% (14.4, 36.9)
投与 24 週時の CDAI に基づく臨床的寛解率	59	36.2% (23.8, 48.5)
投与 24 週時の内視鏡的改善率	59 (8)	13.7% (4.9, 22.5)

達成率は COVID-19 による欠測データを処理するために MI を組み込んだ NRI-C 又は COVID-19 による欠測データがない場合のみ NRI に基づき、95%CI の差は二項分布の正規近似を用いて算出された。達成例数 (n) は達成率から算出した。

A. 12 週間の二重盲検導入療法期において、本剤 45mg 群で投与 12 週時に臨床的改善 (1 日平均 SF が 30%以上減少及び/又は 1 日平均 AP スコアが 30%以上減少) を達成しなかった患者

安全性

Part 1 及び Part 2 における本剤 30 mg 群（投与 12 週から投与 24 週時（12 週間の延長投与期））の有害事象、副作用、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の概要を下表に示す。

発現割合が 3%以上の副作用は、Part 1 の本剤 45 mg 群では頭痛 3.1%（11 例）であり、プラセボ群はなかった。Part 2 の本剤 30 mg 群において、発現割合が 3%以上の副作用はなかった。

Part 1 及び Part 2 (本剤 30 mg 群)における有害事象の概要（全体集団）

	Part 1 : 投与 12 週間まで		Part 2 : 投与 12 週間から投与 24 週まで
	本剤 45 mg 群	プラセボ群	本剤 30 mg 群
有害事象	62.6% (219/350)	58.5% (103/176)	67.8% (40/59)
副作用	31.1% (109/350)	21.6% (38/176)	25.4% (15/59)
重篤な有害事象	6.9% (24/350)	6.8% (12/176)	10.2% (6/59)
治験薬の投与中止に至った有害事象	4.3% (15/350)	5.7% (10/176)	5.1% (3/59)

<Part 1>

発現割合が 3%以上の有害事象は、本剤 45 mg 群ではざ瘡 6.9%（24 例）、貧血 6.3%（22 例）、上咽頭炎 4.6%（16 例）、悪心、発熱各 4.3%（15 例）、腹痛、クローン病、発疹各 3.7%（13 例）、上気道感染、血中クレアチンホスホキナーゼ増加各 3.4%（12 例）、疲労）、インフルエンザ各 3.1%（11 例）、プラセボ群ではクローン病 10.2%（18 例）、貧血、悪心、関節痛各 4.5%（8 例）、下痢、疲労各 4.0%（7 例）、上咽頭炎 3.4%（6 例）であった。

2 例以上に認めた重篤な有害事象は、本剤 45 mg 群ではクローン病 2.0%（7 例）、腸閉塞 0.6%（2 例）、プラセボ群ではクローン病 2.8%（5 例）であった。

2 例以上に認めた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤 45 mg 群ではクローン病 1.7%（6 例）、プラセボ群ではクローン病 2.8%（5 例）であった。

死亡に至った有害事象は認められなかった。

<Part 2（本剤 30 mg 群）>

発現割合が 3%以上の有害事象は、クローン病、便秘 8.5%（5 例）、上咽頭炎 6.8%（4 例）、発熱 5.1%（3 例）、貧血、腹痛、上腹部痛、気管支炎、COVID-19、ウイルス性胃腸炎、インフルエンザ、尿路感染、上気道感染、咳嗽が各 3.4%（2 例）であった。

重篤な有害事象は、クローン病 3.4%（2 例）、小腸炎、腸閉塞、COVID-19、ウイルス性胃腸炎、上気道感染、急性腎障害が各 1.7%（1 例）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、クローン病 3.4%（2 例）、急性腎障害 1.7%（1 例）であった。

死亡に至った有害事象は COVID-19 1.7%（1 例）であった。

<日本人部分集団>

Part 1 の有害事象の発現率は、本剤 45 mg 群で 75.0%（12/16 例）、プラセボ群で 71.4%（5/7 例）であった。副作用の発現率は、本剤 45 mg 群で 43.8%（7/16 例）、プラセボ群で 14.3%（1/7 例）であった。

本剤 45 mg 群で 2 例以上に発現した副作用は、肝機能異常、帯状疱疹（各 12.5% [2/16 例]）であった。プラセボ群では 2 例以上に発現した副作用はなかった。

死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象の発現率は、本剤 45 mg 群で 18.8%（3/16 例、クローン病、イレウス及び下部消化管出血の各 1 例）であり、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発現割合は、本剤 45 mg 群で 18.8%（3/16 例）、プラセボ群で 14.3%（1/7 例）であった。

Part 2（本剤 30 mg 群）では、有害事象は 50%（2/4 例）に、副作用は 25.0%（1/4 例）に認められた。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

薬物動態の結果

本剤 45 mg 1 日 1 回を投与したときのウパダシチニブの血漿中濃度の平均値は、投与後 24 時間以内では 18.8–94.0 ng/mL の範囲であった。本剤 30 mg 1 日 1 回を投与したときのウパダシチニブの血漿中濃度の平均値は、投与後 24 時間以内では 16.4–63.6 ng/mL の範囲であった。

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

② M14-430 (U-ENDURE) 試験：国際共同第Ⅲ相試験^{67)、69)}

試験概要

目 的	Substudy 1（無作為化二重盲検プラセボ対照維持療法期）主要目的 M14-431 試験又は M14-433 試験において本剤による導入療法で臨床的改善を達成し、かつ Cohort 1 に組み入れられた中等症から重症の活動性クローン病被験者を対象として、本剤 2 用量（15 mg 又は 30 mg 1 日 1 回）の維持療法としての有効性及び安全性をプラセボと比較し評価する。
試験デザイン	国際共同（本邦を含む 43 カ国）、無作為化、二重盲検、比較試験、プラセボ対照寛解維持療法及び長期継続投与試験
対 象	中等症から重症のクローン病患者を対象に実施した先行する導入療法試験で、投与 12 週時又は投与 24 週時に本剤 30mg 又は 45mg もしくはプラセボ投与で臨床的改善を達成した被験者
主な組入れ基準	<u>主な選択基準</u> 以下の基準を満たす、CD の診断から 3 ヶ月以上が経過し、中等症から重症の活動性 CD を有する 18 歳以上 75 歳以下（ベースライン時 [M14-431 試験又は M14-433 試験 [導入療法試験] のベースラインと定義]）の男女。 ・ M14-431 試験又は M14-433 試験（導入療法試験）において患者報告アウトカム（PRO、以下「SF/AP スコア」と記す）に基づく臨床的改善を達成し、投与 12 週時（投与 12 週時の改善例）又は投与 24 週時（投与 24 週時の改善例）の導入療法試験を完了した被験者。 ・ 生物学的製剤（1 剤以上）に対して効果不十分又は不耐容である被験者（以下「Bio-IR」）及び従来の治療に対して効果不十分又は不耐容であるが生物学的製剤については効果不十分又は不耐容の既往のない被験者（以下「Non-bio-IR」）。 <u>主な除外基準</u> ・ 本剤又はその賦形剤に対する過敏症を有する被験者 ・ 活動性又は未治療の潜在性結核のエビデンスのある被験者 ・ 導入療法試験中に発現した有害事象、活動性又は慢性の再発性感染症を有することを根拠に試験の対象として不適当と判断された被験者 ・ 導入療法試験の最終来院時に妊娠検査陽性が確認された女性被験者 ・ 導入療法試験において治験実施計画書で規定した前治療薬及び併用薬の要件を不遵守の被験者
試験方法	M14-430 試験は 2 つの Substudy（以下「SS」、SS 1 [維持療法] 及び SS 2 [長期継続投与]）より構成される。 投与 0 週時（M14-430 試験 [維持療法試験] の初回治験来院と定義）に適格となったすべての被験者は SS 1 に組み入れられ、3 つの Cohort のうちの 1 つの Cohort で盲検下での治験薬投与を受けた。 ・ Cohort 1：M14-431 試験又は M14-433 試験において本剤 45 mg 1 日 1 回による 12 週間の導入療法を受けて（プラセボ投与を受けて臨床的改善を達成せず、その後 12 週間の本剤 45 mg 1 日 1 回の投与を受けた被験者を含む）臨床的改善を達成した被験者は、本剤 30 mg 1 日 1 回、本剤 15 mg 1 日 1 回又はプラセボのいずれかに 1：1：1 の比率で再無作為化した。 M14-430 試験 SS 1 の組み入れ時の再無作為化では、先行する導入療法試験の対象集団（盲検下 Bio-IR 集団、非盲検下 Bio-IR 集団及び Non-bio-IR 集団）、臨床的寛解（SF/AP スコアに基づく）状態及び内視鏡的改善状態を因子として層別化を行った。 ・ Cohort 2：M14-431 試験又は M14-433 試験で 12 週間のプラセボによる導入療法を受けて臨床的改善を達成した被験者は、引き続きプラセボの投与を受けた。

	・ Cohort 3 : M14-431 試験又は M14-433 試験において、12 週間の本剤 45 mg 1 日 1 回の導入療法後に臨床改善を達成せず、本剤 30 mg 1 日 1 回による 12 週間の延長投与を受け臨床的改善を達成した被験者は、引続き本剤 30 mg 1 日 1 回の投与を受けた。投与 4 週時又はそれ以降、効果不十分の基準を満たし医学的処置の必要な被験者（治験実施計画書の改訂 4 版以前の基準を満たした被験者を含む）は、その時点から追跡期間終了まで非盲検下で本剤 30 mg 1 日 1 回のレスキュー治療を受けることができることとした。 試験期間：52 週間
有効性の 主要評価項目	(欧州要件) ・ 投与 52 週時の SF/AP スコアに基づく臨床的寛解率¹⁾ ・ 投与 52 週時の内視鏡的改善率²⁾ (米国要件) ・ 投与 52 週時の CDAI に基づく臨床的寛解率³⁾ ・ 投与 52 週時の内視鏡的改善率²⁾ 1) 1 日平均 SF が 2.8 以下、かつ、1 日平均 AP スコアが 1.0 以下で、いずれもベースラインを超えない 2) SES-CD がベースラインから 50%超減少（ベースラインの SES-CD が 4 の場合、ベースラインからの減少が 2 ポイント以上） 3) CDAI が 150 未満
有効性の 副次評価項目	(欧州要件) ・ 投与 52 週時の内視鏡的寛解率 ・ 投与 52 週時の副腎皮質ステロイド使用を中止し、SF/AP スコアに基づく臨床的寛解を達成した被験者の割合（全体） ・ 投与 52 週時の副腎皮質ステロイド使用を中止した SF/AP スコアに基づく臨床的寛解を達成した被験者の割合（ベースライン時にクローン病治療のため副腎皮質ステロイドを使用していた被験者） ・ 投与 52 週時の CR-100 達成率 ・ 投与 52 週時の維持療法における SF/AP スコアに基づく臨床的寛解率 ・ 投与 52 週時の FACIT-F のベースラインからの変化量 ・ 投与 52 週時の IBDQ のベースラインからの変化量 ・ 投与 52 週時の SF/AP スコアに基づく臨床的寛解かつ内視鏡的寛解の達成率（NRI-C） ・ 投与 52 週時のクローン病関連での入院率 ・ 投与 52 週時の EIM 消失率（ベースライン時に EIM が認められた被験者） (米国要件) ・ 投与 52 週時の内視鏡的寛解率 ・ 投与 52 週時の副腎皮質ステロイド非使用で、CDAI に基づく臨床的寛解を達成した被験者の割合（全体） ・ 投与 52 週時の副腎皮質ステロイド使用を中止し、CDAI に基づく臨床的寛解率を達成した被験者の割合（ベースライン時にクローン病治療のため副腎皮質ステロイドを使用していた被験者） ・ 投与 52 週時の CR-100 達成率 ・ 投与 52 週時の維持療法における CDAI に基づく臨床的寛解率 ・ 投与 52 週時の FACIT-F のベースラインからの変化量 ・ 投与 52 週時の IBDQ のベースラインからの変化量 ・ 投与 52 週時の CDAI に基づく臨床的寛解かつ内視鏡的寛解の達成率（NRI-C） ・ 投与 52 週時のクローン病関連での入院率 ・ 投与 52 週時の EIM 消失率（ベースライン時に EIM が認められた被験者）
統計手法	解析対象 ITT1 集団：SS 1 の Cohort 1 において無作為化し、治験薬を 1 回以上投与した最初の約 501 例の被験者 ITT2 集団：Cohort 2 に組み入れられ、SS 1 において治験薬を 1 回以上投与し、かつ、a) 52 週間の治験薬投与を完了した、又は b) 52 週間以上前に組み入れられたが、早期中止に至った被験者 ITT3 集団：Cohort 3 に組み入れられ、SS 1 において治験薬を 1 回以上投与し、かつ、a) 52 週間の治験薬投与を完了した、又は b) 52 週間以上前に組み入れられたが、早期中止に至った被験者

	<u>欠損値の取り扱い</u> 欠測データの取扱いには、NRI を適用し、COVID-19 による欠測値の取扱いには MI を用いた NRI-C とした。 <u>解析方法</u> Co-primary endpoints 及び主要な副次評価項目は、Cohort 1 の ITT1 集団に基づき解析した。Cohort 2 及び Cohort 3 の統計的比較は実施しなかった。すべての有効性評価項目について各 Cohort の記述統計量を示し、Cohort 1 では投与群ごとに示した。特に記載がない限り、誤った層に基づいて無作為化された被験者は、被験者が実際に割付けられた層に従って解析した。カテゴリー変数、頻度及び割合は各 Cohort に報告し、Cohort 1 では投与群ごとに報告した。ITT1 集団内で、層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて、各本剤群とプラセボ群の対比較を実施した。連続変数については、平均値及び標準誤差に基づいたモデルを示した。MMRM を用いて、各本剤群とプラセボ群の対比較を実施した。主要評価項目及び主な副次評価項目の全体の第 I 種の過誤率は、graphical multiple-testing procedure を用いて厳密に制御した。標準的な安全性解析には、有害事象、特に注目すべき有害事象、臨床検査値及びバイタルサイン値を含めた。安全性のすべての解析は、安全性解析集団を用いて行った。安全性の変数は、実際に受けた治療に従い要約した。有害事象の発現被験者数及び割合を要約した。安全性の連続変数（例：臨床検査値及びバイタルサイン値の M14-430 試験の投与 0 週からの変化量）の群間差は、治療群を項とした分散分析モデルを用いて評価した。 <u>日本人部分集団解析</u> ITT1 集団の主要評価項目及び主な副次評価項目について、全体集団の解析方法に準じ、解析を実施した。P 値は算出しなかった。 <u>Bio-IR の状態別部分集団解析</u> ITT1 集団の主要評価項目について、全体集団の解析方法に準じ、解析を実施した。P 値は算出しなかった。
安全性評価項目	有害事象、バイタルサイン、身体検査、臨床検査（血液学的検査、生化学検査及び尿検査）等。
薬物動態評価項目	ウパダシチニブの血漿中濃度

【結 果】

M14-430 試験 SS 1 の Cohort 1 で無作為化し、治験薬を 1 回以上投与した最初の 502 例（本剤 15 mg 群 169 例、本剤 30 mg 群 168 例、プラセボ群 165 例）の被験者を ITT1 集団とし、有効性の主要解析の対象とした。ITT1 集団において、治験薬の投与を完了した被験者の割合は 75.9% であった（完了例数：本剤 15 mg 群 125 例、本剤 30 mg 群 134 例、プラセボ群 122 例）。

全般的に、ITT1 集団の被験者において、治験薬の投与を完了した被験者の割合は各投与群間（本剤 15 mg 群、本剤 30 mg 群及びプラセボ群）で同様であった。ITT1 集団の被験者において、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、男性が本剤 15 mg 群で 60.4%（102/169 例）、本剤 30 mg 群で 55.4%（93/168 例）、プラセボ群で 53.3%（88/165 例）であった。CDAI スコアの平均は本剤 15 mg 群で 300.78、本剤 30 mg 群で 312.13、プラセボ群で 308.42、SES-CD スコアの平均は本剤 15 mg 群で 15.8、本剤 30 mg 群で 15.5、プラセボ群で 14.8 であった。

被験者の約 4 分の 1（24.9%）が non-bio-IR 被験者で、75.1% が 1 つ以上の生物学的製剤に対して効果不十分又は不耐容であり、37.3% がベースライン時に副腎皮質ステロイドを使用していた。有効性の欠如により治験薬の投与を中止した被験者の割合は、本剤 15 mg 群で 5 例（3.0%）、本剤 30 mg 群で 1 例（0.6%）、プラセボ群で 6 例（3.6%）であった。

日本人被験者は 28 例（本剤 15 mg 群 10 例、本剤 30 mg 群 9 例、プラセボ群 9 例）であった。投与を完了した被験者は 22 例（15 mg 群 6 例、30 mg 群 9 例、プラセボ群 7 例）、治験薬の投与を中止した被験者の割合は、15 mg 群が 4 例、プラセボ群が 2 例であった。

ITT1 集団の全体集団と比較して日本人部分集団では、ベースライン時にアミノサリチル酸製剤を使用していた被験者などいくつかの項目で相違が認められたが、全体集団の結果とおおむね同様であった。

有効性

<SS 1：主要評価項目>

投与 52 週時における SF/AP スコア及び CDAI に基づく臨床的寛解率並びに内視鏡的改善率は、いずれも、プラセボと比較して本剤 15 mg 又は 30 mg による維持療法の方が統計学的に有意に高いことが示された ($P < 0.0001$)。

投与 52 週時の SF/AP スコア・CDAI に基づく臨床的寛解率及び内視鏡的改善率 (NRI-C、ITT1 集団、全体集団)

投与群	評価例数 (達成例数)	寛解率・改善率	プラセボ群との差	
			調整済みの差 (95%CI) ^a	P 値
投与 52 週時の SF/AP スコアに基づく臨床的寛解率 (欧州要件)				
プラセボ	165 (24)	14.4%	—	
本剤 15 mg	169 (60)	35.5%	21.9 (13.7, 30.0)	< 0.0001 ^b
本剤 30 mg	168 (78)	46.4%	31.8 (23.2, 40.3)	< 0.0001 ^b
投与 52 週時の CDAI に基づく臨床的寛解率 (米国要件)				
プラセボ	165	15.1%	—	
本剤 15 mg	169	37.3%	23.7 (15.2, 32.1)	< 0.0001 ^b
本剤 30 mg	168	47.6%	32.8 (23.9, 41.6)	< 0.0001 ^b
投与 52 週時の内視鏡的改善率				
プラセボ	165 (12)	7.3%	—	
本剤 15 mg	169 (47)	27.6%	21.0 (13.6, 28.4)	< 0.0001 ^b
本剤 30 mg	168 (67)	40.1%	33.7 (26.0, 41.3)	< 0.0001 ^b

達成率は COVID-19 による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法を用いて算出した。達成例数 (n) は達成率から算出した。

- a. カテゴリー別エンドポイントの点推定及び各群間差の 95%CI は、CMH 検定を用いて算出した (クローン病関連入院率はポアソン分布の正規近似に基づいて算出)。連続変数は MMRM を用いた。
- b. 全体の第 I 種の過誤率に基づき統計的有意性を達成

日本人部分集団について下表に示す。

投与 52 週時の SF/AP スコア・CDAI に基づく臨床的寛解率及び内視鏡的改善率 (NRI-C、ITT1 集団、日本人部分集団)

投与群	評価例数	寛解率・改善率 (95% CI)	プラセボ群との差 ^B
			95%CI
投与 52 週時の SF/AP スコアに基づく臨床的寛解率 ^A			
プラセボ	9	11.1 (0.0, 31.6)	—
本剤 15 mg	10	30.0 (1.6, 58.4)	18.9 (-16.2, 53.9)
本剤 30 mg	9	66.7 (35.9, 97.5)	55.6 (18.5, 92.6)
投与 52 週時の CDAI に基づく臨床的寛解率 ^A			
プラセボ	9	11.1 (0.0, 31.6)	—
本剤 15 mg	10	30.0 (1.6, 58.4)	18.9 (-16.2, 53.9)
本剤 30 mg	9	66.7 (35.9, 97.5)	55.6 (18.5, 92.6)
投与 52 週時の内視鏡的改善率 ^A			
プラセボ	9	0.0	—
本剤 15 mg	10	27.3 (0.0, 56.3)	27.3 (-1.6, 56.3)
本剤 30 mg	9	44.4 (12.0, 76.9)	44.4 (12.0, 76.9)

A：カテゴリー別エンドポイント (クローン病による入院率を除く) の達成率は COVID-19 による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポンダー補完法を用いて算出した。連続変数は MMRM を用いた。

B：各群間差の 95%CI は、カテゴリー変数に対する二項分布の正規近似に基づいて算出された。

<副次評価項目>

各副次的評価項目の結果を以下に示す。

主な副次評価項目（ITT1 集団、全体集団）

投与群	評価例数	寛解率・変化量・割合	プラセボ群との差	
			調整済みの差（95%CI） ^a	P 値
投与 52 週時の内視鏡的寛解率（NRI-C）				
プラセボ	165	5.5%	—	
本剤 15 mg	169	19.1%	14.4（7.7, 21.0）	< 0.0001 ^b
本剤 30 mg	168	28.6%	23.6（16.1, 31.0）	< 0.0001 ^b
投与 52 週時の副腎皮質ステロイド非使用で SF/AP スコアに基づく臨床的寛解を達成した被験者の割合（NRI-C、全被験者） [#]				
プラセボ	165	14.4%	—	
本剤 15 mg	169	34.9%	21.3（13.1, 29.5）	< 0.0001 ^b
本剤 30 mg	168	44.6%	30.0（21.4, 38.6）	< 0.0001 ^b
投与 52 週時の副腎皮質ステロイド使用を中止し、SF/AP スコアに基づく臨床的寛解を達成した被験者の割合（NRI-C、ベースラインで副腎皮質ステロイド使用していた被験者）				
プラセボ	61	4.9%	—	
本剤 15 mg	63	38.1%	33.0（20.4, 45.6）	< 0.0001 ^b
本剤 30 mg	63	38.1%	33.6（21.4, 45.8）	< 0.0001 ^b
投与 52 週時の副腎皮質ステロイド非使用で CDAI に基づく臨床的寛解を達成した被験者の割合（NRI-C、全被験者） [#]				
プラセボ	165	14.5%	—	
本剤 15 mg	169	36.7%	23.8（15.5, 32.1）	< 0.0001 ^b
本剤 30 mg	168	46.4%	32.2（23.4, 40.9）	< 0.0001 ^b
投与 52 週時の副腎皮質ステロイド使用を中止し、CDAI に基づく臨床的寛解を達成した被験者の割合（NRI-C、ベースラインで副腎皮質ステロイド使用していた被験者）				
プラセボ	61	4.9%	—	
本剤 15 mg	63	39.7%	35.4（23.3, 47.5）	< 0.0001 ^b
本剤 30 mg	63	39.7%	32.3（20.1, 44.5）	< 0.0001 ^b
投与 52 週時の CR-100 達成率（NRI-C）				
プラセボ	165	15.2%	—	
本剤 15 mg	169	41.4%	27.1（18.3, 35.8）	< 0.0001 ^b
本剤 30 mg	168	51.2%	36.4（27.5, 45.2）	< 0.0001 ^b
維持療法期における投与 52 週時の SF/AP スコアに基づく臨床的寛解率（NRI-C）				
プラセボ	101	19.6%	—	
本剤 15 mg	105	50.5%	31.9（20.1, 43.6）	< 0.0001 ^b
本剤 30 mg	105	60.0%	39.7（27.8, 51.7）	< 0.0001 ^b
維持療法期における投与 52 週時の CDAI に基づく臨床的寛解率（NRI-C）				
プラセボ	94	21.2%	—	
本剤 15 mg	101	49.5%	31.6（19.6, 43.6）	< 0.0001 ^b
本剤 30 mg	92	65.2%	43.4（31.4, 55.5）	< 0.0001 ^b
投与 52 週時の FACIT-F のベースラインからの変化量（MMRM）（LS Mean）				
プラセボ	40	12.0	—	
本剤 15 mg	78	14.3	2.3（-0.6, 5.2）	0.1149
本剤 30 mg	94	16.1	4.1（1.3, 6.9）	0.0039
投与 52 週時の IBDQ のベースラインからの変化量（MMRM）（LS Mean）				
プラセボ	41	46.4	—	
本剤 15 mg	78	59.3	12.9（4.3, 21.4）	0.0033 ^b
本剤 30 mg	94	64.5	18.1（9.8, 26.4）	< 0.0001 ^b
投与 52 週時の SF/AP スコアに基づく臨床的寛解かつ内視鏡的寛解の達成率（NRI-C）				
プラセボ	165	4.3%	—	
本剤 15 mg	169	13.7%	10.0（4.0, 16.0）	0.0011 ^b
本剤 30 mg	168	22.6%	18.2（11.3, 25.0）	< 0.0001 ^b

投与群	評価例数	寛解率・変化量・割合	プラセボ群との差	
			調整済みの差 (95%CI) ^a	P 値
投与 52 週時の CDAI に基づく臨床的寛解かつ内視鏡的寛解の達成率 (NRI-C)				
プラセボ	165	3.7%	—	
本剤 15 mg	169	14.8%	12.2 (6.3, 18.1)	0.0001 ^b
本剤 30 mg	168	23.2%	19.8 (13.0, 26.6)	< 0.0001 ^b
52 週時、維持療法期のクローン病関連での入院率 (AO)				
プラセボ	165	12.0%	—	
本剤 15 mg	169	11.2%	-0.8 (-10.4, 8.8)	0.8742
本剤 30 mg	168	7.8%	-4.2 (-13.1, 4.7)	0.3570
投与 52 週時の EIM 消失率 (NRI-C、ベースライン時に EIM が認められた被験者)				
プラセボ	66	15.2%	—	
本剤 15 mg	61	24.6%	9.6 (-3.4, 22.6)	0.1476
本剤 30 mg	73	35.6%	22.0 (9.3, 34.8)	0.0007

a. カテゴリー別エンドポイントの点推定及び各群間差の 95%CI は、CMH 検定を用いて算出した (クローン病関連入院率はポアソン分布の正規近似に基づいて算出)。連続変数は MMRM を用いた。

b. 全体の第 I 種の過誤率に基づき統計的有意性を達成

: 少なくとも 52 週の 90 日前にクローン病に対するステロイドの使用を中止し、SF/AP スコア又は CDAI に基づく臨床的寛解率を達成した被験者の割合

日本人部分集団について下表に示す。

主な副次評価項目 (NRI-C、ITT1 集団、日本人部分集団)

投与群	評価例数	寛解率・改善率 (95% CI)	プラセボ群との差 ^B
			差 (95%CI)
投与 52 週時の内視鏡的寛解率 ^A			
プラセボ	9	0.0	—
本剤 15 mg	10	10.3 (0.0, 29.5)	10.3 (-8.8, 29.5)
本剤 30 mg	9	33.3 (2.5, 64.1)	33.3 (2.5, 64.1)
投与 52 週時の IBDQ のベースラインからの変化量 (MMRM) ^A			
プラセボ	2	48.7 (9.4, 88.0)	—
本剤 15 mg	5	55.6 (21.5, 89.8)	6.9 (-37.1, 50.9)
本剤 30 mg	7	46.5 (19.0, 74.0)	-2.2 (-43.3, 38.9)
投与 52 週時の CR-100 達成率 ^A			
プラセボ	9	11.1 (0.0, 31.6)	—
本剤 15 mg	10	40.0 (9.6, 70.4)	28.9 (-7.8, 65.5)
本剤 30 mg	9	66.7 (35.9, 97.5)	55.6 (18.5, 92.6)
投与 52 週時の副腎皮質ステロイド非使用で SF/AP スコアに基づく臨床的寛解を達成した被験者の割合 ^{A#}			
プラセボ	9	11.1 (0.0, 31.6)	—
本剤 15 mg	10	30.0 (1.6, 58.4)	18.9 (-16.2, 53.9)
本剤 30 mg	9	66.7 (35.9, 97.5)	55.6 (18.5, 92.6)
投与 52 週時の副腎皮質ステロイド使用を中止し、SF/AP スコアに基づく臨床的寛解を達成した被験者の割合 ^A			
プラセボ	4	0.0	—
本剤 15 mg	6	16.7 (0.0, 46.5)	16.7 (-13.2, 46.5)
本剤 30 mg	5	40.0 (0.0, 82.9)	40.0 (-2.9, 82.9)
0 週で SF/AP スコアに基づく臨床的寛解を達成していた被験者の投与 52 週時の SF/AP スコアに基づく臨床的寛解率 ^A			
プラセボ	5	20.0 (0.0, 55.1)	—
本剤 15 mg	7	42.9 (6.2, 79.5)	22.9 (-27.9, 73.6)
本剤 30 mg	7	85.7 (59.8, 100.0)	65.7 (22.1, 100.0)
投与 52 週時の FACIT-F のベースラインからの変化量 (LS Mean) ^A			
プラセボ	2	15.4 (3.6, 27.2)	—
本剤 15 mg	5	11.7 (3.1, 20.2)	-3.7 (-17.1, 9.6)
本剤 30 mg	7	12.7 (5.7, 19.8)	-2.7 (-15.6, 10.2)

投与群	評価例数	寛解率・改善率 (95% CI)	プラセボ群との差 ^B
			差 (95%CI)
投与 52 週時の SF/AP スコアに基づく臨床的寛解及び内視鏡的寛解達成率 ^A			
プラセボ	9	0.0	—
本剤 15 mg	10	0.3 (0.0, 5.4)	
本剤 30 mg	9	22.2 (0.0, 49.4)	22.2 (-4.9, 49.4)
52 週時、維持療法期のクローン病関連での入院率 ^A			
プラセボ	9	21.4 (0.0, 63.3)	—
本剤 15 mg	10	35.9 (0.0, 85.8)	14.6 (-50.6, 79.7)
本剤 30 mg	9	0.0	-21.4 (-63.3, 20.5)

A：カテゴリー別エンドポイント（クローン病による入院率を除く）の達成率は COVID-19 による欠測データを処理するために多重補完法を組み込んだノンレスポnder補完法を用いて算出した。連続変数は MMRM を用いた。

B：各群間差の 95%CI は、カテゴリー変数に対する二項分布の正規近似に基づいて算出された。

#：少なくとも 52 週の 90 日前にクローン病に対するステロイドの使用を中止し、SF/AP スコアに基づく臨床的寛解率を達成した被験者の割合

<Bio-IR の状態別 (Bio-IR、Non-bio-IR) の部分集団解析>

主要評価項目の Bio-IR の状態別による部分集団解析の結果を下表に示す。

投与 52 週時の SF/AP スコア・CDAI に基づく臨床的寛解率及び内視鏡的改善率
(NRI-C、ITT1 集団、Bio-IR の状態別の有効性解析)

投与群	Bio-IR ^a			Non-Bio-IR ^b		
	評価 例数	寛解率・ 改善率	プラセボ群との差*	評価 例数	寛解率・ 改善率	プラセボ群との差*
			差 (95%CI)			差 (95%CI)
投与 52 週時の SF/AP スコアに基づく臨床的寛解率						
プラセボ	126	8.7%	—	39	32.7%	—
本剤 15 mg	124	32.3%	23.5 (13.9, 33.1)	45	44.4%	11.7 (-9.1, 32.5)
本剤 30 mg	127	42.5%	33.8 (23.9, 43.7)	41	58.5%	25.8 (4.6, 47.0)
投与 52 週時の CDAI に基づく臨床的寛解率						
プラセボ	126	11.9%	—	39	25.5%	—
本剤 15 mg	124	33.9%	22.0 (11.9, 32.0)	45	46.7%	21.2 (1.2, 41.2)
本剤 30 mg	127	44.9%	33.0 (22.6, 43.3)	41	56.1%	30.6 (10.1, 51.1)
投与 52 週時の内視鏡的改善率						
プラセボ	126	4.0%	—	39	17.9%	—
本剤 15 mg	124	23.2%	19.2 (11.0, 27.4)	45	39.8%	21.8 (2.8, 40.9)
本剤 30 mg	127	38.9%	34.9 (25.8, 44.1)	41	43.9%	26.0 (6.6, 45.3)

* 達成率は COVID-19 による欠測データを処理するために MI を組み込んだ NRI-C 又は COVID-19 による欠測データがない場合のみ NRI に基づき、95%CI の差は二項分布の正規近似を用いて算出された。

a. 生物学的製剤に対して効果不十分、効果減弱又は不耐容である被験者

b. 従来の治療に対して効果不十分、効果減弱又は不耐容を示すものの生物学的製剤は無効ではない被験者

安全性

先行する導入療法試験で本剤 45mg 投与により臨床的改善を達成し、再無作為化後、治験薬を 1 回以上投与した被験者のうち、52 週間の試験を完了又は早期中止となったすべての被験者 (SA 1 集団) の有害事象、副作用、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の概要を下表に示す。

発現割合 2%以上であった副作用は、本剤 15mg 群では上咽頭炎 2.7% (6 例) で、本剤 30mg 群では帯状疱疹 4.4% (10 例)、リンパ球数減少 3.5% (8 例)、ざ瘡 3.5% (8 例)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 2.6% (6 例) 及び上気道感染 2.2% (5 例) で、プラセボ群ではクローン病 5.8% (13 例)、リンパ球数減少、発疹各 2.2% (5 例) であった。

投与 52 週時までの有害事象（SA 1 集団）

	プラセボ群	本剤 15 mg 群	本剤 30 mg 群
有害事象	75.8% (169/223)	74.7% (165/221)	76.9% (176/229)
副作用	29.6% (66/223)	26.2% (58/221)	33.2% (76/229)
重篤な有害事象	13.9% (31/223)	11.8% (26/221)	10.5% (24/229)
治験薬の投与中止に至った有害事象	3.6% (8/223)	7.2% (16/221)	5.7% (13/229)

<SA 1 集団>

発現割合が 5%以上であった有害事象は、本剤 15 mg 群ではクローン病 18.1% (40 例) 上咽頭炎 5.9% (13 例) COVID-19 5.0% (11 例)、本剤 30 mg 群では、クローン病 8.3% (19 例)、関節痛、発熱各 6.6% (15 例) COVID-19 6.1% (14 例)、上気道感染、帯状疱疹各 5.2% (12 例)、ざ瘡 5.2% (12 例)、プラセボ群では、クローン病 25.6% (57 例)、関節痛 6.3% (14 例)、悪心 5.8% (13 例)、発疹 5.4% (12 例)、貧血 5.4% (12 例) であった。

2 例以上に認めた重篤な有害事象は、本剤 15 mg 群ではクローン病 3.2% (7 例)、肛門膿瘍 1.4% (3 例)、虫垂炎、イレウスの各 0.9% (2 例) 本剤 30 mg 群では、クローン病 1.3% (3 例) 胃腸出血、蜂巣炎の各 0.9% (2 例) プラセボ群ではクローン病 4.5% (10 例) であった。

2 例以上に認めた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤 15 mg 群ではクローン病 1.8% (4 例)、本剤 30 mg 群ではざ瘡 0.9% (2 例)、プラセボ群ではクローン病 1.3% (3 例) であった。

死亡に至った有害事象は、いずれの群にも認めなかった。

<日本人部分集団>

有害事象の発現割合は、本剤 15 mg 群で 91.7% (11/12 例)、本剤 30 mg 群で 78.6% (11/14 例)、プラセボ群で 81.8% (9/11 例) であった。2 例以上に発現した有害事象は、本剤 15 mg 群では上咽頭炎 25.0% (3 例)、並びに痔瘻、便秘及びクローン病 (各 16.7% [2 例])、本剤 30 mg 群では発熱、帯状疱疹、リンパ球数減少、好中球数減少及び白血球数減少 (各 14.3% [2 例])、プラセボ群では痔瘻、クローン病及び上咽頭炎 (各 18.2% [2 例]) であった。副作用の発現割合は、本剤 15 mg 群で 41.7% (5/12 例)、本剤 30 mg 群で 50.0% (7/14 例)、プラセボ群で 36.4% (4/11 例) であった。2 例以上に発現した副作用は、本剤 30 mg 群で帯状疱疹及びリンパ球数減少 (各 14.3% [2 例]) であった。

重篤な有害事象の発現割合は、本剤 15 mg 群で 33.3% (4/12 例)、プラセボ群で 27.3% (3/11 例) であり、本剤 30 mg 群では重篤な有害事象は認められなかった。発現した重篤な有害事象は、本剤 15 mg 群ではイレウス、肛門膿瘍、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び喘息 (各 8.3% [1 例])、プラセボ群では痔瘻、クローン病及び肺炎 (各 9.1% [1 例]) であり、2 例以上に発現した重篤な有害事象はなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、本剤 15 mg 群で 16.7% (2/12 例)、プラセボ群で 18.2% (2/11 例) であり、本剤 30 mg 群では治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

死亡に至った有害事象は認められなかった。

薬物動態

本剤 15 mg 1 日 1 回を投与したときのウパダシニブの血漿中濃度の平均値は、投与後 24 時間以内では 7.49–34.7 ng/mL の範囲であった。本剤 30 mg 1 日 1 回を投与したときのウパダシニブの血漿中濃度の平均値は、投与後 24 時間以内では 14.1–54.2 ng/mL の範囲であった。

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験（外国人データ）

該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

＜特定使用成績調査（関節リウマチ）（長期調査）、実施中＞

目的：ウパダシチニブが投与される関節リウマチ患者全例を対象として、以下の点を含め、使用実態下における安全性及び有効性を確認する。

- ・使用実態下における本剤投与 24 週間の重篤な感染症の発現状況について確認する。
- ・使用実態下における本剤投与 3 年間の重篤な感染症、悪性腫瘍、心血管系事象及び静脈血栓塞栓症等の発現状況について確認する。
- ・使用実態下における本剤投与 24 週間の有効性について確認する。

実施期間	本剤発売日～2024 年 6 月
登録期間	本剤発売日～全例調査に係る承認条件が解除されるまで
予定症例数	1000 例（安全性解析対象症例として）
実施方法	全例調査方式
観察期間	3 年間

＜特定使用成績調査（強直性脊椎炎及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）（長期調査）、実施中＞

目的：日常診療下における強直性脊椎炎患者及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者において、重篤な副作用、特に重篤な感染症はどのくらいの頻度で発生しているかを確認する。

主要目的：本剤投与開始 52 週までの重篤な感染症の発現割合を評価する。

副次目的：本剤投与開始 52 週までの重篤な感染症以外の安全性及び本剤の有効性を評価する。

実施期間	2022 年 5 月 26 日～2025 年 12 月（予定）
登録期間	2022 年 5 月 26 日～2024 年 11 月（予定）
予定症例数	100 例
実施方法	中央登録方式
観察期間	52 週間

＜特定使用成績調査（アトピー性皮膚炎）（12 歳以上 18 歳未満、長期調査）、実施中＞

目的：使用実態下での 12 歳以上 18 歳未満のアトピー性皮膚炎患者における本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集することを目的とする。

実施期間	2021 年 8 月 25 日～2026 年 3 月 31 日
登録期間	2021 年 8 月 25 日～2022 年 11 月 30 日
予定症例数	170 例
実施方法	中央登録方式
観察期間	2 年間

＜特定使用成績調査（潰瘍性大腸炎）（長期調査）、実施中＞

目的：本剤で治療された潰瘍性大腸炎患者の、使用実態下における安全性及び有効性を確認する。

実施期間	2022 年 12 月 5 日～2025 年 11 月 30 日（予定）
登録期間	2022 年 12 月 5 日～2024 年 7 月 31 日（予定）
予定症例数	300 例
実施方法	中央登録方式
観察期間	60 週間

<特定使用成績調査（クローン病）（長期調査）、実施中>

目的：本剤で治療されたクローン病患者の、使用実態下における安全性及び有効性を確認する。

実施期間	2023年6月26日～2026年11月30日（予定）
登録期間	2023年6月26日～2025年6月30日（予定）
予定症例数	240例
実施方法	中央登録方式
観察期間	64週間

<製造販売後データベース調査（悪性腫瘍）（関節リウマチ）、実施予定>

目的：関節リウマチ患者における、ウパダシチニブ処方後の悪性腫瘍の発現頻度と、類薬処方後の悪性腫瘍の発現頻度を比較することで、使用実態下におけるウパダシチニブ使用と悪性腫瘍の発現との関連を評価する。

データソース	検討中（本目的を鑑みて適切なデータベースを選択する）
調査デザイン	コホートデザイン
対象コホート	関節リウマチ患者（曝露群：ウパダシチニブ使用患者、対照群：検討中（ウパダシチニブを使用していない患者集団群を予定）
アウトカム定義に用いるデータ項目	データソースを設定後、悪性腫瘍の発現頻度の評価が可能な定義を検討し設定する

<製造販売後データベース調査（心血管系事象及び静脈血栓塞栓症）（関節リウマチ）、実施予定>

目的：関節リウマチ患者における、ウパダシチニブ処方後の心血管系事象及び静脈血栓塞栓症の発現頻度と、類薬処方後の心血管系事象及び静脈血栓塞栓症の発現頻度を比較することで、使用実態下におけるウパダシチニブ使用と心血管系事象及び静脈血栓塞栓症の発現との関連を評価する。

データソース	検討中（本目的を鑑みて適切なデータベースを選択する）
調査デザイン	コホートデザイン
対象コホート	関節リウマチ患者（曝露群：ウパダシチニブ使用患者、対照群：検討中（ウパダシチニブを使用していない患者集団群を予定）
アウトカム定義に用いるデータ項目	データソースを設定後、心血管系事象及び静脈血栓塞栓症の発現頻度の評価が可能な定義を検討し設定する

<製造販売後データベース調査（重篤な感染症）（乾癬性関節炎）、実施予定>

目的：乾癬性関節炎患者における、ウパダシチニブ処方後の重篤な感染症の発現頻度と、類薬処方後の重篤な感染症の発現頻度を比較することで、使用実態下におけるウパダシチニブ使用と重篤な感染症の発現との関連を評価する。

データソース	検討中（本目的を鑑みて適切なデータベースを選択する）
調査デザイン	コホートデザイン（統計手法は、多重ロジスティック回帰分析を用いる）
対象コホート	乾癬性関節炎患者（曝露群：ウパダシチニブ使用患者、対照群：生物製剤使用患者）
アウトカム定義に用いるデータ項目	データソースを設定後、重篤な感染症の発現頻度の評価が可能な定義を検討し設定する

<製造販売後臨床試験（M13-545試験）（関節リウマチ）、終了>

目的：実施中の第Ⅲ相臨床試験について、製造販売承認日以降は製造販売後臨床試験に変更して、ウパダシチニブの承認用量で試験を継続し、MTXの使用経験のない関節リウマチ患者におけるウパダシチニブ単独療法の安全性、忍容性及び有効性を検討する。

実施期間	2016年2月～2023年1月
試験デザイン	関節リウマチ患者を対象に、ウパダシチニブの長期投与時の安全性、忍容性及び有効性を検討する非盲検継続投与試験
登録例数	945例（うち、日本人最大138例）

有効性評価項目	・ ACR 20/50/70 反応率 ・ DAS 28 (CRP) のベースラインからの変化量 ・ DAS 28 (CRP) に基づく低疾患活動性を達成した被験者の割合及び臨床的寛解を達成した被験者の割合 ・ mTSS のベースラインからの変化量
安全性評価項目	有害事象、バイタルサイン、心電図、臨床検査

<製造販売後臨床試験（M15-555 試験）（関節リウマチ）、終了>

目的：実施中の第Ⅲ相臨床試験について、製造販売承認日以降は製造販売後臨床試験に変更して、ウパダシチニブの承認用量で試験を継続し、MTX 治療で効果不十分な関節リウマチ患者におけるウパダシチニブ単独療法の安全性、忍容性及び有効性を検討する。

実施期間	2016 年 4 月～2022 年 10 月
試験デザイン	関節リウマチ患者を対象に、ウパダシチニブの長期投与時の安全性、忍容性及び有効性を検討する盲検継続投与試験
登録例数	648 例（うち、日本人最大 65 例）
有効性評価項目	・ ACR 20/50/70 反応率 ・ DAS 28 (CRP) のベースラインからの変化量 ・ 朝のこわばりのベースラインからの変化量 ・ DAS 28 (CRP) に基づく低疾患活動性及び臨床的寛解を達成した被験者の割合
安全性評価項目	有害事象、バイタルサイン、心電図、臨床検査

<製造販売後臨床試験（M14-663 試験）（関節リウマチ）、終了>

目的：実施中の第Ⅱb/Ⅲ相臨床試験について、製造販売承認日以降は製造販売後臨床試験に変更して、ウパダシチニブの承認用量で試験を継続し、csDMARD を一定用量で投与中であり、かつ csDMARD 治療で効果不十分な日本人関節リウマチ患者におけるウパダシチニブの安全性、忍容性及び有効性を検討する。

実施期間	2016 年 3 月～2022 年 8 月
試験デザイン	日本人関節リウマチ患者を対象に、ウパダシチニブの長期投与時の安全性、忍容性及び有効性を検討する盲検下継続投与試験
登録例数	最大 197 例
有効性評価項目	・ ACR 20/50/70 反応率 ・ DAS 28 (CRP) のベースラインからの変化量 ・ 朝のこわばりのベースラインからの変化量 ・ DAS 28 (CRP) に基づく低疾患活動性及び臨床的寛解を達成した被験者の割合
安全性評価項目	有害事象、バイタルサイン、心電図、臨床検査

<製造販売後臨床試験（M15-554 試験）（乾癬性関節炎）、終了>

目的：実施中の第Ⅲ相臨床試験について、製造販売承認日以降は製造販売後臨床試験に変更して、ウパダシチニブの承認用量で試験を継続し、生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（bDMARD）治療で効果不十分な日本人乾癬性関節炎患者におけるウパダシチニブの安全性、忍容性及び有効性を検討する。

実施期間	2017 年 5 月～2022 年 7 月
試験デザイン	bDMARD 治療で効果不十分な乾癬性関節炎患者を対象に、ウパダシチニブの長期投与時の安全性、忍容性及び有効性を検討する非盲検下継続投与試験
登録例数	642 例（うち、日本人最大 39 例）
有効性評価項目	・ ACR 20 反応率 ・ HAQ-DI のベースラインからの変化量 ・ sIGA が 0 又は 1 であり、ベースラインと比較して 2 ポイント以上の改善が認められた被験者の割合 ・ PASI 75 反応率など
安全性評価項目	有害事象、身体所見、バイタルサイン、心電図、臨床検査

＜製造販売後臨床試験（M15-572 試験）（乾癬性関節炎）、実施中＞

目的：実施中の第Ⅲ相臨床試験について、製造販売承認日以降は製造販売後臨床試験に変更して、ウパダシチニブの承認用量で試験を継続し、csDMARD 等の治療で効果不十分な日本人乾癬性関節炎患者におけるウパダシチニブの安全性、忍容性及び有効性を検討する。

実施期間	2017 年 5 月～2024 年 10 月
試験デザイン	csDMARD 等の治療で効果不十分な乾癬性関節炎患者を対象に、ウパダシチニブの長期投与時の安全性、忍容性及び有効性を検討する非盲検下継続投与試験
登録例数	1705 例（うち、日本人最大 15 例）
有効性評価項目	・ ACR 20 反応率 ・ HAQ-DI のベースラインからの変化量 ・ sIGA が 0 又は 1 であり、ベースラインと比較して 2 ポイント以上の改善が認められた被験者の割合 ・ PASI 75 反応率など
安全性評価項目	有害事象、身体所見、バイタルサイン、心電図、臨床検査

＜製造販売後臨床試験（M19-944 試験）（体軸性脊椎関節炎 [強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎]）＞

目的：実施中の第Ⅲ相臨床試験について、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎に対する製造販売承認日以降は製造販売後臨床試験に変更して、本剤の承認用量で試験を継続し、ウパダシチニブの投与中止後の疾患管理の維持を検討する。

実施期間	2019 年 11 月～2026 年 10 月
試験デザイン	bDMARD で効果不十分な強直性脊椎炎患者（Study 1）及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者（Study 2）で、被験者がウパダシチニブ投与を継続した状態で投与 104 週時に達した場合、投与 104 週時で寛解状態にある被験者を寛解・投与中止期に適格とし、Week 152 までウパダシチニブを投与せずに被験者を追跡し、疾患再燃の有無を検討する。 寛解・投与中止期で再燃が認められた被験者については、再燃が認められた時点から 24 週間又は事前に規定した時点（各国により異なる）のいずれか遅い時点まで、ウパダシチニブを非盲検で投与する（再投与）。 寛解・投与中止期で再燃が認められない被験者については、Week 152 が事前に規定した時点よりも前になる場合、Week 152 までウパダシチニブを投与せずに被験者を追跡し、Week 152 から事前に規定した時点までウパダシチニブを非盲検で投与する。Week 152 が事前に規定した時点よりも後になる場合は、Week 152 で終了する。
登録例数	最大 733 例（うち、日本人 23 例）
有効性評価項目	・ 寛解・投与中止期における再燃までの期間 ・ 寛解・投与中止期の ASDAS（CRP）ID/LDA、ASDAS（CRP）Major Improvement/Clinically Important Improvement、ASAS 40 / 20 / PR、BASDAI 50 反応率 ・ 寛解・投与中止期の ASDAS（CRP）（及び各項目）、BASDAI などのベースラインからの変化量
安全性評価項目	有害事象、バイタルサイン、身体的所見、及び臨床検査

＜製造販売後臨床試験（M14-533 試験）（潰瘍性大腸炎）、実施中＞

目的：実施中の第Ⅲ相臨床試験について、製造販売承認日以降は製造販売後臨床試験に変更して本剤の承認用量で試験を継続し、ウパダシチニブの長期安全性及び有効性を評価する。

実施期間	2016 年 7 月～2027 年 6 月
試験デザイン	M14-234 試験 Substudy 3 を完了した潰瘍性大腸炎患者、M14-234 試験 Substudy 1 の導入療法期間終了時に効果不十分であった潰瘍性大腸炎患者、あるいは M14-234 試験 Substudy 3 の維持療法期間中に効果減弱した潰瘍性大腸炎患者におけるウパダシチニブの長期安全性及び有効性を評価する長期継続投与試験
登録例数	最大 892 例（うち、日本人最大 138 例）

有効性評価項目	・投与 0 週時、投与 48 週時及びそれ以降投与 48 週時ごとに Adapted Mayo スコアによる臨床的寛解を達成した被験者の割合 ・投与 48 週時及び以降投与 48 週時ごとに SFS が 0、RBS が 0、かつ内視鏡所見サブスコアが 1 以下の被験者の割合 ・投与 0 週時に Adapted Mayo スコアで臨床的寛解を達成しており、かつ投与 48 週時及びそれ以降投与 48 週時ごとに臨床的寛解を維持している被験者の割合 ・投与 0 週時、投与 48 週時及びそれ以降投与 48 週時ごとに Full Mayo スコアで臨床的寛解を達成した被験者の割合 など
安全性評価項目	有害事象、バイタルサイン、身体的所見、及び臨床検査

＜製造販売後臨床試験（M14-430 試験）（クローン病）、実施中＞

目的：実施中の第Ⅲ相臨床試験について、製造販売承認日以降は製造販売後臨床試験に変更して本剤の承認用量で試験を継続し、ウパダシチニブの長期安全性及び有効性を評価する。

実施期間	2017 年 11 月～2028 年 1 月
試験デザイン	M14-431 試験又は M14-433 試験を完了したクローン病患者を対象としたウパダシチニブの有効性及び安全性を評価する多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照維持療法及び長期継続投与試験
登録例数	最大 903 例（うち、日本人最大 53 例）
有効性評価項目	・試験期間中に PROs に基づく臨床的寛解を達成した被験者 ・試験期間中に高度臨床的改善を達成した被験者 ・試験期間中に臨床的改善を達成した被験者 ・試験期間中に CDAI に基づく臨床的寛解を達成した被験者 など
安全性評価項目	有害事象、バイタルサイン、身体検査所見、臨床検査値

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

＜関節リウマチ＞

承認条件：製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(7) その他

本剤における特に注目すべき有害事象に関する安全性情報について、安全性併合解析より 100 人年あたりの有害事象の集計結果を以下にまとめる。

＜関節リウマチ＞

	日本人部分集団		全体集団
	7.5 mg 群 (N=121) 総曝露期間 204.8 人年 例数/人年 (例数/100 人年)	15 mg 群 (N=126) 総曝露期間 213.6 人年 例数/人年 (例数/100 人年)	6 mg BID/15 mg 群 (N=2883) 総曝露期間 3421.6 人年 例数/人年 (例数/100 人年)
感染症	93/79.5 (117.0)	103/88.2 (116.8)	1470/2153.9 (68.2)
重篤な感染症	10/203.3 (4.9)	10/207.7 (4.8)	98/3380.6 (2.9)
日和見感染症	2/203.8 (1.0)	5/210.7 (2.4)	26/3407.1 (0.8)
带状疱疹	15/193.2 (7.8)	24/194.2 (12.4)	124/3342.7 (3.7)
活動性/潜在性結核	0/204.8	1/212.9 (0.5)	67/3385.8 (2.0)
悪性腫瘍疑い	3/203.5 (1.5)	3/213.3 (1.4)	38/3414.1 (1.1)
悪性腫瘍	1/204.8 (0.5)	2/213.6 (0.9)	37/3414.4 (1.1)
NMSC	0/204.8	0/213.6	10/3417.0 (0.3)
悪性腫瘍（NMSC を除く）	1/204.8 (0.5)	2/213.6 (0.9)	28/3419.1 (0.8)
リンパ腫	0/204.8	0/213.6	1/3421.6 (<0.1)

肝機能障害	13/191.5 (6.8)	16/194.7 (8.2)	249/3236.5 (7.7)
消化管穿孔	0/204.8	1/213.6 (0.5)	6/3418.7 (0.2)
貧血	4/202.6 (2.0)	4/209.6 (1.9)	123/3348.9 (3.7)
好中球数減少	5/199.2 (2.5)	3/207.5 (1.4)	84/3338.7 (2.5)
リンパ球数減少	7/200.9 (3.5)	9/206.3 (4.4)	59/3379.4 (1.7)
CPK 上昇	9/196.5 (4.6)	17/194.0 (8.8)	160/3284.5 (4.9)
腎機能障害	1/203.3 (0.5)	1/213.0 (0.5)	13/3419.0 (0.4)
主要心血管事象	1/204.8 (0.5)	0/213.6	16/3417.6 (0.5)
静脈血栓塞栓症	0/204.8	1/213.6 (0.5)	17/3419.1 (0.5)

6 mg BID/15 mg 群：第Ⅱ相試験で 6 mg BID より開始、又はプラセボから 6 mg BID に切り替わった患者、もしくは第Ⅲ相試験で 15 mg 1 日 1 回投与を受けた患者

<乾癬性関節炎>

	日本人部分集団	全体集団
	全 15 mg 群 (N=23) 総曝露期間 35.2 人年 例数/人年 (例数/100 人年)	全 15 mg 群 (N=907) 総曝露期間 1247.2 人年 例数/人年 (例数/100 人年)
感染症	15/15.7 (95.5)	528/698.3 (75.6)
重篤な感染症	1/33.6 (3.0)	27/1233.9 (2.2)
日和見感染症 (結核と帯状疱疹を除く)	0/35.2	5/1243.2 (0.4)
帯状疱疹	3/32.3 (9.3)	42/1220.5 (3.4)
活動性結核	0/35.2	0/1247.2
悪性腫瘍疑い	0/35.2	19/1237.1 (1.5)
悪性腫瘍	0/35.2	17/1239.5 (1.4)
NMSC	0/35.2	9/1239.9 (0.7)
悪性腫瘍 (NMSC を除く)	0/35.2	9/1246.7 (0.7)
リンパ腫	2/31.8 (6.3)	2/1243.8 (0.2)
肝機能障害	5/28.7 (17.4)	99/1149.7 (8.6)
消化管穿孔	0/35.2	1/1247.1 (<0.1)
貧血	1/33.7 (3.0)	23/1230.0 (1.9)
好中球数減少	1/32.7 (3.1)	19/1227.9 (1.5)
リンパ球数減少	1/33.2 (3.0)	16/1231.5 (1.3)
CPK 上昇	4/28.7 (13.9)	84/1155.5 (7.3)
腎機能障害	0/35.2	3/1244.8 (0.2)
主要心血管事象	0/35.2	4/1243.2 (0.3)
静脈血栓塞栓症	0/35.2	4/1245.9 (0.3)

<X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎>

投与 14 週時の特に注目すべき有害事象 (安全性解析対象集団)

	本剤15 mg群 (N=156) n (%)
重篤な感染症	2 (1.3)
悪性腫瘍	0 (0.0)
非黒色腫皮膚癌	0 (0.0)
薬剤に関連する肝障害	4 (2.6)
貧血	1 (0.6)
好中球減少症	5 (3.2)
帯状疱疹	2 (1.3)

＜強直性脊椎炎＞

	M16-098 試験		M19-944 試験 Study 1	
	日本人部分集団	全体集団	日本人部分集団	全体集団
	全 15 mg 群 (N=12) 総曝露期間 526.7 日 件数/人年 (件数/100 人年)	全 15 mg 群 (N=182) 総曝露期間 476.9 日 件数/人年 (件数/100 人年)	全 15 mg 群 (N=12) 総曝露期間 243.6 日 件数/人年 (件数/100 人年)	全 15 mg 群 (N=414) 総曝露期間 237.1 日 例数/人年 (例数/100 人年)
感染症	29/17.3 (167.6)	205/237.6 (86.3)	10/8.0 (125.0)	102/219.3 (46.5)
重篤な感染症	0/17.3	0/237.6	1/8.0 (12.5)	13/262.1 (5.0)
日和見感染症 (結核と帯状疱疹を除く)	2/17.3 (11.6)	2/237.6 (0.8)	0/8.0	0/268.7
悪性腫瘍疑い	0/17.3	1/237.6 (0.4)	1/8.0 (12.5)	2/267.6 (0.7)
悪性腫瘍	0/17.3	1/237.6 (0.4)	0/8.0	1/268.4 (0.4)
NMSC	0/17.3	0/237.6	0/8.0	1/268.4 (0.4)
悪性腫瘍 (NMSC を除く)	0/17.3	1/237.6 (0.4)	0/8.0	0/268.7
リンパ腫	0/17.3	0/237.6	0/8.0	1/268.0 (0.4)
肝機能障害	5/17.3 (28.9)	24/237.6 (10.1)	1/8.0 (12.5)	15/260.6 (5.8)
消化管穿孔	0/17.3	0/237.6	0/8.0	0/268.7
貧血	0/17.3	3/237.6 (1.3)	0/8.0	9/263.5 (3.4)
好中球数減少	0/17.3	7/237.6 (2.9)	0/8.0	11/261.8 (4.2)
リンパ球数減少	1/17.3 (5.8)	2/237.6 (0.8)	3/8.0 (37.5)	1/267.6 (0.4)
帯状疱疹	4/17.3 (23.1)	5/237.6 (2.1)	3/8.0 (37.5)	11/262.8 (4.2)
重篤な帯状疱疹	0/17.3	0/237.6	1/8.0 (12.5)	1/268.7 (0.4)
CPK 上昇	3/17.3 (17.3)	28/237.6 (11.8)	0/8.0	0/268.7
腎機能障害	0/17.3	0/237.6	0/8.0	0/268.7
活動性結核	0/17.3	0/237.6	0/8.0	0/268.7
主要心血管事象	0/17.3	0/237.6	0/8.0	0/268.7
静脈血栓塞栓症	0/17.3	0/237.6	0/8.0	1/268.8 (0.4)

＜巨細胞性動脈炎＞

第 1 ピリオドの安全性解析対象集団 (SS1)

	日本人部分集団	全体集団
	本剤 15 mg 群 (N=10) 総曝露期間 9.2 人年 例数/人年 (例数/100 人年)	本剤 15 mg 群 (N=209) 総曝露期間 178.1 人年 例数/人年 (例数/100 人年)
重篤な感染症	1/8.8 (11.3)	12/174.9 (6.9)
日和見感染症 (結核と帯状疱疹を除く)	0/9.2	4/177.6 (2.3)
帯状疱疹	1/8.4 (12.0)	11/172.6 (6.4)
活動性結核	0/9.2	0/178.1
悪性腫瘍	0/9.2	9/174.8 (5.1)
NMSC	0/9.2	5/176.1 (2.8)
悪性腫瘍 (NMSC を除く)	0/9.2	4/176.8 (2.3)
リンパ腫	0/9.2	0/178.1
消化管穿孔	0/9.2	0/178.1
主要心血管事象 (MACE) *	0/9.2	0/178.1
貧血	0/9.2	14/173.5 (8.1)
好中球減少症	0/9.2	0/178.1

リンパ球減少症	0/9.2	3/175.9 (1.7)
腎機能障害	0/9.2	4/177.2 (2.3)
薬剤に関連する肝障害	2/7.6 (26.4)	11/172.3 (6.4)
クレアチンホスホキナーゼ上昇	0/9.2	6/174.1 (3.4)
塞栓症及び血栓症 (非心臓性、非 CNS)	0/9.2	8/177.3 (4.5)
静脈血栓塞栓症**	0/9.2	7/177.4 (3.9)
その他の静脈血栓症	0/9.2	0/178.1
動脈血栓塞栓症	0/9.2	2/177.9 (1.1)

*心血管系死亡、非致死的心筋梗塞及び非致死的中。並びに原因不明の死亡及び CAC により判定されたその他の心血管系イベント。

** 深部静脈血栓症及び肺塞栓症（致死的及び非致死的中）を含む。

長期安全性解析対象集団 (SS_LT)

	日本人部分集団	全体集団
	本剤 15 mg 群 (N=4) 総曝露期間 8.3 人年 例数/人年 (例数/100 人年)	本剤 15 mg 群 (N=92) 総曝露期間 171.4 人年 例数/人年 (例数/100 人年)
重篤な感染症	2/6.0 (33.1)	5/166.7 (3.0)
日和見感染症 (結核と帯状疱疹を除く)	0/8.3	1/170.8 (0.6)
帯状疱疹	1/6.3 (15.8)	6/164.0 (3.7)
活動性結核	0/8.3	0/171.4
悪性腫瘍	0/8.3	6/166.1 (3.6)
NMSC	0/8.3	5/167.8 (3.0)
悪性腫瘍 (NMSC を除く)	0/8.3	2/169.2 (1.2)
リンパ腫	0/8.3	0/171.4
消化管穿孔	0/8.3	0/171.4
主要心血管事象 (MACE) *	0/8.3	0/171.4
貧血	0/8.3	11/160.2 (6.9)
好中球減少症	0/8.3	0/171.4
リンパ球減少症	0/8.3	1/171.3 (0.6)
腎機能障害	0/8.3	0/171.4
薬剤に関連する肝障害	0/8.3	5/165.9 (3.0)
CPK 上昇	0/8.3	8/164.1 (4.9)
塞栓症及び血栓症 (非心臓性、非 CNS)	1/8.3 (12.1)	1/171.4 (0.6)
静脈血栓塞栓症**	1/8.3 (12.1)	1/171.4 (0.6)
その他の静脈血栓症	0/8.3	0/171.4
動脈血栓塞栓症	0/8.3	0/171.4

*心血管系死亡、非致死的心筋梗塞及び非致死的中。並びに原因不明の死亡及び CAC により判定されたその他の心血管系イベント。

** 深部静脈血栓症及び肺塞栓症（致死的及び非致死的中）を含む。

〈アトピー性皮膚炎〉

成人及び青少年被験者集団（52 週時）

	日本人部分集団		全体集団	
	全 15 mg 群 (N=177) 総曝露期間 465.3 日 例数/人年 (例数/100 人年)	全 30 mg 群 (N=181) 総曝露期間 460.7 日 例数/人年 (例数/100 人年)	全 15 mg 群 (N=1372) 総曝露期間 374.6 日 例数/人年 (例数/100 人年)	全 30 mg 群 (N=1380) 総曝露期間 382.8 日 例数/人年 (例数/100 人年)
重篤な感染症	5/222.5 (2.2)	5/224.9 (2.2)	30/1391.1 (2.2)	37/1430.2 (2.6)
日和見感染症 (結核と帯状疱疹を除く)	11/220.2 (5.0)	8/220.2 (3.6)	28/1392.4 (2.0)	29/1427.1 (2.0)
帯状疱疹	15/213.8 (7.0)	25/211.4 (11.8)	56/1375.7 (4.1)	88/1397.3 (6.3)
活動性結核	0/225.5	0/228.3	1/1407.0 (<0.1)	1/1446.4 (<0.1)
悪性腫瘍	1/225.5 (0.4)	0/228.3	6/1404.3 (0.4)	11/1441.6 (0.8)
NMSC	0/225.5	0/228.3	4/1404.5 (0.3)	6/1442.1 (0.4)
悪性腫瘍 (NMSC を除く)	1/225.5 (0.4)	0/228.3	2/1406.8 (0.1)	5/1445.9 (0.3)
リンパ腫	0/225.5	1/228.2 (0.4)	0/1407.0	3/1445.5 (0.2)
肝機能障害	8/218.9 (3.7)	12/218.9 (5.5)	51/1371.8 (3.7)	68/1399.9 (4.9)
消化管穿孔	0/225.5	0/228.3	1/1406.9 (<0.1)	0/1446.5
貧血	4/223.4 (1.8)	6/224.0 (2.7)	15/1399.5 (1.1)	41/1420.2 (2.9)
好中球数減少	2/224.2 (0.9)	6/222.0 (2.7)	24/1389.0 (1.7)	41/1410.7 (2.9)
リンパ球数減少	0/225.5	1/227.8 (0.4)	4/1405.5 (0.3)	10/1439.0 (0.7)
CPK 上昇	3/223.1 (1.3)	10/221.5 (4.5)	80/1340.0 (6.0)	124/1353.7 (9.2)
腎機能障害	0/225.5	0/228.3	1/1405.4 (<0.1)	2/1445.8 (0.1)
主要心血管事象	1/225.5 (0.4)	0/228.3	3/1407.0 (0.2)	1/1446.5 (<0.1)
静脈血栓塞栓症	0/225.5	0/228.3	2/1406.9 (0.1)	0/1446.5

青少年被験者集団における長期 4 試験併合データ

	日本人部分集団		全体集団	
	全 15 mg 群 (N=16) 総曝露期間 42.9 人年 n (%) 例数/100 人年	全 30 mg 群 (N=16) 総曝露期間 39.6 人年 n (%) 例数/100 人年	全 15 mg 群 (N=278) 総曝露期間 532.4 人年 n (%) 例数/100 人年	全 30 mg 群 (N=279) 総曝露期間 555.6 人年 n (%) 例数/100 人年
感染症	12 (75.0) 63.1	14 (87.5) 133.5	169 (60.8) 57.7	189 (67.7) 71.5
重篤な感染症	1 (6.3) 2.5	0	10 (3.6) 1.9	8 (2.9) 1.5
肺炎	0	0	4 (1.4) 0.8	5 (1.8) 0.9
ニューモシスチス肺炎	0	0	0	0
活動性/潜在結核	0	0	2 (0.7) 0.4	2 (0.7) 0.4
日和見感染症 (結核と帯状疱疹を除く)	1 (6.3) 2.3	0	8 (2.9) 1.5	3 (1.1) 0.5
帯状疱疹	0	4 (25.0) 10.9	7 (2.5) 1.3	19 (6.8) 3.5
B 型肝炎ウイルスの 再活性化	0	0	0	0
悪性腫瘍	0	0	1 (0.4) 0.2	0
NMSC	0	0	0	0
悪性腫瘍 (NMSC を除く)	0	0	1 (0.4) 0.2	0
消化管穿孔	0	0	0	0
間質性肺炎	0	0	0	0
脂質異常症	0	0	9 (3.2) 1.7	8 (2.9) 1.5

主要心血管事象	0	0	0	0
静脈血栓塞栓症	0	0	0	0
貧血	3 (18.8) 7.9	0	15 (5.4) 2.9	4 (1.4) 0.7
ヘモグロビン値減少	0	0	4 (1.4) 0.8	2 (0.7) 0.4
好中球数減少	0	1 (6.3) 2.6	8 (2.9) 1.5	15 (5.4) 2.8
血小板数減少	0	0	0	1 (0.4) 0.2
リンパ球数減少	0	0	1 (0.4) 0.2	0
横紋筋融解症、ミオパチー	0	0	0	2 (0.7) 0.4
CPK 上昇	2 (12.5) 5.3	2 (12.5) 5.4	28 (10.1) 5.8	44 (15.8) 8.9
肝障害	4 (25.0) 10.2	1 (6.3) 2.6	22 (7.9) 4.4	12 (4.3) 2.2
腎機能障害	0	0	0	0
うつ病（自殺又は自傷行為を除く）	1 (6.3) 2.4	0	11 (4.0) 2.1	6 (2.2) 1.1
自殺又は自傷行為	0	0	4 (1.4) 0.8	3 (1.1) 0.5
ざ瘡	6 (37.5) 20.8	7 (43.8) 31.3	59 (21.2) 13.9	85 (30.5) 21.1
骨折	1 (6.3) 2.5	1 (6.3) 2.7	8 (2.9) 1.5	9 (3.2) 1.6
骨成長への影響	0	0	0	1 (0.4) 0.2
重篤な過敏症	0	0	4 (1.4) 0.8	3 (1.1) 0.5

＜潰瘍性大腸炎＞

	日本人部分集団		全体集団	
	45 mg/15 mg 群 (N=49) 総曝露期間 110.9 人年 例数/人年 (例数/100 人年)	45 mg/30 mg 群 (N=54) 総曝露期間 100.9 人年 例数/人年 (例数/100 人年)	45 mg/15 mg 群 (N=306) 総曝露期間 622.4 人年 例数/人年 (例数/100 人年)	45 mg/30 mg 群 (N=307) 総曝露期間 591.7 人年 例数/人年 (例数/100 人年)
重篤な感染症	4/108.7 (3.7)	6/98.3 (6.1)	31/594.1 (5.2)	26/574.3 (4.5)
日和見感染症 (結核と帯状疱疹を除く)	1/110.3 (0.9)	1/99.7 (1.0)	3/618.9 (0.5)	4/590.2 (0.7)
活動性結核	0/110.9	0/100.9	0/622.4	0/591.7
帯状疱疹	6/96.5 (6.2)	10/95.6 (10.5)	31/576.4 (5.4)	29/564.4 (5.1)
消化管穿孔	0/110.9	0/100.9	1/622.4 (0.2)	0/591.7
貧血	6/100.9 (5.9)	4/94.9 (4.2)	36/573.9 (6.3)	27/559.0 (4.8)
好中球数減少	8/94.6 (8.5)	16/77.2 (20.7)	28/575.8 (4.9)	30/546.4 (5.5)
リンパ球数減少	3/102.5 (2.9)	6/96.3 (6.2)	18/590.5 (3.0)	16/569.6 (2.8)
CPK 上昇	11/86.2 (12.8)	11/86.0 (12.8)	42/553.0 (7.6)	54/508.0 (10.6)
肝機能障害	9/92.2 (9.8)	8/88.9 (9.0)	39/559.8 (7.0)	32/540.0 (5.9)
腎機能障害	1/108.1 (0.9)	1/100.9 (1.0)	4/617.9 (0.6)	2/591.8 (0.3)
悪性腫瘍	0/110.9	1/100.9 (1.0)	2/622.4 (0.3)	10/585.1 (1.7)
悪性腫瘍 (NMSC を除く)	0/110.9	1/100.9 (1.0)	2/622.4 (0.3)	4/591.6 (0.7)
NMSC	0/110.9	0/100.9	0/622.4	6/585.2 (1.0)
リンパ腫	0/110.9	0/100.9	0/622.4	0/591.7
主要心血管事象	0/110.9	1/100.1 (1.0)	1/622.3 (0.2)	3/588.6 (0.5)
静脈血栓塞栓症	0/110.9	0/100.9	4/618.8 (0.6)	3/591.7 (0.5)

〈クローン病〉

	日本人部分集団		全体集団	
	45 mg/15 mg 群 (N=12) 総曝露期間 14.0 人年 例数/人年 (例数/100 人年)	45 mg/30 mg 群 (N=19) 総曝露期間 38.4 人年 例数/人年 (例数/100 人年)	45 mg/15 mg 群 (N=221) 総曝露期間 277.1 人年 例数/人年 (例数/100 人年)	45 mg/30 mg 群 (N=300) 総曝露期間 507.3 人年 例数/人年 (例数/100 人年)
重篤な感染症	2/12.4 (16.1)	1/37.2 (2.7)	11/268.7 (4.1)	30/467.4 (6.4)
日和見感染症 (結核と帯状疱疹を除く)	1/14.0 (7.2)	0/38.4	2/274.5 (0.7)	2/505.3 (0.4)
活動性結核	0/14.0	0/38.4	0/277.1	0/507.3
帯状疱疹	1/13.6 (7.3)	7/27.9 (25.1)	14/261.4 (5.4)	27/474.6 (5.7)
消化管穿孔	0/14.0	0/38.4	2/507.2 (0.4)	3/366.1 (0.4)
貧血	1/13.9 (7.2)	3/35.9 (8.4)	19/262.2 (7.2)	46/451.0 (10.2)
好中球数減少	0/14.0	4/30.4 (13.1)	7/268.5 (2.6)	12/490.6 (2.4)
リンパ球数減少	2/9.4 (21.3)	4/31.3 (12.8)	9/263.8 (3.4)	26/474.2 (5.5)
CPK 上昇	1/11.6 (8.7)	2/35.3 (5.7)	13/266.8 (4.9)	25/475.2 (5.3)
肝機能障害	1/10.7 (9.3)	5/30.4 (16.4)	10/263.2 (3.8)	29/471.3 (6.2)
腎機能障害	0/14.0	0/38.4	0/277.1	5/505.8 (1.0)
悪性腫瘍	0/14.0	0/38.4	1/277.1 (0.4)	7/505.1 (1.4)
悪性腫瘍 (NMSC を除く)	0/14.0	0/38.4	1/277.1 (0.4)	6/506.9 (1.2)
NMSC	0/14.0	0/38.4	0/277.1	1/505.5 (0.2)
リンパ腫	0/14.0	0/38.4	0/277.1	0/507.3
主要心血管事象	0/14.0	0/38.4	0/277.1	0/507.3
静脈血栓塞栓症	0/14.0	0/38.4	0/277.1	3/507.0 (0.6)

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

JAK 阻害剤：トファシチニブクエン酸塩、バリシチニブ、ペフィシチニブ臭化水素酸塩、フィルゴチニブマレイン酸塩、ルキシソリチニブリン酸塩

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

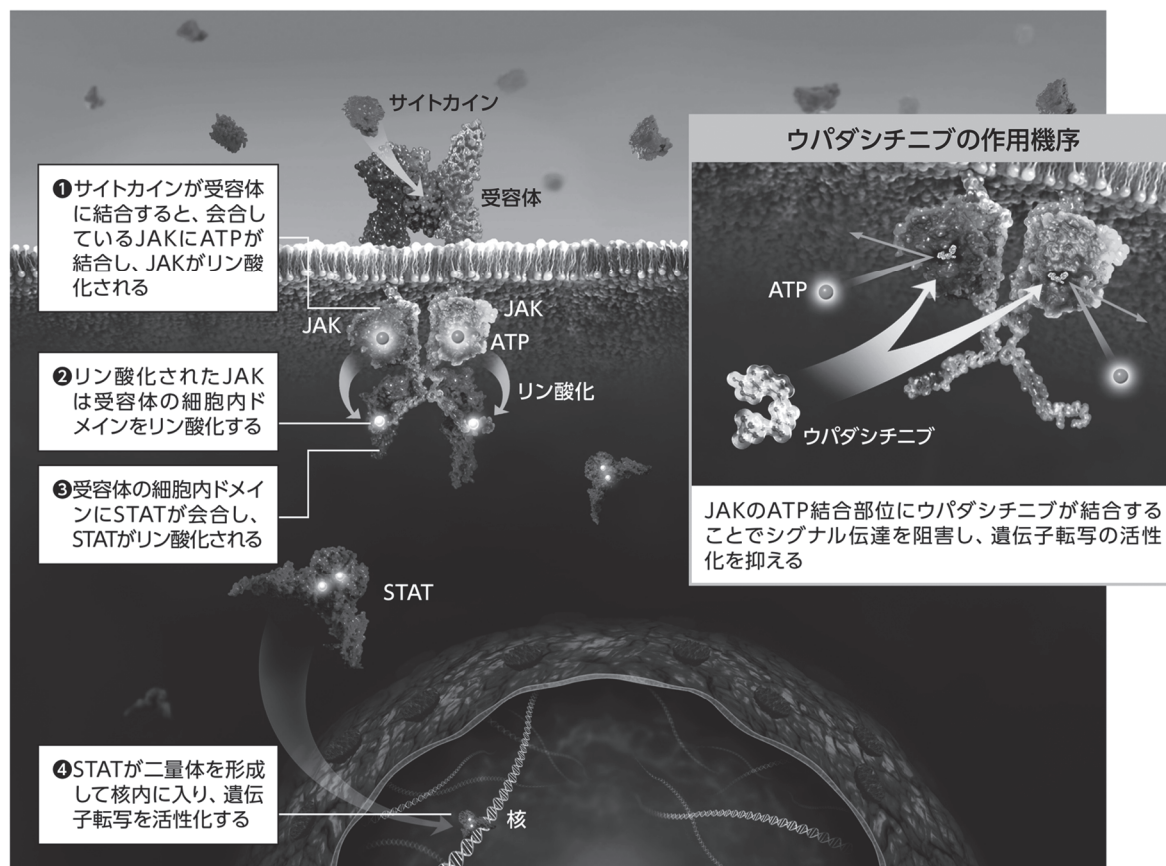
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

JAK は炎症応答、造血、及び免疫監視を含む広範囲の細胞プロセスに関与するサイトカインまたは増殖因子シグナルを伝達する重要な細胞内酵素である。JAK ファミリーの酵素には、JAK1、JAK2、JAK3 及び Tyk2 があり、シグナル伝達及び転写活性化因子 (STAT) のリン酸化及び活性化に関わる。JAK1 は炎症性サイトカインシグナルにおいて重要であるが、JAK2 は赤血球成熟にとって重要であり、JAK3 シグナルは免疫監視及びリンパ球機能において重要な役割を示す。ウパダシチニブは選択的かつ可逆的に JAK を阻害し、STAT リン酸化の阻害を介して炎症性サイトカインのシグナル伝達を抑制する^{70)、71)}。

アトピー性皮膚炎の病因は、JAK1 経路を介してシグナルを伝達する炎症誘発性サイトカイン (IL-4、IL-13、IL-22、TSLP、IL-31 及び IFN- γ を含む) によって引き起こされる。ウパダシチニブによる JAK 阻害は、湿疹性皮膚病変及びその痒症などのアトピー性皮膚炎の徴候及び症状を誘発する多くのメディエーターのシグナル伝達を減少させる^{72)、73)、74)}。炎症性サイトカイン (主に IL-6、IL-7、IL-9、IL-13、IL-15 及び IFN γ) は JAK1 経路を介してシグナルを伝達し、炎症性腸疾患の病因に関与する。ウパダシチニブによる JAK 阻害は炎症性腸疾患の炎症負荷、徴候及び症状の原因である JAK 依存性サイトカインのシグナル伝達を調節する。

JAK/STATシグナル伝達経路とウパダシチニブの作用機序



(2) 薬効を裏付ける試験成績

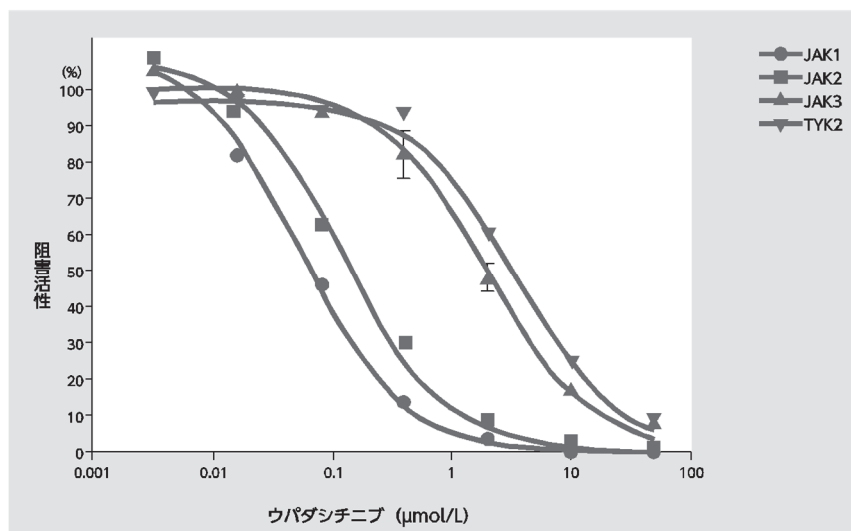
1) JAK 酵素活性に対するウパダシチニブの阻害作用 (*in vitro*)⁷⁵⁾

ATP を競合的拮抗薬として用いた Homogeneous Time Resolved Fluorescence (HTRF) アッセイにより遺伝子組み換え JAK ファミリーに対するウパダシチニブの酵素阻害活性について検討した結果、ウパダシチニブは他のアイソフォームと比較して JAK1 を強く阻害し、ATP 濃度 0.1 mmol/L 又は 0.001 mmol/L を適用したときの 50% 阻害濃度 (IC₅₀) は、それぞれ 0.043 µmol/L 又は 0.0032 µmol/L 未満であった。JAK2、JAK3 及び Tyk2 に対しては、ATP 濃度 0.1 mmol/L のときの IC₅₀ はそれぞれ、0.12 µmol/L、2.3 µmol/L 及び 4.69 µmol/L であった。

遺伝子組換えヒト JAK ファミリーに対するウパダシチニブの酵素阻害活性 (平均値±標準誤差)

JAK ファミリー	IC ₅₀ (µmol/L) : ATP 0.1 mmol/L	N	IC ₅₀ (µmol/L) : ATP 0.001 mmol/L	N
JAK1	0.043±0.006	8	<0.0032	2
JAK2	0.12±0.03	4	<0.0032	2
JAK3	2.3±0.38	5	0.05	2
Tyk2	4.69	1	0.055	2

遺伝子組換えヒト JAK ファミリーに対するウパダシチニブの酵素阻害活性 (ATP : 0.1 mmol/L)



その他のヒトキナーゼに対するウパダシチニブの阻害活性について、時間分解蛍光共鳴エネルギー移動 (TR-FRET) アッセイにより検討した結果、ウパダシチニブは評価した 70 種以上のキナーゼパネルに対する選択性を示し、14 種のキナーゼに対して 10 µmol/L 未満の IC₅₀ を示した。また 1 µmol/L 以下の IC₅₀ を示した酵素は、Rock1 (1 µmol/L) 及び Rock2 (0.42 µmol/L) のみであった。

2) 細胞活性 (*in vitro*)⁷⁵⁾

ウパダシチニブは、JAK 依存的な細胞アッセイ系において阻害作用を示した。

ヒト T リンパ芽球細胞における IL-2 誘導 STAT5 リン酸化阻害

受容体との結合を介した IL-2 のシグナル伝達には、JAK1 及び JAK3 キナーゼ活性が必要である。細胞におけるウパダシチニブの JAK1/JAK3 阻害作用を検討するため、ヒト T リンパ芽球細胞におけるウパダシチニブの IL-2 誘導 STAT5 リン酸化阻害活性を、AlphaScreen SureFire phospho-STAT5 (Tyr694/699) キットを用いて評価した。ウパダシチニブは STAT5 リン酸化を完全に阻害し、50% 有効濃度 (EC₅₀) は 13±1 nmol/L (平均値±標準偏差、n=5) であった。

TF-1 細胞における IL-6 誘導 STAT3 リン酸化阻害

受容体との結合を介した IL-6 のシグナル伝達には、JAK1 キナーゼ活性が必要である。ヒト赤白血病 TF-1 細胞におけるウパダシチニブの IL-6 誘導 STAT3 リン酸化阻害活性を、AlphaScreen SureFire phosho-STAT3 (Tyr705) キットを用いて、細胞におけるウパダシチニブの JAK1 阻害作用を検討した。ウパダシチニブは STAT3 リン酸化を完全に阻害し、EC₅₀ は 9±5 nmol/L (平均値±標準偏差、n=16) であった。

UT-7 細胞における EPO 誘導 STAT5 リン酸化阻害

受容体との結合を介したエリスロポエチン (EPO) のシグナル伝達には、JAK2 キナーゼ活性が必要である。ヒト巨核芽球性白血病 UT-7 細胞におけるウパダシチニブの EPO 誘導 STAT5 リン酸化阻害活性を AlphaScreen SureFire phosho-STAT5 (Tyr694/699) キットを用いて細胞におけるウパダシチニブの JAK2 阻害作用を検討した。ウパダシチニブは STAT5 リン酸化を完全に阻害し、EC₅₀ は 628±161 nmol/L (平均値±標準偏差、n=17) であった。

各種細胞を用いた STAT リン酸化に対するウパダシチニブの阻害活性 (平均値±標準偏差)

アッセイ系	JAK ファミリー	EC ₅₀ (nmol/L)	N
TF-1 細胞における IL-6 誘導 STAT3 リン酸化	JAK1	9±5	16
UT-7 細胞における EPO 誘導 STAT5 リン酸化	JAK2	628±161	17
ヒト T リンパ芽球細胞における IL-2 誘導 STAT5 リン酸化	JAK1、JAK3	13±1	5

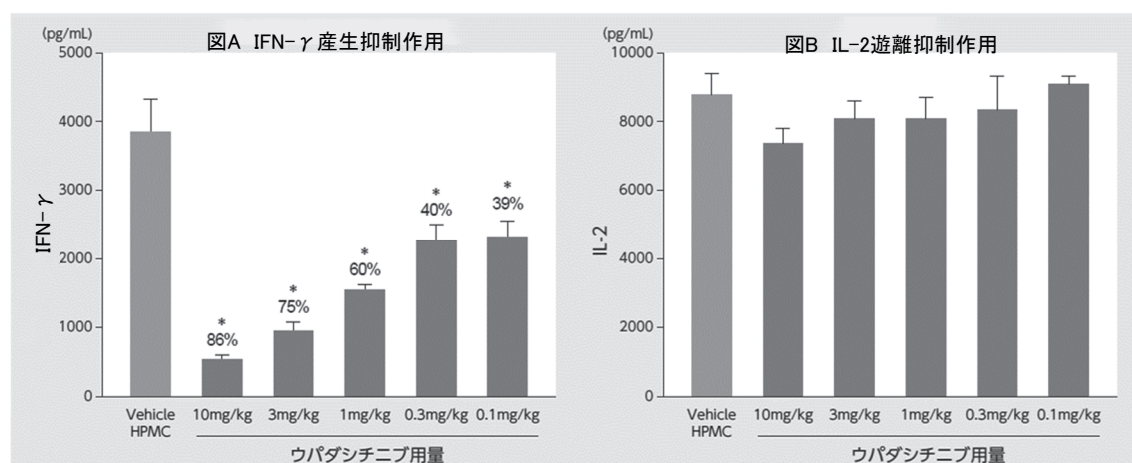
3) 炎症ラットモデルにおけるウパダシチニブの薬理作用 (*in vivo*)⁷⁶⁾

ウパダシチニブの JAK1 キナーゼ阻害を介した *in vivo* 薬理作用について、急性モデルであるコンカナバリン A (Con A) 誘導急性炎症ラットモデル及び慢性モデルであるアジュバント誘導関節炎 (AIA) ラットモデルにより評価した。

Con A 誘導急性炎症ラットモデル

雄性 Lewis ラットに Con A を静脈内投与して IL-2 の遊離と IFN- γ 産生を誘導した Con A 誘導急性炎症ラットモデルを用い、経口投与による有効性及び JAK1 を介した有効性を検討した。IL-2 遊離は JAK 非依存的であることから、JAK1 阻害剤投与により IFN- γ 産生が抑制される。経口投与時の T_{max} を考慮し、Con A 静脈内投与 30 分前にウパダシチニブ (0.1、0.3、1.0、3 及び 10 mg/kg) を経口投与し、4 時間後に血漿中 IFN- γ 及び IL-2 濃度を評価した。ウパダシチニブの経口投与により、IFN- γ 産生の用量依存的な抑制作用がみられ、50% 有効用量 (ED₅₀) 及び 80% 有効用量 (ED₈₀) は、それぞれ 0.4 mg/kg 及び 5.8 mg/kg であった (図 A)。一方、IL-2 遊離に対してほとんど抑制作用はみられなかった (図 B)。

ラットにおける Con A 誘発 IFN- γ 産生に対するウパダシチニブの効果

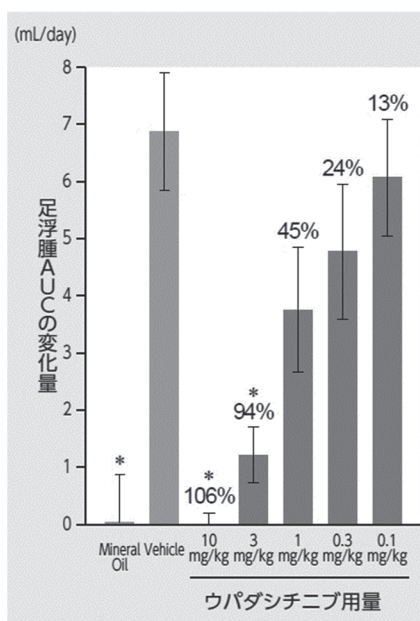


* : P<0.05 (Dunnett の多重比較検定)

AIA ラットモデル

非臨床関節リウマチモデルとして確立された AIA ラットモデルを用い、中等度の炎症症状を示す疾患状態に対するウパダシチニブの有効性を検討した。雌性 Lewis ラットに 0.1~10 mg/kg のウパダシチニブを 1 日 2 回、10 日間経口投与したとき、用量及び曝露量依存的な足浮腫の抑制作用がみられた。有効用量の検討として、投与後 12 時間の血漿中濃度の累積値 (AUC_{0-12}) の常用対数に足浮腫をプロットし、最大反応に対して 60% の抑制を示す血漿中濃度を検討した結果、 EC_{60} は、全 AUC_{0-12} で 85 ng·hr/mL、非結合型分画の AUC_{0-12} で 34 ng·hr/mL であった。

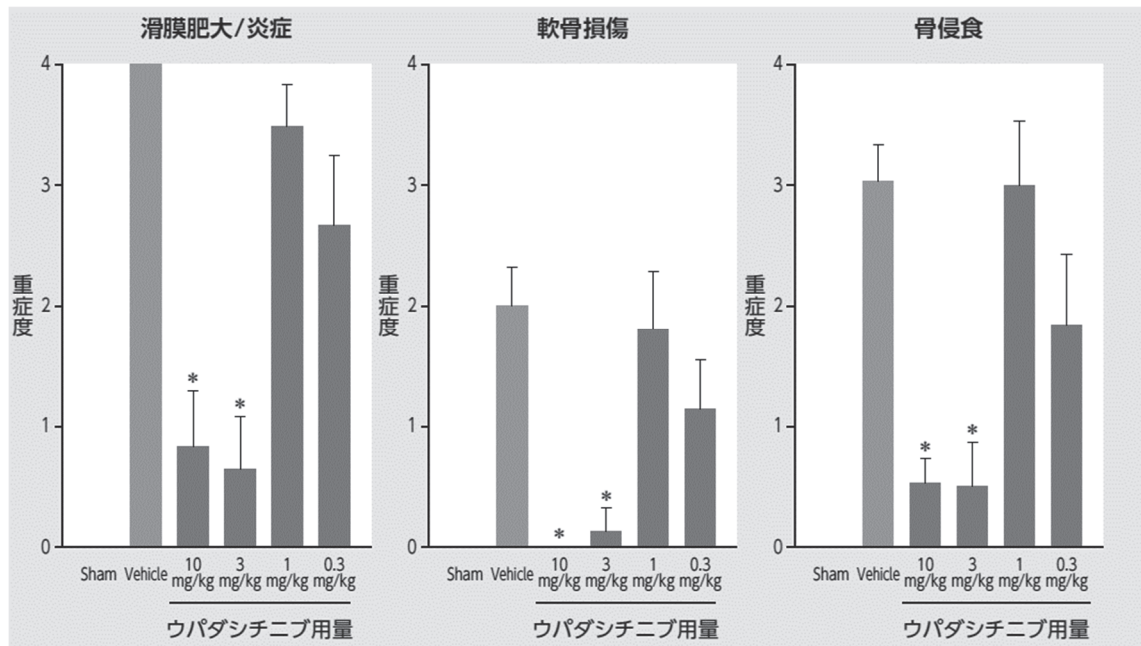
ラット AIA モデルにおける足浮腫に対するウパダシチニブの効果



* : $P < 0.05$ (Dunnett の多重比較検定)

ウパダシチニブの疾患修飾作用を評価するため、ヘマトキシリン-エオシン染色したスライドについてラットの滑膜肥大/炎症、軟骨損傷及び骨侵食の重症度を 0～4 にスコア化し、組織学的検査により左足及び足関節浮腫に対する効果を評価した。ウパダシチニブ 3、10 mg/kg を 1 日 2 回、10 日間経口投与により、全ての項目について関節の形態変化が有意に改善された。

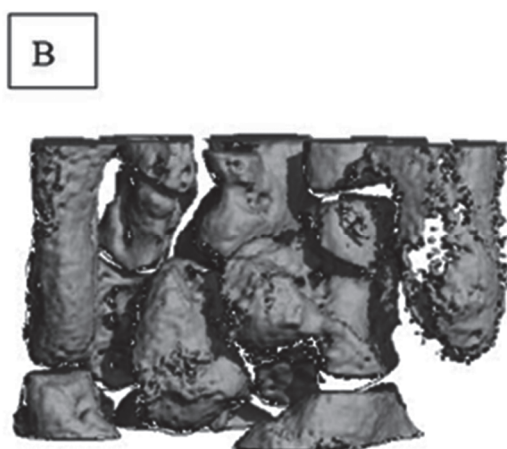
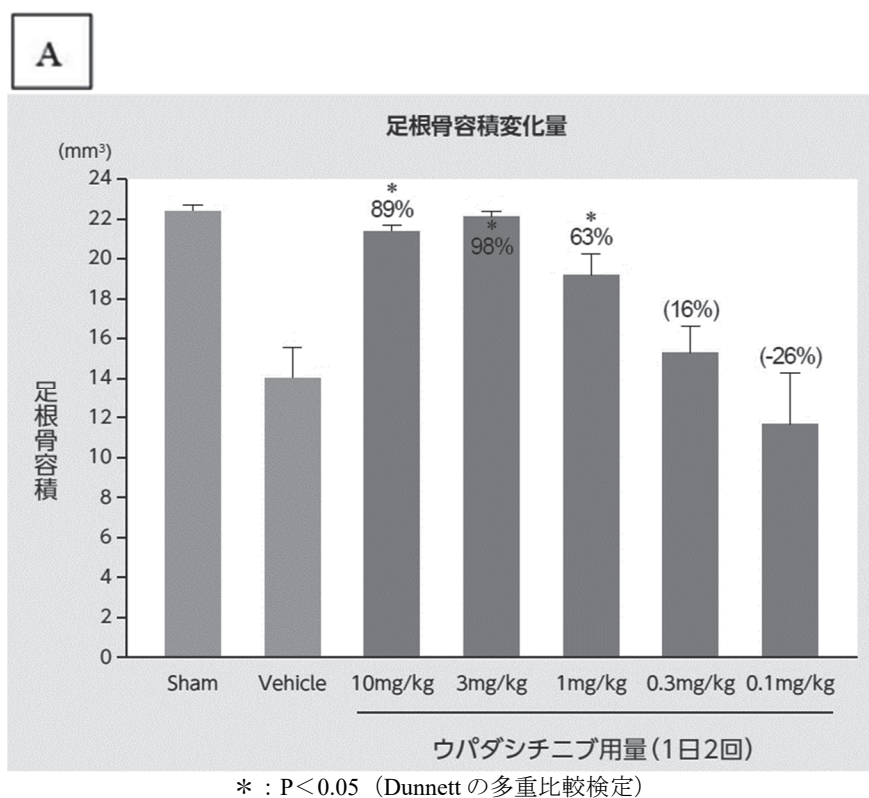
ラット AIA モデルにおける足関節の組織学的検査項目に対するウパダシチニブの効果
滑膜肥大/炎症、軟骨損傷及び骨侵食の重症度スコア



* : P < 0.05 (Dunnett の多重比較検定)

ウパダシチニブの骨の疾患修飾作用を評価するため、試験終了時にラットの足関節をマイクロコンピュータ断層撮影 (μ CT) により評価した。不完全フロイントアジュバント (IFA) 処置群 (非関節炎対照) では、陰性対照と同様の骨容積が維持され、骨侵食の徴候はみられなかった。一方、ウパダシチニブ 3、10 mg/kg を 1 日 2 回、10 日間経口投与により、関節炎対照と比較して骨侵食がそれぞれ 98% 及び 89% 改善された (図 A)。また、 μ CT スキャンで測定した足根骨容積の変化により評価した骨侵食は、ウパダシチニブ 3 mg/kg の 1 日 2 回経口投与により、抑制がみられた (図 B、C) ⁷¹⁾。

ラット AIA モデルにおけるアジュバント誘導関節炎に対するウパダシチニブの作用：
 μ CT 画像を用いた骨侵食に対する治療効果



4) *Ex vivo* 薬理試験⁷⁾

In vivo でのウパダシチニブの曝露量に対する JAK1 及び JAK1/3 阻害作用とその有効性との相関性を検討するため、*ex vivo* 刺激試験のアゴニストとして IL-7 を利用し、血液検体における JAK 阻害効果を検討した。ウパダシチニブを経口投与した雌性 Sprague-Dawley (SD) ラットより得た全血を IL-7 (20 nmol/L) により刺激し、誘導される STAT5 リン酸化をフローサイトメトリーにより測定した。STAT 蛋白質は JAK キナーゼの基質であることから、本試験でのリン酸化の阻害は、JAK 阻害による結果と考えられる。ウパダシチニブは、IL-7 で誘導される STAT5 リン酸化を阻害し、IC₅₀ は約 20 nmol/L であった。

薬力学的作用を検討するため、正常ラットにウパダシチニブを 1 日 2 回、2 週間経口投与し、末梢血の NK 細胞数を評価した結果、2 週間投与後の曝露量 (AUC) は 520 ng・h/mL となり、NK 細胞数は 50% 減少した。

NK 細胞数の変化と非臨床試験における有効性との相関性を明らかにするため、NK 細胞数の変化を AIA ラット疾患モデルにおける有効性及びそのときの曝露量と比較した。ウパダシチニブは、関節リウマチに対する臨床効果が期待される曝露量において、NK 細胞数を約 40~50% 減少させた。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人被験者における単回投与時の血漿中ウパダシチニブ濃度（外国人データ）⁷⁸⁾

外国人健康成人を対象とした第Ⅰ相単回投与試験（M14-678 及び M15-878 試験）において、本剤 7.5～30 mg を空腹時単回経口投与したときの薬物動態パラメータを下表に示す。

本剤 7.5～30 mg を単回投与したときの血漿中薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

薬物動態パラメータ	7.5 mg (N=12)	15 mg (N=40)	30 mg (N=42)
C _{max} (ng/mL)	14.4±7.47	26.3±8.64	58.2±17.5
T _{max} (h) ^a	3.0 (1.5-4.0)	3.0 (1.0-4.0)	2.0 (1.0-4.0)
AUC _∞ (ng·h/mL)	145±51.0	235±59.7	486±115
T _{1/2} (h) ^b	12.3±7.39	8.25±4.72	10.6±6.06

a：中央値（最小値-最大値）

b：調和平均値±疑似標準偏差

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照。

2) 関節リウマチ患者における反復投与時の血漿中ウパダシチニブ濃度⁷⁹⁾

csDMARD で効果不十分であった中等症から重症の日本人活動性関節リウマチ患者を対象とした国内第Ⅱb/Ⅲ相試験（M14-663 試験）において、絶食下本剤 7.5、15 及び 30 mg を 1 日 1 回、csDMARD と併用投与したとき、ウパダシチニブの血漿中曝露量は 7.5～30 mg の用量範囲で用量比例的に増加した。なお、ウパダシチニブの血漿中濃度は投与開始後 4 日以内で定常状態に到達し、蓄積はほとんど認められなかった。

関節リウマチ患者に本剤 7.5～30 mg を反復経口投与したときの定常状態における血漿中薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

薬物動態パラメータ	7.5 mg (N=6)	15 mg (N=13)	30 mg (N=10)
C _{max} (ng/mL)	31.9±4.12	61.0±19.5	111±46.9
T _{max} (h) ^a	2.0 (1.0-4.0)	2.0 (1.5-6.0)	2.0 (1.0-4.0)
AUC _τ (ng·h/mL) ^b	272±59.3	520±215	900±290
C _{min} (ng/mL)	1.87±0.34	4.64±2.75	7.47±4.61

a：中央値（最小値-最大値）

b：投与間隔（τ）：24 時間

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照。

3) 徐放錠及び速放カプセルの血漿中ウパダシチニブ濃度（外国人データ）⁸⁰⁾

健康成人被験者を対象とした第Ⅰ相非盲検クロスオーバー試験（M14-680 試験）において、絶食下第Ⅲ相試験で使用したウパダシチニブ徐放錠（15 mg、30 mg）及び第Ⅱ相試験で使用した速放カプセル*（6 mg×2、12 mg×2）を単回投与し、さらに徐放錠（15 mg 及び 30 mg を 1 日 1 回）及び速放カプセル（6 mg 及び 12 mg を 1 日 2 回）を 7 日間反復投与したときの薬物動態及びバイオアベイラビリティを評価した。

徐放錠の単回投与後、ウパダシチニブの T_{max} は絶食下で 2～3 時間であった。また徐放錠 1 日 1 回反復投与により、血漿中濃度は投与 4 日目までに定常状態に到達し、血漿中ウパダシチニブの蓄積は認められなかった。徐放錠 15 mg 及び 30 mg を 1 日 1 回反復投与したときの AUC₀₋₂₄、C_{max} 及び C_{min} は、速放カプセル剤をそれぞれ 6 mg 及び 12 mg を 1 日 2 回反復投与したときと同程度であった。絶食下徐放錠 15 mg 及び 30 mg の単回投与後の C_{max} は、速放カプセル剤 12 mg 及び 24 mg と比較して 63%低かった。

*：本邦で承認されている本剤の剤型及び規格は 7.5 mg、15 mg、30 mg 及び 45 mg 徐放錠である。

徐放錠及び速放カプセルを単回経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

薬物動態パラメータ	速放カプセル 12 mg (N=11)	徐放錠 15 mg (N=1)	速放カプセル 24 mg (N=12)	徐放錠 30 mg (N=12)
C _{max} (ng/mL)	64.6±10.3	26.0±9.65	176±65.6	63.7±21.1
T _{max} (h) ^a	1.0 (0.5-1.5)	3.0 (1.0-4.0)	0.5 (0.5-1.5)	2.0 (1.5-4.0)
T _{1/2} (h) ^b	9.23±11.0	12.5±11.2	9.86±5.16	10.8±7.25
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	234±34.6	242±63.6	524±133	491±133

a：中央値（最小値-最大値）

b：調和平均値±疑似標準偏差

徐放錠（1日1回）及び速放カプセル（1日2回）を反復経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

薬物動態パラメータ	速放カプセル 6 mg (N=11)	徐放錠 15 mg (N=12)	速放カプセル 12 mg (N=11)	徐放錠 30 mg (N=11)
C _{max} (ng/mL)	33.9±8.76	31.9±11.2	73.9±14.2	68.2±20.5
T _{max} (h) ^a	1.0 (0.5-14.0)	2.5 (1.5-4.0)	1.0 (0.5-1.5)	3.0 (2.0-4.0)
T _{1/2} (h) ^b	14.7±11.6	10.4±7.49	7.26±4.38	14.4±9.27
AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	288±63.5	279±71.4	534±97.8	525±123
C _{min} (ng/mL)	2.71±0.627	3.05±1.13	3.84±2.22	3.79±1.63

a：中央値（最小値-最大値）

b：調和平均値±疑似標準偏差

徐放錠の速放カプセルに対するバイオアベイラビリティの比較

投与方法	徐放錠 vs 速放カプセル	薬物動態 パラメータ	相対的バイオアベイラビリティ	
			最小二乗平均	90%CI
単回	15 mg vs 12 mg	C _{max}	0.373	0.312, 0.446
		AUC _t	0.939	0.869, 1.013
		AUC _{0-∞}	0.992	0.909, 1.082
反復	15 mg QD vs 6 mg BID	C _{max}	0.909	0.736, 1.122
		AUC ₀₋₂₄	0.939	0.837, 1.053
		C _{min}	1.090	0.852, 1.395

QD：1日1回、BID：1日2回

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

4) 乾癬性関節炎患者における反復投与時の血漿中ウパダシニブ濃度⁸¹⁾

健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験、関節リウマチ患者を対象とした第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験のデータから過去に得られた母集団薬物動態パラメータを事前情報として用いて、乾癬性関節炎患者を対象とした第Ⅲ相試験（M15-572及びM15-554試験）で得られたデータから、母集団薬物動態解析によって乾癬性関節炎患者における薬物動態パラメータを推定した。その結果、乾癬性関節炎患者のデータで更新した最終モデルから得られた母集団薬物動態モデルパラメータは、過去に健康被験者及び関節リウマチ患者で構築したモデルパラメータと同様であり、ウパダシニブを投与後の血漿中曝露量のモデル推定値は乾癬性関節炎患者と関節リウマチ患者で同程度であった。

乾癬性関節炎患者及び関節リウマチ患者におけるウパダシチニブの血漿中曝露量のモデル推定値

モデル	用法及び用量	C _{avg} (ng/mL) ^a	C _{max} (ng/mL) ^a	C _{min} (ng/mL) ^a
乾癬性関節炎	15 mg QD	15.2 (9.59, 28.7)	37.6 (27.1, 49.3)	4.24 (1.50, 19.3)
	30 mg QD	28.9 (19.1, 54.9)	74.0 (55.6, 97.8)	8.06 (2.97, 34.5)
関節リウマチ	15 mg QD	14.9 (9.75, 29.2)	41.1 (29.8, 53.0)	3.73 (1.51, 18.1)
	30 mg QD	29.5 (19.4, 55.5)	81.9 (61.4, 109)	7.52 (2.92, 31.6)

a：中央値（95%CI）

QD：1日1回、C_{avg}：投与間隔中の平均血漿中濃度

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

母集団薬物動態解析から推定された、日本人乾癬性関節炎患者に本剤を1日1回15mg反復経口投与したときの定常状態におけるウパダシチニブの血漿中曝露量（中央値 [90%CI]）は、C_{max} 42.4 [28.5, 52.3] ng/mL、AUC_τ 365 [259, 542] ng・h/mLであった。

5) 強直性脊椎炎患者及びX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者における反復投与時の血漿中ウパダシチニブ濃度^{82)、83)}

健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験、関節リウマチ患者を対象とした第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験のデータから過去に得られた母集団薬物動態パラメータを事前情報として用いて、強直性脊椎炎患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（M16-098 試験）で得られたデータから、母集団薬物動態解析によって強直性脊椎炎患者における薬物動態パラメータを推定した。また、強直性脊椎炎患者における薬物動態パラメータを事前情報として用いて、bDMARDで効果不十分又は不耐容であった活動性強直性脊椎炎患者及びNSAIDsで効果不十分又は不耐容であった活動性のX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者を対象とした第Ⅲ相試験（M19-944 試験）で得られたデータから、母集団薬物動態解析によってX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者における薬物動態パラメータを推定した。その結果、強直性脊椎炎患者及びX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者における血漿中曝露量のモデル推定値は、関節リウマチの承認申請時に提出した関節リウマチ患者におけるモデル推定値と類似していることが示された。

強直性脊椎炎患者、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者及び関節リウマチ患者における
定常状態でのウパダシチニブの血漿中曝露量（モデル推定値）

モデル	用法及び用量	C _{avg} (ng/mL) ^a	C _{trough} (ng/mL) ^a	C _{max} (ng/mL) ^a
強直性脊椎炎	15 mg QD	14.5 (9.78-25.9)	3.50 (1.20-19.9)	39.6 (28.7-50.3)
X線基準を満たさない 体軸性脊椎関節炎	15 mg QD	14.8 (10.5-25.5)	4.58 (1.51-18.8)	37.3 (26.6-51.0)
関節リウマチ	15 mg QD	15.1 (8.96-32.7)	3.82 (1.28-21.3)	41.1 (28.2-56.0)

a：中央値（5パーセンタイル値-95パーセンタイル値）

QD：1日1回、C_{avg}：投与間隔中の平均血漿中濃度、C_{trough}：投与間隔の終点における濃度

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

母集団薬物動態解析から推定された、日本人強直性脊椎炎患者に本剤を1日1回15mg反復経口投与したときの定常状態におけるウパダシチニブの血漿中曝露量（中央値 [90%CI]）は、C_{max} 40.0 [34.8, 53.4] ng/mL、AUC_τ 416 [337, 494] ng・h/mLであった。

X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者における薬物動態は強直性脊椎炎患者と類似しており、強直性脊椎炎患者を含む第Ⅲ相臨床試験のデータを用いた母集団薬物動態解析から推定された、日本人患者に本剤を1日1回15mg反復経口投与したときの定常状態におけるウパダシチニブの血漿中曝露量（中央値 [90%信頼区間]）は、C_{max} 42.0 [30.3, 51.0] ng/mL、AUC_τ 443 [359, 608] ng・h/mLであった。

6) 巨細胞性動脈炎患者における反復投与時の血漿中ウパダシチニブ濃度¹¹⁷⁾

健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験、関節リウマチ患者を対象とした第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験のデータから過去に得られた母集団薬物動態パラメータを事前情報として用いて、巨細胞性動脈炎患者を対象とした第Ⅲ相試験（M16-852 試験）で得られたデータから、母集団薬物動態解析によって巨細胞性動脈炎患者における薬物動態パラメータを推定した。その結果、ウパダシチニブを投与後の血漿中曝露量のモデル推定値は関節リウマチ患者と巨細胞性動脈炎患者で同程度であった。

巨細胞性動脈炎患者及び関節リウマチ患者における定常状態でのウパダシチニブの血漿中曝露量（モデル推定値）

モデル	用法及び用量	C _{avg} (ng/mL) ^a	C _{max} (ng/mL) ^a	C _{min} (ng/mL) ^a
巨細胞性動脈炎	7.5 mg QD	7.85 (5.54-11.7)	22.8 (16.5-30.3)	1.88 (0.909-4.85)
	15 mg QD	15.7 (10.9-25.5)	45.3 (36.2-56.8)	3.87 (1.56-10.6)
関節リウマチ	15 mg QD	15.1 (9.0-32.7)	41.1 (28.2-56.0)	3.82 (1.28-21.3)

a：中央値（5パーセンタイル値-95パーセンタイル値）

QD：1日1回

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

母集団薬物動態解析から推定された、日本人巨細胞性動脈炎患者に本剤を1日1回15mg反復経口投与したときの定常状態におけるウパダシチニブの血漿中曝露量（中央値 [90%CI]）は、C_{max} 55.8 [44.6, 60.4] ng/mL、AUC_τ 481 [354, 617] ng・h/mLであった。

7) アトピー性皮膚炎患者における反復投与時の血漿中ウパダシチニブ濃度⁸⁴⁾

健康被験者及び関節リウマチ患者を対象とした第Ⅰ相試験、関節リウマチ患者を対象とした第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験のデータから過去に得られた母集団薬物動態パラメータを事前情報として用いて、アトピー性皮膚炎患者を対象とした第Ⅱb相試験（M16-048試験）及び第Ⅲ相試験（M16-045試験、M16-047試験、M17-377試験及びM18-891試験*）で得られたデータから、母集団薬物動態解析によってアトピー性皮膚炎患者における薬物動態パラメータを推定した。その結果、ウパダシチニブを投与後の血漿中曝露量のモデル推定値は関節リウマチ患者とアトピー性皮膚炎患者で同程度であった。また、ウパダシチニブの血漿中曝露量は、いずれの投与量においても、成人と青少年患者で類似していた。

*：M18-891試験はM16-045試験と同様のデザインの海外第Ⅲ相試験。

アトピー性皮膚炎患者及び関節リウマチ患者における定常状態でのウパダシチニブの血漿中曝露量（モデル推定値）

モデル	用法及び用量	C _{avg} (ng/mL) ^a	C _{max} (ng/mL) ^a	C _{min} (ng/mL) ^a
アトピー性皮膚炎	15 mg QD	14.7 (9.55, 28.2)	35.5 (25.6, 43.7)	3.76 (1.57, 23.5)
	30 mg QD	29.0 (19.6, 53.4)	71.5 (55.0, 87.8)	7.46 (3.13, 43.4)
関節リウマチ	15 mg QD	15.1 (9.0, 32.7)	41.1 (28.2, 56.0)	3.82 (1.28, 21.3)
	30 mg QD	30.0 (18.1, 63.8)	82.0 (57.7, 117)	7.74 (2.49, 40.5)

a：中央値（90%CI）

QD：1日1回

成人及び青少年アトピー性皮膚炎患者におけるウパダシチニブの血漿中曝露量（モデル推定値）

用法及び用量	対象	C _{avg} (ng/mL) ^a	C _{max} (ng/mL) ^a	C _{min} (ng/mL) ^a
15 mg QD	青少年	14.7 (9.63, 22.3)	37.7 (27.3, 43.6)	3.52 (1.62, 13.7)
15 mg QD	成人	14.6 (9.54, 29.2)	35.3 (25.5, 44.0)	3.90 (1.56, 23.9)
30 mg QD	青少年	29.2 (20.1, 53.5)	73.4 (56.0, 81.9)	7.85 (3.61, 40.4)
30 mg QD	成人	29.0 (19.6, 52.8)	70.8 (54.4, 88.7)	7.38 (3.09, 43.5)

a：中央値（90%CI）

QD：1日1回

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

母集団薬物動態解析から推定された日本人アトピー性皮膚炎患者に本剤を1日1回15mg又は30mg反復経口投与したときの定常状態におけるウパダシチニブの血漿中曝露量（中央値〔90%CI〕）は、15mg投与時で C_{max} 34.8 [24.9, 43.4] ng/mL、 AUC_{τ} 370 [231, 535] ng・h/mL、30mg投与時で C_{max} 72.6 [57.6, 85.2] ng/mL、 AUC_{τ} 643 [422, 1130] ng・h/mL であった。

8) 潰瘍性大腸炎患者における反復投与時の血漿中ウパダシチニブ濃度⁸⁵⁾

健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験、関節リウマチ患者を対象とした第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験のデータから過去に得られた母集団薬物動態パラメータを事前情報として用いて、第Ⅱb及びⅢ相導入療法試験（M14-234試験SS1、SS2及びM14-675試験）で得られたデータから、母集団薬物動態解析によって潰瘍性大腸炎患者における薬物動態パラメータを推定した。その結果、潰瘍性大腸炎患者におけるウパダシチニブの薬物動態は他の患者集団（関節リウマチ、アトピー性皮膚炎及びクローン病）と概ね類似していた。

潰瘍性大腸炎患者における定常状態でのウパダシチニブの血漿中曝露量（モデル推定値）
（第Ⅱb及びⅢ相導入療法試験）

用法及び用量	例数	C_{avg} (ng/mL) ^a	C_{max} (ng/mL) ^a	C_{min} (ng/mL) ^a
7.5 mg QD	47	6.69 (4.76, 14.8)	20.2 (15.3, 32.8)	1.06 (0.367, 5.18)
15 mg QD	46	14.3 (9.02, 26.2)	41.3 (26.3, 57.2)	2.63 (0.722, 7.75)
30 mg QD	114	27.2 (18.0, 47.6)	78.5 (57.3, 121)	4.94 (1.42, 14.2)
45 mg QD	771	41.4 (26.3, 70.1)	121 (86.2, 182)	7.08 (2.07, 22.5)

a：中央値（5パーセンタイル値、95パーセンタイル値）

QD：1日1回

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

日本人潰瘍性大腸炎患者に本剤を1日1回15mg、30mg又は45mgを反復経口投与したときの定常状態におけるウパダシチニブの血漿中曝露量（中央値〔90%信頼区間〕）は、15mg投与時で C_{max} 46.1 [37.8, 55.3] ng/mL、 AUC_{τ} 358 [302, 535] ng・h/mL、30mg投与時で C_{max} 92.6 [71.9, 143] ng/mL、 AUC_{τ} 737 [451, 1260] ng・h/mL、45mg投与時で C_{max} 133 [99.1, 185] ng/mL、 AUC_{τ} 1114 [761, 1663] ng・h/mL であった。

9) クローン病患者における反復投与時の血漿中ウパダシチニブ濃度⁸⁶⁾

健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験、関節リウマチ患者、アトピー性皮膚炎患者、潰瘍性大腸炎患者、クローン病患者（PhaseⅡ：M13-740試験）から得られたデータを用いて先に構築した母集団薬物動態解析モデルを出発モデルとして、第Ⅲ相導入療法試験（M14-431試験及びM14-443試験）で得られたデータから、母集団薬物動態解析によってクローン病における薬物動態パラメータを推定した。また、クローン病患者における導入療法期間と維持療法期間のウパダシチニブ薬物動態の類似性を検討するために、最終モデルを構築した際に用いた薬物動態データセットに第Ⅲ相維持療法試験（M14-430試験）から得られたデータを加えたデータセットを作成し、最終モデルの全てのモデルパラメータを固定して、解析を再実行した。

その結果、クローン病患者におけるウパダシチニブの薬物動態は他の患者集団（関節リウマチ、アトピー性皮膚炎及び潰瘍性大腸炎）と概ね類似していた。また、導入療法期と維持療法期においてもウパダシチニブの薬物動態は類似していた。

クローン病患者における定常状態でのウパダシチニブの薬物動態（モデル推定値）
（第Ⅲ相導入及び維持療法試験）

	用法及び用量	例数	C_{avg} (ng/mL) ^a	C_{max} (ng/mL) ^a	C_{trough} (ng/mL) ^a
導入療法期	45 mg QD	790	38.8 (24.2, 67.5)	115 (77.3, 212)	7.42 (1.87, 27.9)
維持療法期	15 mg QD	220	13.6 (8.41, 23.3)	41.5 (28.2, 64.3)	2.81 (0.825, 8.66)
	30 mg QD	229	26.1 (16.2, 44.6)	83.3 (54.9, 116)	4.82 (1.13, 14.9)

a：中央値（5%、95%信頼区間）

QD：1日1回、 C_{avg} ：投与間隔中の平均血漿中濃度、 C_{trough} ：投与間隔の終点における濃度

母集団薬物動態解析から推定された、日本人クローン病患者に本剤を 1 日 1 回 15mg、30mg 又は 45mg 反復経口投与したときの定常状態におけるウパダシチニブの血漿中曝露量（中央値 [90%信頼区間]）は、15mg 投与時で C_{max} 53.4 [38.7, 81.0] ng/mL、 AUC_{τ} 369 [264, 592] ng・h/mL、30mg 投与時で C_{max} 79.1 [51.7, 115] ng/mL、 AUC_{τ} 618 [274, 872] ng・h/mL、45mg 投与時で C_{max} 113 [90.4, 253] ng/mL、 AUC_{τ} 940 [597, 2318] ng・h/mL であった。

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響（外国人データ）^{87)、88)}

健康成人被験者 42 例を対象とした海外第 I 相無作為化クロスオーバー試験（M15-878 試験）において、絶食下及び高脂肪食摂取後に本剤 30 mg を単回投与したとき、高脂肪食によるウパダシチニブの AUC の増加は 29%、 C_{max} の上昇は 39% であり、食事はウパダシチニブ曝露量に临床上問題となる影響を及ぼさなかった。第 III 相試験においては、ウパダシチニブは特に食事は考慮せずに投与された。

高脂肪食及び絶食下本剤投与におけるバイオアベイラビリティの比較

薬物動態パラメータ	高脂肪食 ^{注)}	絶食下 ^{注)}	相対的バイオアベイラビリティ	
			点推定値	90%CI
C_{max} (ng/mL)	77.2	55.6	1.389	1.280, 1.508
AUC_{τ} (ng・h/mL)	603	462	1.305	1.239, 1.374
$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	612	474	1.293	1.230, 1.358

注) 中央値

健康成人被験者 66 例を対象とした海外第 I 相非盲検無作為化クロスオーバー試験（M19-376 試験）において、絶食及び高脂肪/高カロリー食後条件下に第 III 相試験で用いた 45 mg 市販用製剤を単回投与したとき、絶食条件下と比較して高脂肪/高カロリー食後条件下では $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} がそれぞれ 26% 及び 60% 増加した（外国人データ）⁸⁸⁾。

高脂肪/高カロリー食後及び絶食下本剤投与におけるバイオアベイラビリティの比較

薬物動態パラメータ	高脂肪/高カロリー食後 ^{注)}	絶食下 ^{注)}	相対的バイオアベイラビリティ	
			点推定値	90%CI
C_{max} (ng/mL)	137	85.7	1.596	1.511, 1.685
AUC_{τ} (ng・h/mL)	886	697	1.272	1.225, 1.321
$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	898	714	1.258	1.212, 1.307

注) 中央値

2) 薬物相互作用（外国人データ）

併用薬が本剤の薬物動態に及ぼす影響

In vitro 試験の結果、ウパダシチニブは CYP3A4 により代謝され、CYP2D6 の寄与もわずかに認められた。健康成人被験者に強い CYP3A 阻害薬であるケトコナゾール（400 mg 1 日 1 回）を 6 日間投与し、投与 4 日目にウパダシチニブ速放カプセル*を併用投与したとき、ウパダシチニブの C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 70% 及び 75% 増加した（M13-401 試験）。また、強い CYP3A 誘導薬であるリファンピシン（600 mg 1 日 1 回）を 9 日間投与し、投与 1 日目及び投与 8 日目にウパダシチニブ速放カプセル*を投与したとき、ウパダシチニブの C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 50% 及び 60% 減少した（M13-540 試験）^{89)、90)}。

*：本邦で承認されている本剤の剤型及び規格は 7.5 mg、15 mg、30 mg 及び 45 mg 徐放錠である。

併用薬が本剤の薬物動態に及ぼす影響

併用薬／用法用量		本剤用量	例数	本剤の薬物動態パラメータ比 併用/非併用時 (90%CI)	
				C _{max}	AUC _{0-∞}
ケトコナゾール ^{注1)} ⁸¹⁾ (強い CYP3A 阻害剤)	400 mg 1 日 1 回 6 日間	3 mg 単回 ^{注2)}	11	1.70 (1.55, 1.89)	1.75 (1.62, 1.88)
リファンピシン ⁸¹⁾ (強い CYP3A 誘導剤)	600 mg 1 日 1 回 9 日間	12 mg 単回 ^{注2)}	12	0.49 (0.44, 0.55)	0.39 (0.37, 0.42)
メトトレキサート ⁸²⁾	10～25 mg/週 少なくとも 4 週間	6, 12, 24 mg 1 日 2 回 26 日間 ^{注2)}	10	0.97 (0.86, 1.09)	0.99 (0.93, 1.06)
リファンピシン ⁸¹⁾ (OATP1B 阻害)	600 mg 単回	12 mg 単回 ^{注2)}	12	1.14 (1.02, 1.28)	1.07 (1.01, 1.14)

注 1)：ケトコナゾール経口剤は本邦未承認の剤型である。

注 2)：ウパダシチニブ速放性製剤

母集団薬物動態解析の結果、MTX、OATP1B 阻害薬及び pH 調整剤（制酸剤、プロトンポンプ阻害薬など）は、ウパダシチニブの血漿中曝露量に影響を及ぼさず、また CYP2D6 表現型は、ウパダシチニブの薬物動態に影響を及ぼさなかったことから、CYP2D6 の阻害薬はウパダシチニブの曝露量に対して影響を及ぼさないことが示唆された^{91)、92)}。

本剤が併用薬の薬物動態に及ぼす影響

健康成人を対象とした第 I 相試験において、種々の CYP 酵素（ミダゾラム、カフェイン、デキストロメトルファン、オメプラゾール、ワルファリン：M19-139 試験）、経口避妊薬（エチニルエストラジオール/レボノルゲストレル：M14-625 試験）、スタチン系薬剤（ロスバスタチン、アトルバスタチン：M13-541 試験）及びブプロピオン（M17-221 試験）の薬物動態に及ぼすウパダシチニブ徐放錠 30 mg 又は 45 mg（1 日 1 回）反復投与の影響を評価した。ミダゾラム単回投与とウパダシチニブ 45 mg を併用投与したとき、ミダゾラムの C_{max} 及び AUC は、ミダゾラム単剤投与と比較してそれぞれ 25%及び 24%低下した。デキストロメトルファンの C_{max} 及び AUC は、それぞれ 30%及び 35%上昇した。同様に、ウパダシチニブ 30 mg を併用投与したとき、ロスバスタチンの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 23%及び 33%低下し、アトルバスタチンはそれぞれ 12%及び 23%低下した^{90)、93)、94)、95)、96)、97)、98)}。

注意：本邦で承認されている本剤の剤型及び規格は 7.5 mg、15 mg、30 mg 及び 45 mg 徐放錠である。

本剤が併用薬の薬物動態に及ぼす影響

併用薬／用法用量		本剤用量	例数	併用薬の薬物動態パラメータ比 本剤併用/非併用時 (90%信頼区間)	
				C _{max}	AUC _{0-∞}
ミダゾラム ^{93)、97)} (CYP3A 基質)	5 mg 単回	45 mg 1 日 1 回 10 日間	19	0.75 (0.69-0.83)	0.76 (0.69-0.83)
ロスバスタチン ⁹⁴⁾ (OATP1B 基質)	5 mg 単回	30 mg 1 日 1 回 10 日間	12	0.77 (0.63-0.94)	0.67 (0.56-0.82)
アトルバスタチン ⁹⁴⁾ (OATP1B 基質)	10 mg 単回		24	0.88 (0.79-0.97)	0.77 (0.70-0.85)
エチニルエストラジオール ⁹⁵⁾ (経口避妊薬)	0.03 mg 単回	30 mg 1 日 1 回 14 日間	22	0.96 (0.89-1.02)	1.11 (1.04-1.19)
レボノルゲストレル ⁹⁵⁾ (経口避妊薬)	0.15 mg 単回			0.96 (0.87-1.06)	0.96 (0.85-1.07)
メトトレキサート ⁹⁰⁾	10～25 mg/週 少なくとも 4 週間	6, 12, 24 mg 1 日 2 回 26 日間 ^{注2)}	10	1.03 (0.86-1.23)	1.14 (0.91-1.43)

カフェイン ^{93)、97)} (CYP1A2 基質)	200 mg 単回	45 mg 1 日 1 回 11 日間	18	1.05 (0.97-1.14)	1.04 (0.95-1.13)
ブプロピオン ^{注1) 96)、98)} (CYP2B6 基質)	150 mg 単回	30 mg 1 日 1 回 11 日間	22	0.87 (0.79-0.96)	0.92 (0.87-0.98)
デキストロメトルフアン ^{93)、97)} (CYP2D6 基質)	30 mg 単回	45 mg 1 日 1 回 11 日間	19	1.30 (1.13-1.50)	1.35 (1.18-1.54)
オメプラゾール ^{93)、97)} (CYP2C19 基質)	40 mg 単回		18	0.78 (0.58-1.05)	0.98 (0.85-1.13)
S ワルファリン ^{93)、97)} (CYP2C9 基質)	10 mg 単回		18	1.18 (1.05-1.33)	1.12 (1.05-1.20)

注 1)：本邦未承認

注 2)：ウパダシチニブ速放性製剤

注意：本邦で承認されている本剤の用法及び用量については「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

2. 薬物速度論的パラメータ^{91)、92)}

(1) 解析方法

第Ⅰ相単回及び反復投与後の薬物動態はノンコンパートメント法により算出した。

健康成人被験者を対象とした第Ⅰ相及び関節リウマチ患者を対象とした第Ⅱ相における母集団薬物動態では、1 次吸収過程、吸収ラグ時間及び線形消失過程を含む 2-コンパートメントモデルにより解析した。第Ⅰ相から第Ⅲ相試験を通しての母集団薬物動態では、速放性製剤には 1 次吸収、徐放性製剤にはラグ時間を有する 0 次及び 1 次混合吸収並びに線形消失過程を含む 2-コンパートメントモデルにより解析した。

(2) 吸収速度定数

母集団薬物動態解析による本剤の吸収速度定数 (1/h)：0.0523 (95%信頼区間：0.0460、0.0590)

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

日本人健康成人被験者 8 例にウパダシチニブ 18 mg (速放カプセル) を反復経口投与したときの見かけのクリアランスは 35.2±5.38 L/h であった。

母集団薬物動態解析により、体重 74 kg の典型的な関節リウマチ患者にウパダシチニブ徐放錠を投与したときの定常状態におけるウパダシチニブの見かけのクリアランスは 40.5 L/h と推定された。

(5) 分布容積 (外国人データ)

母集団薬物動態解析により、体重 74 kg の典型的な関節リウマチ患者にウパダシチニブ徐放錠を投与したときの定常状態におけるウパダシチニブの見かけの分布容積は、294 L と推定された。

(6) その他

特になし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析^{91)、92)}

(1) 解析方法

関節リウマチ患者におけるウパダシチニブの薬物動態は、第Ⅰ相試験 4 試験 (M13-401 試験、M13-543 試験、M13-845 試験及び M14-680 試験)、関節リウマチ患者を対象にした第Ⅱ相試験 2 試験 (M13-537 試験及び M13-550 試験)、関節リウマチ患者を対象にした第Ⅲ相試験 5 試験 (M13-542 試験、M13-549 試験、M15-555 試験、M14-465 試験及び M13-545 試験)、及び日本人関節リウマチ患者を対象にした国内第Ⅱb/Ⅲ相試験 (M14-663 試験) のデータを用いて母集団薬物動

態解析を実施した。速放性製剤には1次吸収、徐放性製剤にはラグ時間を有する0次及び1次混合吸収並びに線形消失過程を含む2-コンパートメントモデルにより解析した。

乾癬性関節炎患者におけるウパダシチニブの徐放性製剤の薬物動態は、乾癬性関節炎患者を対象とした第Ⅲ相試験2試験（M15-554試験及びM15-572試験）のデータを用いて、ラグ時間を有する0次及び1次混合吸収並びに線形消失過程を含む2-コンパートメントモデルにより解析した。

X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者におけるウパダシチニブの徐放製剤の薬物動態は、活動性強直性脊椎炎患者及びX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者を対象とした第Ⅲ相試験（M19-944試験）のデータを用いて、ラグ時間を有する0次及び1次混合吸収並びに線形消失過程を含む2-コンパートメントモデルにより解析した。

強直性脊椎炎患者におけるウパダシチニブの徐放製剤の薬物動態は、強直性脊椎炎被験者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（M16-098試験）のデータを用いて、ラグ時間を有する0次及び1次混合吸収並びに線形消失過程を含む2-コンパートメントモデルにより解析した。

成人及び青少年のアトピー性皮膚炎患者におけるウパダシチニブの徐放製剤の薬物動態は、アトピー性皮膚炎患者を対象とした第Ⅱb相試験及び第Ⅲ相試験4試験（M16-048試験、M16-045試験、M16-047試験、M17-377試験及びM18-891試験）のデータを用いて、ラグ時間を有する0次及び1次混合吸収並びに線形消失過程を含む2-コンパートメントモデルにより解析した。

潰瘍性大腸炎におけるウパダシチニブの徐放製剤の薬物動態は、潰瘍性大腸炎患者を対象とした第Ⅱb及びⅢ相導入療法試験2試験（M14-234試験SS1、SS2及びM14-675試験）のデータを用いて、ラグタイムを有する0次及び1次混合吸収並びに線形消失過程を含む2-コンパートメントモデルにより解析した。

クローン病患者におけるウパダシチニブの徐放製剤の薬物動態は、クローン病患者を対象とした第Ⅲ相導入療法試験2試験（M14-431試験及びM14-443試験）のデータを用いて、ラグタイムを有する0次及び1次混合吸収並びに線形消失過程を含む2-コンパートメントモデルにより解析した。

(2) パラメータ変動要因

年齢、人種及び性別の影響について母集団薬物動態解析を用いて評価した結果、ウパダシチニブの薬物動態に有意な影響を及ぼす共変量は特定されなかった。体重は、統計学的に有意ではあるが臨床的に意味のない共変量であった。

CYP3Aの強い阻害薬及び誘導薬は外因性の変動要因であった。CYP3Aの強い阻害薬によりウパダシチニブのAUCは約75%、 C_{max} は70%増加し、CYP3Aの強い誘導薬によりウパダシチニブの血漿曝露量は約50%減少した。CYP2D6の強い阻害薬、OATP1B阻害薬、MTX、pH調整剤又はスタチン系薬剤は、ウパダシチニブの血漿曝露量に対する影響はみられなかった。

4. 吸収⁹⁹⁾

本剤単回投与後、ウパダシチニブは速やかに吸収され、絶食条件下で徐放錠投与時の T_{max} の中央値は約2時間であった。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考（動物試験）>¹⁰⁰⁾

有色雄 long-Evans ラットに [^{14}C] ウパダシチニブ 5 mg/kg を経口投与したとき、中枢神経系組織及び眼の水晶体では、いずれの測定時点でも測定可能な放射能は検出されなかった。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考（動物試験）>¹⁰⁰⁾

妊娠18日目のSDラットに [^{14}C] ウパダシチニブ 10 mg/kg を経口投与したとき、投与後0.5時間では、胎児の血液中及

び測定したすべての胎児組織中で放射能が検出された。脳及び脊髄を除くすべての胎児組織中の放射能濃度は投与後 4 時間まで測定可能で、投与後 8 時間までに定量下限未満に低下した。母体においても、投与後 0.5～4 時間では大部分の組織で放射能が検出され、胎盤、子宮、羊膜嚢、卵巣及び乳腺では、それぞれ投与後 4、12、24 及び 48 時間まで測定可能なレベルの放射能が検出された。投与後 72 時間までに、放射能は腎臓及び肝臓を除くすべての母体組織から消失した。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考（動物試験）＞⁹⁹⁾

授乳中の SD ラットに [¹⁴C] ウパダシチニブ 10 mg/kg を経口投与したとき、乳汁中放射能濃度は投与後 1 時間で C_{max} (6880 ng-cq/g) に到達した後、2.8 時間の t_{1/2} で経時的に低下した。乳汁中放射能濃度は投与後 24 時間 (38.9 ng-cq/g) まで測定可能であった。乳汁中放射能の AUC_{0-∞} は血漿中放射能に比べて 31 倍高かった。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

＜参考（動物試験）＞¹⁰⁰⁾

有色雄 Long-Evans ラットに [¹⁴C] ウパダシチニブ 5 mg/kg を経口投与したとき、投与後 0.5 時間で大部分の組織において最高濃度となり、最も高い放射能濃度は、肝臓、ブドウ膜及び副腎に認められた。投与後 24 時間までに大部分の組織で放射能はほぼ完全に消失したが、動脈壁、盲腸、ブドウ膜、眼、椎間板、腎臓、大腸、肝臓及び有色皮膚では、測定可能なレベルの放射能が検出された。これらの組織における放射能濃度は、投与後 48 時間から 168 時間を通して持続的に低下した。

(6) 血漿蛋白結合率¹⁰¹⁾

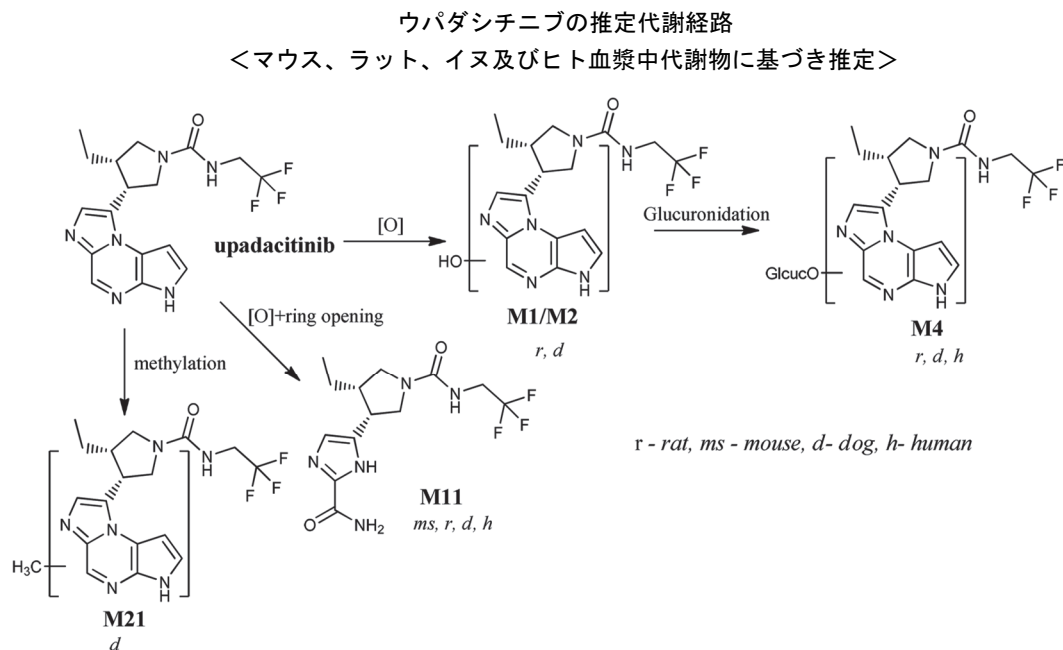
ウパダシチニブのヒト血漿蛋白結合率は 52% であった。ウパダシチニブの血液/血漿濃度比は 1.0 で、血球及び血漿分画への移行は同程度であった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路^{102)、103)}

肝細胞及び市販ヒト組換え薬物代謝酵素を用いた *in vitro* 代謝試験において、ウパダシチニブは CYP3A4 により代謝され、CYP2D6 の寄与もわずかに認められた。放射性標識体を用いたヒト試験から、ウパダシチニブの未変化体は血漿中総放射能の 79% を占めたほか、一酸素付加後のグルクロン酸抱合体が 13% 及び一酸素付加後の開環体が 7.1% 検出された。

ウパダシチニブの推定代謝経路を下図に示す。



(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率（*in vitro*）¹⁰²⁾

組換えヒト CYP 酵素及びフラビン含有モノオキシゲナーゼ（FMO）との *in vitro* インキュベーションによりウパダシチニブの代謝に関与する酵素を検討した結果、ウパダシチニブは主として CYP3A4 によって代謝され、また寄与の程度は小さいものの、CYP2D6 及び CYP3A5 によっても代謝されることが示された。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率（外国人データ）¹⁰³⁾

ウパダシチニブの薬理活性は未変化体に起因し、活性代謝物は認められていない。

7. 排泄（外国人データ）^{80)、103)}

ウパダシチニブ徐放錠の終末相における平均消失半減期は 8～14 時間であった（M14-680 試験）。健康成人男性被験者 4 例を対象とした第 I 相試験（M13-548 試験）において、¹⁴C ウパダシチニブ 30 mg（100 μCi）を単回経口投与したとき、投与後 216 時間以内に投与放射能の 96% が尿（約 43%）及び糞中（53%）に回収された。このうちウパダシチニブ未変化体として投与放射能の 24% が尿中、38% が糞中に、34% は代謝物として尿中及び糞中に排泄された。

8. トランスポーターに関する情報（*in vitro*）⁹⁹⁾

In vitro トランスポーター試験により、ウパダシチニブは排出トランスポーターである P-糖蛋白質（P-gp）及び乳がん抵抗性蛋白（BCRP）の基質であることが示された。排出トランスポーターは、膜透過性及び溶解性が低い薬物の吸収又は体内動態に影響を及ぼす可能性はあるが、ウパダシチニブは高い膜透過性及び溶解性を有する。更に、得られた薬物

動態パラメータより、ウパダシチニブの曝露量は、広範な用量範囲にわたり用量に比例して増加した。したがって、排出トランスポーターP-gp、BCRP、及びそれらの阻害薬は、ウパダシチニブの吸収及び体内動態に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられる。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 肝機能障害患者における血中ウパダシチニブ濃度（外国人データ）^{104)、105)}

軽度（Child-Pugh 分類 A）及び中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害は、ウパダシチニブの曝露量に臨床問題となる影響を及ぼさなかった。軽度肝機能障害、中等度肝機能障害及び肝機能正常成人被験者（各 6 例）を対象とした第 I 相非盲検試験（M13-539 試験）において、絶食下本剤 15 mg を単回経口投与したとき、ウパダシチニブの AUC は肝機能正常被験者と比較して、軽度及び中等度の肝機能障害被験者でそれぞれ 28% 及び 24% 高く、 C_{max} は肝機能正常被験者と比較して、軽度肝機能障害被験者では同程度、中等度肝機能障害被験者では 43% 高かった。重度肝機能障害被験者（Child-Pugh 分類 C）における試験は実施していない。

肝機能正常及び障害被験者に本剤 15 mg 単回経口投与時の血漿中薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

薬物動態パラメータ	正常 (N=6)	軽度障害 (N=6)	中等度障害 (N=5)
C_{max} (ng/mL)	26.6±8.39	27.3±6.98	37.2±8.94
T_{max} (h) ^a	2.5 (1.5-3.0)	2.5 (1.5-3.0)	1.5 (1.5-4.0)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	215±56.1	274±74.5	290±141
$T_{1/2}$ (h) ^b	8.93±4.87	7.99±4.60	4.14±1.46

a：中央値（最小値-最大値）

b：調和平均値±疑似標準偏差

(2) 腎機能障害患者における血中ウパダシチニブ濃度（外国人データ）¹⁰⁶⁾

腎機能障害は、ウパダシチニブの曝露量に臨床問題となる影響を及ぼさなかった。腎機能正常被験者（eGFR：90 mL/min/1.73 m² 以上）並びに軽度（eGFR：60～89 mL/min/1.73 m²）、中等度（eGFR：30～59 mL/min/1.73 m²）及び高度（eGFR：15～29 mL/min/1.73 m²）腎機能障害被験者（各 6 例）を対象とした第 I 相非盲検試験（M13-551 試験）において、絶食下本剤 15 mg を単回経口投与したとき、ウパダシチニブの $AUC_{0-\infty}$ は腎機能正常被験者と比較して、軽度、中等度及び高度の腎機能障害被験者でそれぞれ 18%、33% 及び 44% 高かった。ウパダシチニブの C_{max} は、腎機能正常被験者と腎機能障害被験者で同程度であった。

腎機能正常及び障害被験者に本剤 15 mg 単回経口投与時の血漿中薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

薬物動態パラメータ	正常 (N=6)	軽度障害 (N=6)	中等度障害 (N=5)	高度障害 (N=6)
C_{max} (ng/mL)	31.1±11.8	32.5±10.2	28.2±8.05	33.7±5.96
T_{max} (h) ^a	1.8 (1.0-6.0)	2.5 (1.5-6.0)	1.5 (1.0-6.0)	3.5 (2.0-6.0)
AUC_{∞} (ng·h/mL)	270±77.7	323±90.7	361±86.9	341±63.2
$T_{1/2}$ (h) ^b	11.0±5.51	10.5±7.00	10.4±11.2	8.63±4.43

a：中央値（最小値-最大値）

b：調和平均値±疑似標準偏差

11. その他

特になし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

＜効能共通＞

1.1 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の新たな発現もしくは悪化等や悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

また、本剤投与により重篤な副作用が発現し、致死的な経過をたどった症例が報告されているので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用すること。また、本剤投与後に有害事象が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。[1.2.1、1.2.2、2.2、2.3、8.1、8.2、8.7、8.8、9.1.1－9.1.3、9.8、11.1.1、15.1.1－15.1.17 参照]

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症

肺炎、敗血症、真菌感染症を含む日和見感染症等の致命的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発現に注意すること。[1.1、2.2、8.1、9.1.1、9.1.3、9.8、11.1.1、15.1.1、15.1.3、15.1.5、15.1.7、15.1.9、15.1.11、15.1.13、15.1.15 参照]

1.2.2 結核

肺外結核（泌尿生殖器、リンパ節等）を含む結核が報告されている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部 X 線検査に加え、インターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。ツベルクリン反応検査等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。[1.1、2.3、8.2、9.1.2、11.1.1 参照]

1.3 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。

＜関節リウマチ＞

1.4 本剤の治療を行う前に、少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。[5.1 参照]

＜乾癬性関節炎＞

1.5 本剤の治療を開始する前に、既存の全身治療の適用を十分に勘案すること。[5.2 参照]

＜X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎、巨細胞性動脈炎＞

1.6 本剤の治療を開始する前に、適応疾患の既存治療の適用を十分に勘案すること。[5.3、5.4、5.5 参照]

＜潰瘍性大腸炎＞

1.7 本剤の治療を行う前に、既存治療薬（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、免疫調節薬又は生物製剤）の使用を十分勘案すること。[5.9 参照]

＜クローン病＞

1.8 本剤の治療を行う前に、栄養療法、既存治療薬（ステロイド、免疫調節薬又は生物製剤）の使用を十分勘案すること。[5.10 参照]

（解説）

1.1 本剤は免疫反応に関与する JAK ファミリーを阻害し、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性があることから、感染症のリスクを伴う。国内外で実施された臨床試験において、結核、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の新たな発現もしくは悪化等や悪性腫瘍の発現が報告されている。これらの副作用は致死的な経過をたどることがあるため、緊急時の適切な対応がとれるよう設定した。本剤の国内外臨床試験の最新の

データに基づき、本剤の安全性について評価した結果、非黒色腫皮膚癌については、本剤 30 mg 群で 15 mg 群と比較して発現率が高い傾向にあるとの新たな知見が認められたため、情報提供及び注意喚起するために、改訂した。

- 1.2.1 国内外で実施された臨床試験において、肺炎、敗血症、真菌感染症を含む日和見感染症等の致命的な感染症が報告されていることから、注意喚起のために設定した。
- 1.2.2 国内外で実施された臨床試験においては、スクリーニング時に活動性結核の所見（胸部 X 線検査結果も含む）が認められた患者又は結核に関する除外基準に合致した患者を除外していたが、肺外結核（泌尿生殖器、リンパ節等）を含む結核の発現が認められているため、本剤投与後の発現の可能性が否定できないこと、また本剤投与により結核の既感染者では症状が顕在化及び悪化するおそれがあり、十分なスクリーニング検査を行う必要性について考慮すべきであることから設定した。
- 1.3 各対象疾患治療の経験と本剤について十分な知識を有する医師が使用する必要があることから設定した。
- 1.4 効能又は効果として設定した「既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」に基づき、本剤による治療は、少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬を使用するなど、他の治療を十分検討した後に、その必要性を考慮すべきであることから設定した。
- 1.5 本剤は免疫反応に関与する JAK ファミリーを阻害することから、重篤な感染症等の安全上の懸念を考慮し設定した。なお、乾癬性関節炎の症状は多様であり、画一的な治療アルゴリズムはないが、本剤の臨床試験成績も踏まえ、本剤は生物製剤と同様に MTX を中心とする csDMARD や PDE4 阻害薬等の既存治療で効果不十分な乾癬性関節炎患者に対して使用される薬剤と想定できるため、設定した。なお、本剤の臨床試験（SELECT-PsA1 : M15-572 試験）では csDMARD 及び PDE4 阻害薬で効果不十分又は不耐容であった患者を対象としていた。
- 1.6 本剤での現行の治療情勢を考慮し、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎や巨細胞性動脈炎に対する既承認薬の記載を参考にして設定した。本剤治療を行う前に、既存治療の適用について十分に勘案した上で、本剤での治療の必要性を考慮していただくよう設定した。
- 1.7 本薬と同様の位置付けである既存の生物製剤や他の JAK 阻害剤での注意喚起を参考に、潰瘍性大腸炎患者を対象とした第Ⅲ相試験の対象患者等を踏まえ、設定した。
- 1.7 本薬と同様の位置付けである既存の生物製剤の注意喚起を参考に、クローン病患者を対象とした第Ⅲ相試験の対象患者等を踏まえ、設定した。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 [11.1.8 参照]
- 2.2 重篤な感染症（敗血症等）の患者 [症状が悪化するおそれがある。] [1.1、1.2.1、8.1、9.1.1、9.1.3、9.8、11.1.1、15.1.1、15.1.3、15.1.5、15.1.7、15.1.9、15.1.11、15.1.13、15.1.15 参照]
- 2.3 活動性結核の患者 [症状が悪化するおそれがある。] [1.1、1.2.2、8.2、9.1.2、11.1.1 参照]
- 2.4 重度の肝機能障害を有する患者 [9.3.1、16.6.2 参照]
- 2.5 好中球数が 1000/mm³未満の患者 [8.3、9.1.10、11.1.3 参照]
- 2.6 リンパ球数が 500/mm³未満の患者 [8.3、9.1.11、11.1.3 参照]
- 2.7 ヘモグロビン値が 8 g/dL 未満の患者 [8.3、9.1.12、11.1.3 参照]
- 2.8 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

（解説）

- 2.1 本剤含有の成分（下表）に過敏症の既往歴がある患者においては、本剤の投与により重篤なアレルギー反応を呈する可能性があるため、薬剤を使用する上での一般的な注意事項として設定した。

本剤含有成分

有効成分	ウパダシチニブ水和物
添加剤	結晶セルロース、ヒプロメロース、D-マンニトール、酒石酸、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール 4000、タルク、酸化チタン、黒酸化鉄 ^{※1} 、黄色三二酸化鉄 ^{※2} 、三二酸化鉄 ^{※3}

※1：7.5 mg 錠及び 15 mg 錠のみ含有

※2：7.5 mg 錠及び 45 mg 錠のみ含有

※3：15 mg 錠、30 mg 錠及び 45 mg 錠のみ含有

- 2.2 国内外で実施された臨床試験において、本剤投与による重篤な感染症が報告されている。本剤は免疫反応に関与する JAK ファミリーを阻害するため、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼし、感染症の発現や増悪のおそれがあることから設定した。
- 2.3 国内外で実施された臨床試験においては、スクリーニング時に活動性結核の所見（胸部 X 線検査結果も含む）が認められた患者又は結核に関する除外基準に合致した患者を除外していたにもかかわらず、肺外結核（泌尿生殖器、リンパ節等）を含む結核の発現が認められているため、本剤投与により活動性結核の患者の症状を悪化させるおそれがあることから設定した。
- 2.4 国内外で実施された臨床試験においては、重度の肝機能障害を有する患者への本剤の投与経験がなく、安全性が確立していないことから設定した。
- 2.5-2.7 これらの検査値を下回る患者に対する本剤投与は、これらの症状を更に悪化させるおそれがあることから設定した。
- 2.8 ヒト臨床用量 15 mg よりも高用量に相当する用量以上の生殖発生毒性試験及び本邦既承認の JAK 阻害剤において、催奇形性が認められていることから設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

＜効能共通＞

- 8.1 本剤は、免疫反応に関与する JAK ファミリーを阻害するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。本剤の投与に際しては十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。[1.1、1.2.1、2.2、7.1、9.1.1、9.1.3、9.8、11.1.1 参照]
- 8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部 X 線検査に加え、インターフェロン γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。本剤投与中は胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意すること。患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。[1.1、1.2.2、2.3、9.1.2、11.1.1 参照]
- 8.3 好中球減少、リンパ球減少及びヘモグロビン減少があらわれることがあるので、投与前の検査値を測定するとともに本剤投与開始後は定期的に好中球数、リンパ球数及びヘモグロビン値を確認すること。[2.5-2.7、9.1.10-9.1.12、11.1.3 参照]
- 8.4 播種性を含む帯状疱疹等のウイルスの再活性化が報告されていることから、ヘルペスウイルス等の再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。徴候や症状の発現が認められた場合には、患者に受診するよう説明

し、本剤の投与を中断し速やかに適切な処置を行うこと。また、ヘルペスウイルス以外のウイルスの再活性化にも注意すること。[11.1.1 参照]

8.5 本剤による B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、投与に先立って B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.6 参照]

8.6 感染症発現のリスクを否定できないので、本剤開始直前及び投与中の生ワクチン接種は行わないこと。

8.7 非黒色腫皮膚癌を除く、悪性リンパ腫、固形癌等の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明らかではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1、8.8、15.1.2、15.1.4、15.1.6、15.1.8、15.1.10、15.1.12、15.1.14、15.1.16、15.1.17 参照]

8.8 皮膚有棘細胞癌、基底細胞癌等の非黒色腫皮膚癌があらわれることがあるので、定期的に皮膚の状態を確認すること。また、皮膚の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。臨床試験において本剤 15 mg と比較して本剤 30 mg で非黒色腫皮膚癌の発現率が高いことが報告されている。[1.1、8.7、15.1.2、15.1.4、15.1.6、15.1.8、15.1.10、15.1.12、15.1.14、15.1.16、15.1.17 参照]

8.9 総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール及びトリグリセリドの上昇等の脂質検査値異常があらわれることがある。本剤投与開始後は定期的に脂質検査値を確認すること。临床上必要と認められた場合には、脂質異常症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。

8.10 トランスアミナーゼ値の上昇があらわれることがあるので、ベースラインを測定するとともに、本剤投与中は観察を十分に行うこと。トランスアミナーゼ値が基準値上限の 3 倍以上に上昇した症例も報告されている。[11.1.4 参照]

<巨細胞性動脈炎>

8.11 臨床試験において、本剤と高用量の副腎皮質ステロイド薬を長期に併用投与した場合の安全性は確認されていない。本剤の投与後は、患者の状態に応じて副腎皮質ステロイド薬の減量を考慮すること。

<アトピー性皮膚炎>

8.12 本剤が疾病を完治させる薬剤でなく、本剤投与中も保湿外用剤等を併用する必要があることを患者に対して説明し、患者が理解したことを確認したうえで投与すること。

8.13 本剤は免疫抑制作用を有することから、皮膚バリア機能が低下しているアトピー性皮膚炎患者への投与に際しては十分な観察を行い、皮膚感染症の発現に注意すること。アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験において重篤な皮膚感染症が報告されている。

(解説)

8.1 本剤は、免疫反応に関与する JAK ファミリーを阻害するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性があり、感染症の発現や増悪に至るおそれがある。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。

8.2 結核の既感染者では本剤投与により免疫応答に影響を与え、結核を活動化させる可能性がある。

8.3 好中球減少やリンパ球減少及びヘモグロビン減少があらわれるおそれがあること、またこれら血球減少により惹起され得る感染症等の有害事象の発現を最小限に抑えるためにも、ベースラインを測定するとともに、本剤投与中は観察を十分に行うこと。

8.4 国内外で実施された臨床試験において、播種性を含む帯状疱疹等のウイルスの再活性化が報告されていること、さらに帯状疱疹の発現頻度が外国人と比較して日本人患者で高かったことから、特に帯状疱疹の徴候や症状の発現が認められた場合には本剤の投与を中断し、速やかに適切な処置を行うこと。

8.5 抗リウマチ生物製剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者 (HBs 抗原陽性) 又は既往感染者 (HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性) において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。そのため、本剤投与に先立って B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。また B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者においては、肝機能検査値や HBV DNA のモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。

- 8.6 感染症発現のリスクを否定できないため、本剤投与中に生ワクチンの接種はしないよう設定した。本剤投与中の生ワクチン等の投与の経験がなく、接種に対する応答が不明であるため、必要な予防接種は本剤投与開始前の接種を検討すること。
- 8.7-8.8 本剤の国内外臨床試験の最新のデータに基づき、本剤の安全性について評価した結果、非黒色腫皮膚癌については、本剤 30 mg 群で 15 mg 群と比較して発現率が高い傾向にあるとの新たな知見が認められたため、情報提供及び注意喚起するために、改訂及び設定した。
- 8.9 国内外で実施された臨床試験において、総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール及びトリグリセリドの上昇等の脂質検査値異常が報告されているため、ベースラインを測定するとともに、本剤投与中は観察を十分に行うこと。脂質検査値異常が心血管系イベントの発現リスクを上昇させる可能性も否定できないため、脂質検査値の上昇に注意すること。脂質検査値が臨床治療を要すると判断された場合には、脂質異常症治療薬の投与等の適切な処置を行うこと。
- 8.10 国内外で実施された臨床試験において、トランスアミナーゼ値が基準値上限の 3 倍以上に上昇した症例が報告されているため、ベースラインを測定するとともに、本剤投与中は観察を十分に行うこと。特に、関節リウマチ治療では肝障害を惹起し得る種々の薬剤との併用が行われる可能性が高いため、トランスアミナーゼ値の上昇に注意すること。
- 8.11 国内外で実施された臨床試験において、本剤と高用量の副腎皮質ステロイドを長期に併用した際の安全性は検討されていないことから、本剤の投与後、必要な場合は患者の状態に応じて副腎皮質ステロイド薬の減量を考慮すること。
- 8.12 アトピー性皮膚炎に投与する場合、本剤投与中も標準療法である保湿外用剤等を併用する必要があることを患者に説明し、患者が理解した上で投与するよう注意すること。
- 8.13 国内外で実施された臨床試験において、重篤な皮膚感染症が報告されていることから、皮膚バリア機能が低下しているアトピー性皮膚炎患者への投与に際しては十分な観察を行い、皮膚感染症の発現に注意すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者

[1.1、1.2.1、2.2、8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部X線結核治癒所見のある患者）又は結核感染が疑われる患者

(1) 結核の既感染者では、結核を活動化させるおそれがある。[1.1、1.2.2、2.3、8.2、11.1.1 参照]

(2) 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。[1.1、1.2.2、2.3、8.2、11.1.1 参照]

- ・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- ・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
- ・インターフェロン γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
- ・結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.1.3 易感染性の状態にある患者

感染症を発現するリスクが高い。[1.1、1.2.1、2.2、8.1、11.1.1 参照]

9.1.4 静脈血栓塞栓症のリスクを有する患者

[11.1.6 参照]

9.1.5 動脈血栓塞栓症のリスクを有する患者

[11.1.7 参照]

9.1.6 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）

肝機能検査値や HBV DNA のモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤による B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。なお、HBs 抗原又は HBV DNA 陽性の患者は臨床試験では除外されている。[8.5 参照]

9.1.7 C型肝炎患者

HCV 抗体陽性、HCV RNA 陽性の患者は臨床試験から除外されている。

9.1.8 腸管憩室のある患者

消化管穿孔があらわれるおそれがある。[11.1.2 参照]

9.1.9 間質性肺炎の既往歴のある患者

定期的に問診を行うなど、注意すること。間質性肺炎があらわれるおそれがある。[11.1.5 参照]

9.1.10 好中球減少（好中球数 1000/mm³未満を除く）のある患者

好中球減少が更に悪化するおそれがある。[2.5、8.3 参照]

9.1.11 リンパ球減少（リンパ球数 500/mm³未満を除く）のある患者

リンパ球減少が更に悪化するおそれがある。[2.6、8.3 参照]

9.1.12 ヘモグロビン値減少（ヘモグロビン値 8 g/dL 未満を除く）のある患者

ヘモグロビン減少が更に悪化するおそれがある。[2.7、8.3 参照]

(解説)

- 9.1.1 本剤は、免疫反応に関与する JAK ファミリーを阻害し、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性があることから設定した。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合は投与を中断し、速やかに適切な処置を行うこと。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。
- 9.1.2 結核の既往歴を有する患者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部 X 線上結核治癒所見のある患者）及び結核感染が疑われる患者では、本剤投与により免疫応答に影響を与え、結核を活動化させる可能性があるため、必要に応じ本剤投与前に抗結核薬を投与すること。
- 9.1.3 本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、易感染性の状態にある患者は感染症を発現するリスクがより増加する可能性がある。本剤の投与に際しては十分な観察を行い、感染症発現や増悪に注意すること。
- 9.1.4 国内外で実施された臨床試験において、深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現が報告されているため設定した。一般に、関節リウマチなどの慢性炎症性疾患を有する患者では TNF α や IL-1 などの炎症性サイトカインの産生による凝固能亢進や炎症状態遷延等により、非関節リウマチ患者と比較して、静脈血栓塞栓症のリスクが高まると考えられている。臨床試験において発現した静脈血栓塞栓症の症例数は限られており、投与群間での明確な差は認められず、用量の影響も明らかではなかったが、類薬の JAK 阻害剤で静脈血栓塞栓症の発現リスクが上昇する可能性が懸念されていることも踏まえ、本剤においても類薬と同様に記載している。本剤の投与に際しては十分な観察を行い、静脈血栓塞栓症の発現に注意すること。
- 9.1.5 本剤での治療と動脈血栓塞栓症の因果関係を疑うような十分な科学的根拠はいまのところ不足しているが、他疾患の臨床試験とは異なり、巨細胞性動脈炎の第Ⅲ相臨床試験（M16-852）において本剤 15 mg 群で 2 例の動脈血栓塞栓が認められたことを考慮し、設定した。本剤の投与に際しては十分な観察を行い、動脈血栓塞栓症の発現に注意すること。
- 9.1.6 B型肝炎ウイルスキャリアの患者（HBs 抗原陽性）又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）は臨床試験で除外されており、安全性についての十分なデータが蓄積されていない。抗リウマチ生物製剤を投与された B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。そのため、本剤投与に先立って B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。また B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に

においては、肝機能検査値や HBV DNA のモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。

9.1.7 C型肝炎の患者は臨床試験で除外されており、安全性についての十分なデータが蓄積されていない。

9.1.8 本剤との関連は明らかではないが、消化管穿孔は関節リウマチ患者で観察される、稀ではあるが重篤な有害事象であるため、類薬の JAK 阻害剤と同様に記載している。また、関節リウマチ患者において頻用される NSAID 及びステロイドは消化管穿孔のリスクを有することが知られており、これらの薬剤との併用により消化管穿孔があらわれるおそれもあるため、設定した。

腸管憩室のある患者では、憩室炎が悪化して穿孔に至るおそれがあるため、十分に注意すること。異常が認められた場合には投与を中止するとともに、腹部 X 線、CT 等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。

9.1.9 国内外で実施された臨床試験において、間質性肺炎の発現が報告されているため設定した。定期的に問診を行うなど、間質性肺炎の発現に注意すること。異常が認められた場合には、速やかに胸部 X 線検査、胸部 CT 検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止すること。また、ニューモシスチス肺炎との鑑別診断（ β -D グルカンの測定等）も考慮に入れ、適切な処置を行うこと。

9.1.10 好中球減少により、感染症を発現するリスクが増加するおそれがあるため、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行いながら注意すること。

9.1.11 リンパ球減少により、感染症を発現するリスクが増加するおそれがあるため、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行いながら注意すること。

9.1.12 国内外で実施された臨床試験において、ヘモグロビン値減少が報告されているため、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行いながら注意すること。

(2) 腎機能障害患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

腎機能が正常な患者に比べ、本剤の曝露量が増加し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[7.5、7.8、7.11、16.6.1 参照]

(解説)

9.2 国内外で実施された臨床試験において、腎機能障害の有害事象の発現率には、対照群と本剤群で大きな差は認められなかった。しかし、腎機能が正常な患者と比べ、腎機能障害患者では本剤の曝露量が増加し、副作用が強くあらわれるおそれがある。

(3) 肝機能障害患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者

投与しないこと。臨床試験において除外されている。[2.4、16.6.2 参照]

9.3.2 軽度又は中等度の肝機能障害のある患者

肝機能が正常な患者に比べ、本剤の曝露量が増加し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[16.6.2 参照]

(解説)

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者は臨床試験で除外されており、安全性についての十分なデータが蓄積されていない。

9.3.2 肝機能が正常な患者と比べ、軽度又は中等度の肝機能障害のある患者では本剤の曝露量が増加し、副作用が強くあらわれるおそれがある。

(4) 生殖能を有する者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 1 月経周期において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5 参照]

(解説)

- 9.4 動物実験では催奇形性が報告されているため設定した。妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 1 月経周期において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。(「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照)

(5) 妊婦

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ラット及びウサギでヒト臨床用量 15 mg、30 mg、45 mg (母体経口投与量は 4 mg/kg/日及び 25 mg/kg/日) のそれぞれ 1.2 倍、0.7 倍、0.56 倍及び 11 倍、6.6 倍、5.3 倍に相当する曝露量で催奇形性が確認されている¹⁰⁷⁾。[2.8、9.4 参照]

(解説)

- 9.5 妊婦を対象とした臨床試験は実施しておらず、本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物試験では催奇形性、並びに胎児の発達及び出生児の体重への影響が認められている。本剤を投与した場合に胎児に悪影響を与えるおそれがあるため、妊婦又は妊娠の可能性のある女性には本剤を投与しないこと。(「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照)

(6) 授乳婦

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳しないことが望ましい。ラットで乳汁中へ移行することが報告されている。本剤のヒト乳汁中への移行は不明である。

(解説)

- 9.6 ヒトでの本剤及びその代謝物の母乳中への移行性についての試験は実施していないため不明だが、授乳中のラットに本剤を経口投与した試験では本剤の乳汁中への分泌が確認されている。そのため、本剤投与中は授乳しないことが望ましい。(「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照)

(7) 小児等

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

〈関節リウマチ、乾癬性関節炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎、巨細胞性動脈炎、潰瘍性大腸炎、クローン病〉

- 9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈アトピー性皮膚炎〉

- 9.7.2 体重 30 kg 以上 40 kg 未満の小児に投与する場合には、観察を十分に行い、慎重に投与すること。12 歳未満、又は体重 40 kg 未満の小児等を対象とした臨床試験は実施されていない。[17.1.13、17.1.14 参照]

(解説)

9.7.1 小児等における臨床試験は実施していない。

9.7.2 12歳未満、又は体重40 kg未満の小児を対象とした臨床試験結果は得られていない。

(8) 高齢者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら、用量に留意して慎重に投与すること。臨床試験では非高齢者と比較して重篤な感染症等の有害事象の発現率の上昇が認められている。また、アトピー性皮膚炎、潰瘍性大腸炎及びクローン病を対象とした臨床試験では、65歳以上の患者において、15 mg 1日1回投与と比較して、30 mg 1日1回投与で重篤な有害事象の発現率の上昇が認められている。[1.1、1.2.1、2.2、8.1、11.1.1 参照]

(解説)

9.8 高齢者は一般的に安全性リスクが高く、ウパダシチニブの臨床プログラムでは30 mg 投与で重篤な感染症などの有害事象の発現頻度が高かったため、適切な投与量を選択するよう設定した。高齢者に投与する場合には患者の状態を観察しながら、用量に留意して慎重に投与すること。

7. 相互作用

本剤は主としてCYP3Aで代謝される。[16.4 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3Aを強く阻害する薬剤 イトラコナゾール リトナビル クラリスロマイシン等 グレープフルーツ [7.4、7.7、7.10、16.7.1 参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。これらを長期間併用する場合は副作用の発現等に注意すること。	CYP3A阻害作用により本剤のクリアランスが低下するため。
CYP3Aを強く誘導する薬剤 リファンピシン カルバマゼピン フェニトイン等 セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品 [16.7.1 参照]	本剤の血中濃度が低下し、効果減弱のおそれがある。併用する場合は疾患活動性の変化をモニタリングすること。	CYP3A誘導作用により本剤のクリアランスが増加するため。

(解説)

本剤は主としてCYP3Aで代謝されるためCYP3Aを強く阻害あるいは誘導する薬剤との併用には注意が必要であることから、本剤の薬物相互作用臨床試験結果に基づき設定した。グレープフルーツはCYP3Aを強く阻害する作用を有することが広く知られており、本剤での検証ではないものの、本剤と同じCYP3A4基質である薬剤とグレープフルーツ含有食品との同様な相互作用はいくつも報告されている。そのため、本剤とグレープフルーツ含有食品とを併用した際にも

潜在的に本剤の血漿中濃度が増加することが予想され、潜在的に起こり得る血漿中濃度の増加により有害事象発現を増加させる可能性があるため、本剤投与期間中はグレープフルーツ含有食品の摂取は避けていただくべく、設定した。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(解説)

国内外で実施された臨床試験において発現が認められた副作用、及び類薬の JAK 阻害剤で発現リスクがあり本剤でも同様に注意喚起が必要と考えられる事象を記載している。副作用の発現頻度は関節リウマチを対象としたプラセボ対照第Ⅲ相試験 (M14-663、M15-555、M13-545、M14-465、M13-542、M13-549 の 6 試験)、乾癬性関節炎を対象としたプラセボ対照第Ⅲ相試験 (M15-572、M15-554 の 2 試験)、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を対象とした第Ⅲ相試験 (M19-944 試験 Study 2 の 1 試験)、強直性脊椎炎を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相及び第Ⅲ相試験 (M16-098、M19-944 Study 1 の 2 試験)、アトピー性皮膚炎を対象としたプラセボ対照第Ⅲ相試験 (M17-377、M16-045、M16-047 の 3 試験)、潰瘍性大腸炎を対象とした第Ⅱb/Ⅲ相試験 (M14-234 Substudy 1、Substudy 2 及び Substudy 3 の 3 試験)並びに第Ⅲ相試験 (M14-675、M14-533 の 2 試験)、及びクローン病を対象とした第Ⅲ相試験 (M14-431、M14-433、M14-430 Substudy 1 及び Substudy 2 の 4 試験)の統合解析における副作用の発現頻度を記している。これらの統合解析において報告されていない事象は頻度不明とした。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 感染症

帯状疱疹 (4.9%)、肺炎 (1.1%)、結核 (頻度不明) 等の重篤な感染症 (日和見感染症を含む) があらわれ、致死的な経過をたどるおそれがある。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合は、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。[1.1、1.2.1、1.2.2、2.2、2.3、8.1、8.2、8.4、9.1.1-9.1.3、9.8、15.1.1、15.1.3、15.1.5、15.1.7、15.1.9、15.1.11、15.1.13、15.1.15 参照]

11.1.2 消化管穿孔 (0.1%未満)

異常が認められた場合には投与を中止するとともに、腹部 X 線、CT 等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。[9.1.8 参照]

11.1.3 好中球減少 (2.8%)、リンパ球減少 (1.7%)、ヘモグロビン減少 (0.5%)

好中球数：本剤投与開始後、 $1000/\text{mm}^3$ 未満になった場合には、 $1000/\text{mm}^3$ 以上となるまで本剤の投与を中断すること。

リンパ球数：本剤投与開始後、 $500/\text{mm}^3$ 未満になった場合には、 $500/\text{mm}^3$ 以上となるまで本剤の投与を中断すること。

ヘモグロビン値：本剤投与開始後、 8 g/dL 未満になった場合には、 8 g/dL 以上となるまで本剤の投与を中断すること。[2.5-2.7、8.3 参照]

11.1.4 肝機能障害

ALT 上昇 (2.8%)、AST 上昇 (2.2%) 等の肝機能障害があらわれるおそれがある。[8.10 参照]

11.1.5 間質性肺炎 (頻度不明)

発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部 X 線検査、胸部 CT 検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断 ($\beta\text{-D}$ グルカンの測定等) を考慮に入れ適切な処置を行うこと。[9.1.9 参照]

11.1.6 静脈血栓塞栓症

肺塞栓症（0.2％）及び深部静脈血栓症（0.1％未満）があらわれることがある。[9.1.4 参照]

11.1.7 動脈血栓塞栓症（0.1％未満）

巨細胞性動脈炎患者を対象とした臨床試験において、動脈血栓塞栓症が本剤 15mg 投与例においてのみ認められた。[9.1.5 参照]

11.1.8 重篤な過敏症

アナフィラキシー（頻度不明）及び血管浮腫（0.1％未満）があらわれるおそれがある。[2.1 参照]

（解説）

- 11.1.1 国内外で実施された臨床試験において発現が認められている。本剤は免疫反応に関与する JAK ファミリーを阻害し、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼすおそれがある。日和見感染症を含む重篤な感染症があらわれ、致死的な経過をたどるおそれがあるので、本剤投与後に発現が認められた場合には、感染症がコントロールできるようになるまでは本剤の投与を中止すること。
- 11.1.2 本剤との関連は明らかではないが、消化管穿孔は関節リウマチ患者で観察される、稀だが重篤な事象である。本剤投与後に異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、腹部 X 線、CT 等の検査を実施するなど十分に観察した上で、適切な処置を行うこと。
- 11.1.3 国内外で実施された臨床試験において発現が認められている。本剤投与により好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少があらわれるおそれがある。それぞれ規定の検査値まで回復するまでは本剤の投与を中止すること。
- 11.1.4 国内外で実施された臨床試験において発現が認められている。本剤投与により ALT 上昇、AST 上昇等の肝機能障害があらわれるおそれがある。
- 11.1.5 国内外で実施された臨床試験において発現が認められている。間質性肺炎は関節リウマチ患者で観察される、稀だが重篤な事象である。本剤投与後は、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意すること。異常が認められた場合には、速やかに胸部 X 線検査、胸部 CT 検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断（ β -D グルカンの測定等）を考慮に入れ、適切な処置を行うこと。
- 11.1.6 本剤との関連は明らかではないが、静脈血栓塞栓症は関節リウマチ患者で観察される、稀だが重篤な事象である。肺塞栓症及び深部静脈血栓症としてあらわれることがある。
- 11.1.7 本剤の巨細胞動脈炎患者を対象とした国内外で実施された臨床試験において本剤 15 mg 群の被験者 2 例に発現が認められたため、情報提供及び注意喚起するべく記載した。
- 11.1.8 本剤の関節リウマチ患者を対象とした海外臨床試験において本剤 15 mg 群の被験者に血管浮腫（1 例、重篤）の発現が、市販後の情報としてアナフィラキシー反応（1 例、重篤）及び血管浮腫（8 例、いずれも非重篤）の発現例が認められたため、情報提供及び注意喚起するべく記載した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	10%以上	1%～10%未満	1%未満
消化器	—	悪心、腹痛（上腹部痛を含む）	—
呼吸器	—	咳嗽	—
感染症	上気道感染（急性副鼻腔炎、喉頭炎、ウイルス性喉頭炎、上咽頭炎、口腔咽頭痛、咽頭膿瘍、咽頭炎、レンサ球菌性咽頭炎、咽頭扁桃炎、気道感染、ウイルス性気道感染、鼻炎、鼻喉頭炎、副鼻腔炎、扁桃炎、細菌性扁桃炎、ウイルス性咽頭炎、ウイルス性上気道感染を含む）	気管支炎（ウイルス性気管支炎、細菌性気管支炎、気管気管支炎を含む）、単純ヘルペス（陰部ヘルペス、陰部単純ヘルペス、ヘルペス性皮膚炎、ヘルペス眼感染、鼻ヘルペス、眼部単純ヘルペス、ヘルペスウイルス感染、口腔ヘルペスを含む）、インフルエンザ、毛包炎	口腔カンジダ症
皮膚及び皮下組織	—	ざ瘡（嚢胞性ざ瘡、ざ瘡様皮膚炎を含む）、発疹（紅斑性皮疹、毛孔性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹を含む）	蕁麻疹、皮膚有棘細胞癌、基底細胞癌、皮膚乳頭腫
神経系障害	—	頭痛	—
一般・全身障害及び投与部位の状態	—	—	発熱、疲労、末梢性浮腫
臨床検査値	—	CK 上昇、高コレステロール血症（血中コレステロール増加を含む）、高脂血症（脂質異常症、低比重リポ蛋白増加を含む）	高トリグリセリド血症、体重増加

副作用の発現頻度は、関節リウマチ（投与期間 1.36 年（中央値）の安全性データ）、乾癬性関節炎（投与期間 1.32 年（中央値）の安全性データ）、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎（投与期間 0.87 年（中央値）の安全性データ）、強直性脊椎炎（投与期間 0.82 年（中央値）の安全性データ）、巨細胞性動脈炎（投与期間 1.00 年（中央値）の安全性データ）、アトピー性皮膚炎（投与期間 2.57 年（中央値）の安全性データ）、潰瘍性大腸炎（投与期間 1.66 年（中央値）の安全性データ）及びクローン病（投与期間 0.939 年（中央値）の安全性データ）を対象とし、本剤との関連性が否定できない事象につき、当該臨床試験の統合データに基づいて算出した。

(解説)

国内外で実施された臨床試験において発現が認められた副作用を記載している。副作用の発現頻度は関節リウマチを対象としたプラセボ対照第Ⅲ相試験（M14-663、M15-555、M13-545、M14-465、M13-542、M13-549 の 6 試験）、乾癬性関節炎を対象としたプラセボ対照第Ⅲ相試験（M15-572、M15-554 の 2 試験）、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を対象とした第Ⅲ相試験（M19-944 試験 Study 2 の 1 試験）、強直性脊椎炎を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相及び第Ⅲ相試験（M16-098、M19-944 Study 1 の 2 試験）、巨細胞性動脈炎を対象とした第Ⅲ相試験（M16-852 第 1 ピリオドの 1 試験）、アトピー性皮膚炎を対象としたプラセボ対照第Ⅲ相試験（M17-377、M16-045、M16-047 の 3 試験）、潰瘍性大腸炎を対象とした第Ⅱb/Ⅲ相試験（M14-234 Substudy 1、Substudy 2 及び Substudy 3 の 3 試験）並びに第Ⅲ相試験（M14-675、M14-533 の 2 試験）及びクローン病を対象とした第Ⅲ相試験（M14-431、M14-433、M14-430 Substudy 1 及び Substudy 2 の 4 試験）の統合解析における副作用の発現頻度を記している。これらの統合解析において報告されていない事象は頻度不明とした。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

粉碎して使用しないこと。

14.2 薬剤交付時の注意

14.2.1 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.2.2 かみ砕いて服用しないように患者に指導すること。

(解説)

14.1 本剤は徐放性製剤であるため、乳鉢などで粉碎して調剤しないこと。

14.2.1 PTP 包装薬剤の一般的な注意事項を設定した。

本剤は PTP 包装の仕様となっているので、日薬連第 240 号（平成 8 年 3 月 27 日付）及び第 304 号（平成 8 年 4 月 18 日付）「PTP 誤飲対策について」に従い設定した。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されているので、薬剤交付時には、PTP シートから取り出して服用するよう患者に指導すること。

14.2.2 本剤は徐放性製剤であるため、かみ砕いて服用しないよう、患者に指導すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

<関節リウマチ>

15.1.1 関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相試験における本剤 15 mg 併合解析（長期、5 試験）において、重篤な感染症の発現率は 3.8 件/100 人・年であった。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1 参照]

15.1.2 関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相試験における本剤 15 mg 併合解析（長期、5 試験）において、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率は 0.9 件/100 人・年であった。また投与期間別の発現状況は下表のとおりであった。[1.1、8.7、8.8 参照]

表 1：投与期間別の発現状況

投与期間	15 mg QD 投与群（2630 例）	
	例数/曝露期間	発現率（/100 人・年） [95%信頼区間]
0～6 ヶ月	10/1226.3 人・年	0.8 [0.4, 1.5]
6～12 ヶ月	6/903.4 人・年	0.7 [0.2, 1.4]
12 ヶ月～	6/522.9 人・年	1.1 [0.4, 2.5]

<乾癬性関節炎>

15.1.3 乾癬性関節炎患者を対象とした第Ⅲ相試験における本剤 15 mg 併合解析（長期、2 試験）において、重篤な感染症の発現率は 2.3 件/100 人・年であった。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1 参照]

15.1.4 乾癬性関節炎患者を対象とした第Ⅲ相試験における本剤 15 mg 併合解析（長期、2 試験）において、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率は 0.7 例/100 人・年であった。[1.1、8.7、8.8 参照]

<X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎>

15.1.5 X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を対象とした第Ⅲ相試験における本剤 15 mg の解析（長期）において重篤な感染症の発現率は 1.1 件/100 人・年であった。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1 参照]

15.1.6 X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を対象とした第Ⅲ相試験における本剤 15 mg の解析（長期）において、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率は 0.4 例/100 人・年であった。[1.1、8.7、8.8 参照]

<強直性脊椎炎>

15.1.7 強直性脊椎炎患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験における本剤 15 mg の解析（長期）において重篤な感染症の発現はそれぞれ 0 件及び 6.0 件/100 人・年（うち、COVID-19 関連のものは 3.7 件/100 人・年）であった。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1 参照]

15.1.8 強直性脊椎炎患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験における本剤 15 mg の解析（長期）では、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率はそれぞれ 0.4 例/100 人・年及び 0 例/100 人・年であった。[1.1、8.7、8.8 参照]

<巨細胞性動脈炎>

15.1.9 巨細胞性動脈炎患者を対象とした第Ⅲ相試験における本剤 15 mg の解析（長期）において重篤な感染症の発現は 2.9 件/100 人・年であった。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1 参照]

15.1.10 巨細胞性動脈炎患者を対象とした第Ⅲ相試験における本剤 15 mg の解析（長期）では、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率は 1.2 例/100 人・年であった。[1.1、8.7、8.8 参照]

<アトピー性皮膚炎>

15.1.11 アトピー性皮膚炎患者を対象とした第Ⅲ相試験における本剤 15 mg 及び 30 mg 併合解析（長期、3 試験）において、重篤な感染症の発現率は 15 mg 群で 2.4 件/100 人・年、30 mg 群で 2.9 件/100 人・年であった。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1 参照]

15.1.12 アトピー性皮膚炎患者を対象とした第Ⅲ相試験における本剤 15 mg 及び 30 mg 併合解析（長期、3 試験）において、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率は 15 mg 群で 0.3 例/100 人・年、30 mg 群で 0.2 例/100 人・年であった。[1.1、8.7、8.8 参照]

<潰瘍性大腸炎>

15.1.13 潰瘍性大腸炎を対象とした第Ⅱb/Ⅲ相試験における導入療法期に本剤 45 mg を 8 週間（3 試験）及び 16 週間（2 試験：投与 8 週時点で臨床的改善を達成しなかった場合、更に 8 週間）投与した併合解析において、重篤な感染症の発現率はプラセボ 8 週間投与群では 10.8 件/100 人・年であったのに対し、本剤 8 週間投与及び 16 週間投与でそれぞれ 9.1 件/100 人・年及び 2.6 件/100 人・年であった。第Ⅱb/Ⅲ相試験における導入療法期に本剤 45 mg により改善し、第Ⅲ相試験（1 試験）における維持療法期に本剤 15 mg 及び 30 mg を投与した併合解析において、重篤な感染症の発現率はプラセボ群では 6.2 件/100 人・年であったのに対し、15 mg 併合群で 4.9 件/100 人・年、30 mg 併合群で 3.0 件/100 人・年であった。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1 参照]

15.1.14 潰瘍性大腸炎を対象とした第Ⅱb/Ⅲ相試験における導入療法期に本剤 45 mg を 8 週間（3 試験）及び 16 週間（2 試験：投与 8 週時点で臨床的改善を達成しなかった場合、更に 8 週間）投与した併合解析において、悪性腫瘍の発現はなかった。第Ⅲ相試験における導入療法期に本剤 45 mg により改善し、第Ⅲ相試験（1 試験）における維持療法期に本剤 15 mg 及び 30 mg を投与した併合解析において、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率はプラセボ群では 0.8 例/100 人・年であったのに対し、15 mg 併合群で 0.5 例/100 人・年、30 mg 併合群で 1.0 例/100 人・年であった。[1.1、8.7、8.8 参照]

<クローン病>

15.1.15 クローン病患者を対象とした第Ⅲ相導入療法試験でプラセボ又は本剤 45 mg を 12 週間投与した集団における併合解析（2 試験）において、重篤な感染症の発現率はプラセボ 12 週間投与では 7.9 件/100 人・年であったのに対し、本剤 12 週間投与では 9.3 件/100 人・年であった。第Ⅲ相導入療法試験で本剤 45 mg の 12 週間投与により臨床的改善を達成し、第Ⅲ相維持療法試験でプラセボ、本剤 15 mg 又は 30 mg を投与した併合

析（長期、1 試験）において、重篤な感染症の発現率はプラセボ群では 7.2 件/100 人・年であったのに対し、15 mg 併合群で 4.0 件/100 人・年、30 mg 併合群で 5.7 件/100 人・年であった。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1 参照]

15. 1. 16 クロウン病患者を対象とした第Ⅲ相導入療法試験でプラセボ又は本剤 45 mg を 12 週間投与した集団における併合解析（2 試験）において、悪性腫瘍の発現はなかった。第Ⅲ相導入療法試験で本剤 45 mg の 12 週間投与により臨床的改善を達成し、第Ⅲ相維持療法試験でプラセボ、本剤 15 mg 又は 30 mg を投与した併合解析（長期、1 試験）において、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率はプラセボ群では 0.7 例/100 人・年であったのに対し、15 mg 併合群で 0.4 例/100 人・年、30 mg 併合群で 1.5 例/100 人・年であった。[1.1、8.7、8.8 参照]

＜効能共通＞

15. 1. 17 心血管系事象のリスク因子を有する関節リウマチ患者を対象とした JAK 阻害剤トファシニブクエン酸塩の海外臨床試験の結果、主要評価項目である主要な心血管系事象（Major Adverse Cardiovascular Events : MACE）及び悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率について、TNF 阻害剤群に対するハザード比（95%信頼区間）はそれぞれ 1.33（0.91、1.94）及び 1.48（1.04、2.09）であり、95%信頼区間上限は予め設定していた非劣性マージン1.8を超え、TNF阻害剤群に対する非劣性が検証されなかったことが報告されている。また、本剤でも、国内市販後の自発報告において、心血管系事象の発現が認められている。[1.1、8.7、8.8 参照]

（解説）

15. 1. 1 臨床使用に基づく情報として、本剤の重篤な感染症の発現状況を記載した。
15. 1. 2 臨床使用に基づく情報として、本剤の悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現状況を記載した。
15. 1. 3-15. 1. 4 乾癬性関節炎を対象とした臨床試験結果から、関節リウマチを対象とした臨床試験結果を大きく上回るような特筆すべき安全性の懸念は検出されていないため、関節リウマチと同様、本剤の重篤な感染症及び悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現状況を記載した。
15. 1. 5-15. 1. 6 X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を対象とした臨床試験結果から、関節リウマチ、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、アトピー性皮膚炎及び潰瘍性大腸炎と同様、本剤の重篤な感染症および悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現状況を記載した。
15. 1. 7-15. 1. 8 強直性脊椎炎を対象とした臨床試験結果から、関節リウマチ、乾癬性関節炎、及びアトピー性皮膚炎を対象とした臨床試験結果を大きく上回るような特筆すべき安全性の懸念は検出されておらず、関節リウマチ、乾癬性関節炎、及びアトピー性皮膚炎と同様、本剤の重篤な感染症および悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現状況を記載した。
15. 1. 9-15. 1. 10 巨細胞性動脈炎患者を対象とした臨床試験結果から、関節リウマチ、乾癬性関節症、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎、アトピー性皮膚炎、潰瘍性大腸炎及びクローン病と同様、本剤の重篤な感染症および悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現状況を記載した。
15. 1. 11-15. 1. 12 アトピー性皮膚炎を対象とした臨床試験結果から、関節リウマチ及び乾癬性関節炎を対象とした臨床試験結果を大きく上回るような特筆すべき安全性の懸念は検出されていないため、関節リウマチ並びに乾癬性関節炎と同様、本剤の重篤な感染症及び悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現状況を記載した。
15. 1. 13-15. 1. 14 潰瘍性大腸炎を対象とした臨床試験結果から、関節リウマチ、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎及びアトピー性皮膚炎と同様、本剤の重篤な感染症および悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）等の発現状況を記載した。
15. 1. 15-15. 1. 16 クロウン病を対象とした臨床試験結果から、関節リウマチ、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎及びアトピー性皮膚炎と同様、本剤の重篤な感染症および悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）等の発現状況を記載した。
15. 1. 17 トファシニブクエン酸塩において、1 つ以上の心血管リスク因子を有する 50 歳以上の MTX で効果不十分な関節リウマチ患者を対象に MTX 併用下で実施された海外市販後安全性試験の結果が報告された。当該試験結果に関し検討の結果、トファシニブ以外の本剤を含む関節リウマチの効能又は効果を有するヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤の注意事項として、電子添文の使用上の注意において当該事象に関する注意喚起の必要性から記載した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

本剤は JAK 阻害作用を有することから免疫系及び造血系へ影響を及ぼす可能性があり、非臨床試験ではリンパ球数及び赤血球数の減少等に加え、免疫抑制に起因する二次的な作用（毛包虫症（疥癬）など）がみられた。

（解説）

15.2 非臨床試験に基づく情報として、JAK 阻害作用が免疫系及び造血系に及ぼす影響について記載した。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験¹⁰⁸⁾

中枢神経系において、ラットに最高用量の 100 mg/kg ($C_{\max}$ =13.5 µg/mL) を経口投与したとき、自発運動量の減少がみられた。心血管系において、覚醒イヌに経口投与したとき、1.5 mg/kg ($C_{\max}$ =0.42 µg/mL) で中等度の平均動脈圧の低下、5 mg/kg ($C_{\max}$ =1.3 µg/mL) で心拍数の上昇がみられた。

試験項目	動物種/系統	性別及び動物数/群	投与量	投与方法	特記すべき所見
中枢神経系					
自発運動量	ラット/Wistar	雄 10	2-200 mg/kg	経口	一貫性のある変化はみられなかった。
機能観察 総合評価	ラット/Crl:CD (SD)	雌 8	10、50、 100 mg/kg	経口	100 mg/kg ($C_{\max}$ =13.5 µg/mL、ヒト $C_{\max}$ の 221 倍) で有意な自発運動量の減少が認められた。
心血管系					
hERG 電流	hERG 発現 HEK293 細胞	4 (細胞)	3.8、10.1、 34.1 µg/mL*	<i>in vitro</i>	hERG 電流はそれぞれの終濃度で 24%、 37%、65%減少した。 IC ₅₀ : 20.4 µg/mL (ヒト $C_{\max}$ の 334 倍)
			6.7、20、 60 µg/mL*		hERG 電流は濃度依存的に 15-59%減少した。 IC ₅₀ : 39.5 µg/mL (ヒト $C_{\max}$ の 648 倍)
麻酔イヌ	イヌ/ ビーグル	雄 6	0.06、0.19、 0.58 mg/kg/ 30 分	静脈内 (30 分間持続)	高用量 (0.64 µg/mL、ヒト $C_{\max}$ の 10.5 倍) において、全身血管抵抗の低下 (13%) 及び心拍数の上昇 (14 bpm) が認められた。
覚醒イヌ	イヌ/ ビーグル	雄 6	0.5、1.5、 5 mg/kg	経口	1.5 mg/kg ($C_{\max}$ =0.42 µg/mL、ヒト $C_{\max}$ の 6.9 倍) 及び 5 mg/kg ($C_{\max}$ =1.3 µg/mL、ヒト $C_{\max}$ の 21.3 倍) で用量依存的な平均動脈圧の低下 (それぞれ約 15%及び 19%) が認められ、5 mg/kg ($C_{\max}$ =1.3 µg/mL、ヒト $C_{\max}$ の 21.3 倍) では心拍数の低下 (約 30%) が認められた。
呼吸系					
全身プレスチモ グラフ	ラット/Crl:CD (SD)	雄 8	10、50、 100 mg/kg	経口	100 mg/kg ($C_{\max}$ =3.9 µg/mL、ヒト $C_{\max}$ の 63.9 倍) まで呼吸器機能に影響はみられなかった。

* : 終濃度

(3) その他の薬理試験¹⁰⁹⁾

一連の典型的な G 蛋白質共役受容体、リガンド及び電位開口型イオンチャネルに対するウパダシニブの受容体結合に及ぼす影響を検討した。80 種の受容体、リガンド及び電位開口型イオンチャネルに 10 µmol/L (ヒト $C_{\max}$ の 62.4 倍) のウパダシニブを添加したとき、いずれも対照リガンドの結合に対し 50%を超える置換がみられなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験¹¹⁰⁾

SD ラットの 4 週間反復投与毒性試験における初回投与後、ウパダシチニブ 100 mg/kg の雄及び 200 mg/kg 群の雌雄に死亡がみられた。

(2) 反復投与毒性試験¹¹⁰⁾

動物種/系統	投与方法	投与量 (mg/kg/日)	投与期間	回復期間	性別及び 動物数/群	無毒性量 (mg/kg/日)	主な毒性所見
ラット/SD	経口	0、10、50、 100、200	4 週間	4 週間 0-100 mg/kg 群のみ	雌雄 各 10 又は 15	50	- 腎尿細管変性／再生、骨髄細胞低形成（雌雄）：100 mg/kg/日 - 回復性：上記所見において回復性あり。 - 死亡/安楽死（ウパダシチニブ関連）：100 mg/kg/日の雄 5 例及び 200 mg/kg/日全例（雄 4 例及び雌 6 例は投与 1 日目、他は 2-3 日目）
ラット/SD	経口	0、5、20、50	26 週間	—	雌雄各 20	20	腎尿細管変性／再生：50 mg/kg/日
イヌ/ ビーグル	経口	0、0.5、1.5、 3、5	4 週間	4 週間	雌雄各 4	1.5	- 可逆的かつ用量依存的な赤血球パラメータの減少及びそれに伴う網状赤血球減少：3、5 mg/kg/日 - 回復性：上記所見において回復性あり。
イヌ/ ビーグル	経口	0、0.1、0.5、 1.5	39 週間	—	雌雄各 4	1.5	毒性変化はみられなかった。

(3) 遺伝毒性試験¹¹⁰⁾

ウパダシチニブは *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験において、遺伝毒性を示さなかった。

細菌（ネズミチフス菌及び大腸菌）を用いた復帰突然変異（Ames）試験において変異原性を示さなかった。ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験では、染色体構造異常の誘発に関して陰性であったが、代謝活性化非存在下条件下で倍数性（数的異常）の増加がみられた。*in vivo* ラット小核試験において陰性であったことから、染色体損傷作用及び異数性誘発能はないことが確認された。

(4) がん原性試験¹¹⁰⁾

1) マウスを用いた 26 週間強制経口投与がん原性試験

1 群雌雄各 25 例の 001178-T（ヘミ接合）CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic マウスに、ウパダシチニブ 5、10 又は 20 mg/kg/日を 1 日 1 回、26 週間強制経口投与した。一般状態及び摂餌量にウパダシチニブに関連した変化は認められず、投与に起因すると考えられる腫瘍性病変はみられなかった。20 mg/kg/日の雌 25 例中 2 例に軽度の門脈周囲肝細胞単細胞壊死がみられたが、ウパダシチニブの投与に関連した非腫瘍性所見と考えられ、評価した最高用量の 20 mg/kg/日でがん原性は認められなかった。

2) ラットを用いた 104 週間強制経口投与がん原性試験

1 群雌雄各 70 例の SD ラットを用い、雄ラットには 4、7.5 及び 15 mg/kg/日、雌ラットには 3、7.5 及び 20 mg/kg/日のウパダシチニブを 1 日 1 回、強制経口投与したがん原性試験を実施した。一般状態に毒性変化は認められず、生存率にもウパダシチニブに関連した変化は認められなかった。いずれの投与群でもウパダシチニブに関連する腫瘍発現頻度増加や非腫瘍性所見は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験¹⁰⁷⁾

SD ラット及びニュージーランドホワイトウサギを用い、ウパダシチニブの強制経口投与により試験を実施した。

動物種/系統	投与方法	投与量 (mg/kg/日)	投与期間	性別及び 動物数/群	無毒性量 (mg/kg/日)	主な毒性所見
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験						
ラット/CD [CrI:CD(SD)]	経口	0、5、25、75	交配前 14 日-妊娠 7 日	雌 25	親動物（雌） 一般毒性：25 生殖能：75	交配前期間中の体重減少：75 mg/kg/日 25 及び 75 mg/kg/日群で生存胚数/同腹 児数減少、着床後胚・胎児死亡率増加 及び総吸収胚数増加がみられた。 交尾率、受胎率及び繁殖率に影響はみ られなかった。
		0、5、25、50	交配前 14 日-安楽殺	雄 25	一般毒性：5 未満 生殖能：50	体重及び体重増加量減少：≥5 mg/kg/日 交尾率、受胎率及び繁殖率に影響はみ られなかった。
胚・胎児発生に関する試験						
ラット/CD [CrI:CD(SD)]	経口	0、5、25、75	妊娠 6-17 日	雌 25	母動物：75 胎児：＜5	胎児毒性：体重減少（75 mg/kg/日群） 及び用量関連性のある骨格奇形（≥ 5 mg/kg/日）
ラット/CD [CrI:CD(SD)]	経口	0、1.5、4	妊娠 6-17 日	雌 25	母動物：4 胎児：1.5	胎児毒性：4 mg/kg/日群 1 例で重度の 骨格奇形
ウサギ/ New Zealand White	経口	0、2.5、10、25	妊娠 7-19 日	雌 20	母動物：10 胎児：10	母体毒性：25 mg/kg/日で体重減少、摂 餌量減少及び流産の発現頻度増加 胎児毒性：25 mg/kg/日で着床後胚・胎 児死亡率の増加、総吸収胚数及び早期 吸収胚数の増加、胎児体重減少並びに 心臓奇形の発現頻度増加
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験						
ラット/CD [CrI:CD(SD)]	経口	0、2.5、5、10	妊娠 6-分娩後 20 日	雌 22	母動物：10 出生児：10	母動物、出生児ともいずれの評価項目 でもウパダシチニブ投与に関連した変 化はみられなかった。

(6) 局所刺激性試験¹¹⁰⁾

局所刺激性試験は実施しなかったが、ラット 26 週間反復投与毒性試験において、最高用量群（50 mg/kg/日）の雌雄及び 20 mg/kg/日群の雄 1 例で、前胃粘膜の軽微から軽度なびらん及び潰瘍形成（主として境界縁に局在）が観察された。ラットにおける 50 mg/kg/日の曝露量は、15 mg（1 日 1 回）の用量での日本人関節リウマチ患者における臨床曝露量と比較して、雄で 23 倍、雌では 43 倍に相当する。

(7) その他の特殊毒性

1) 幼若動物毒性試験¹⁰⁷⁾

動物種/系統	投与方法	投与量 (mg/kg/日)	投与時日齢 投与期間	性別及び 動物数/群	無毒性量 (mg/kg/日)	主な毒性所見
幼若ラット/CD [CrI:CD(SD)]	経口	0、5、 20、50	毒性試験： 生後 15-63 日 TDAR 試験： 生後 15-59 日	主群： 雌雄各 10 TDAR 群： 雌雄各 10	一般毒性：20 抗体産生への 影響：5	・死亡：50 mg/kg/日群雌雄各 1 例 ・平均体重増加量減少：50 mg/kg/ 日群 TDAR 群では T 細胞依存的液性応答 の抑制が示された。

TDAR：T 細胞依存的抗体応答

2) 免疫毒性¹¹⁰⁾

SD ラット（1 群雌雄各 10 例）に 5、30 又は 60 mg/kg/日のウパダシチニブを 1 日 1 回、4 又は 8 週間強制経口投与し、ウパダシチニブの TDAR 調節作用の有無とその回復性を評価した。ウパダシチニブ関連の死亡及び一般状態の変化は認められず、60 mg/kg/日群（雄）の体重増加量減少には回復性がみられた。ウパダシチニブ 5 mg/kg/日以上以上の投与により軽度から中等度の用量依存的な平均リンパ球数の減少と用量依存的な平均抗 KLH IgM 及び IgG 濃度の減少が認められたが、これらウパダシチニブに関連した変化には回復性がみられた。

3) 光毒性試験¹¹⁰⁾

ウパダシチニブは 200～380 nm の範囲の光を吸収し、紫外線曝露下の溶液中では pH1 及び pH7.4 において不安定である。Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いたニュートラルレッド取込み光毒性試験において、ウパダシチニブは光毒性を示さなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：リンヴォック錠 7.5 mg・リンヴォック錠 15 mg・リンヴォック錠 30 mg・リンヴォック錠 45 mg

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ウパダシチニブ水和物 劇薬

2. 有効期間

有効期間：24 ヶ月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当資料なし

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：患者向けカード「リンヴォックを服用されている方へ」

(RMP のリスク最小化のために作成された資材)

「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」「X III. 2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分：該当しない

同 効 薬：関節リウマチ

＜JAK 阻害剤＞

トファシチニブクエン酸塩、バリシチニブ、ペフィシチニブ臭化水素酸塩、フィルゴチニブマレイン酸塩

＜bDMARD＞

セルトリズマブペゴル（遺伝子組換え）、インフリキシマブ（遺伝子組換え）、アダリムマブ（遺伝子組換え）、エタネルセプト（遺伝子組換え）、ゴリムマブ（遺伝子組換え）、トシリズマブ（遺伝子組換え）、サリルマブ（遺伝子組換え）等

同 効 薬：乾癬性関節炎

＜bDMARD＞

インフリキシマブ（遺伝子組換え）、アダリムマブ（遺伝子組換え）、セクキヌマブ（遺伝子組換え）、リサンキズマブ（遺伝子組換え）等

同 効 薬：強直性脊椎炎

＜bDMARD＞

インフリキシマブ（遺伝子組換え）、セクキヌマブ（遺伝子組換え）、イキセキズマブ（遺伝子組換え）

同 効 薬：X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

＜bDMARD＞

セクキヌマブ（遺伝子組換え）、イキセキズマブ（遺伝子組換え）、プロダルマブ（遺伝子組換え）

同 効 薬：巨細胞性動脈炎

＜bDMARD＞

トシリズマブ（遺伝子組換え）

同 効 薬：アトピー性皮膚炎

＜IL-4/13 受容体モノクローナル抗体＞

デュピルマブ（遺伝子組換え）

＜JAK 阻害剤＞

バリシチニブ、アプロシチニブ

同 効 薬：潰瘍性大腸炎

＜抗ヒト IL-12/23p40 モノクローナル抗体＞

ウステキヌマブ（遺伝子組換え）

＜抗ヒト $\alpha 4\beta 7$ インテグリンモノクローナル抗体＞

ベドリズマブ（遺伝子組換え）

＜抗ヒト TNF α モノクローナル抗体＞

インフリキシマブ（遺伝子組換え）、アダリムマブ（遺伝子組換え）、ゴリムマブ（遺伝子組換え）

＜JAK 阻害剤＞

トファシチニブクエン酸塩

フィルゴチニブマレイン酸塩

＜ $\alpha 4$ インテグリン阻害剤＞

カロテグラストメチル

同 効 薬：クローン病

＜抗ヒト TNF α モノクローナル抗体＞

インフリキシマブ（遺伝子組換え）、アダリムマブ（遺伝子組換え）

＜抗ヒト IL-12/23p40 モノクローナル抗体＞

ウステキヌマブ（遺伝子組換え）

＜抗ヒト $\alpha 4\beta 7$ インテグリンモノクローナル抗体＞

ベドリズマブ（遺伝子組換え）

＜抗ヒト IL-23p19 モノクローナル抗体＞

リサンキズマブ（遺伝子組換え）

7. 国際誕生年月日

2019 年 8 月（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
リンヴォック錠 45 mg	2022 年 9 月 26 日	30400AMX00411000	2022 年 11 月 16 日	2022 年 11 月 17 日
リンヴォック錠 30 mg	2021 年 9 月 27 日	30300AMX00441000	2021 年 11 月 25 日	2021 年 11 月 26 日
リンヴォック錠 15 mg	2020 年 1 月 23 日	30200AMX00028000	2020 年 4 月 22 日	2020 年 4 月 24 日
リンヴォック錠 7.5 mg	2020 年 1 月 23 日	30200AMX00027000	2020 年 4 月 22 日	2020 年 4 月 24 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2021 年 5 月 27 日 効能又は効果追加

既存治療で効果不十分な乾癬性関節炎

2021 年 5 月 27 日 用法及び用量追加

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

2021年8月25日 効能又は効果追加

既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎

2021年8月25日 用法及び用量追加

通常、成人にはウパダシチニブとして15 mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて30 mgを1日1回投与することができる。

通常、12歳以上かつ体重30 kg以上の小児にはウパダシチニブとして15 mgを1日1回経口投与する。

2022年5月26日 効能又は効果追加

既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎

2022年9月26日 効能又は効果追加

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

2022年9月26日 用法及び用量追加

導入療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして45 mgを1日1回8週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに8週間投与することができる。

維持療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして15 mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて30 mgを1日1回投与することができる。

2023年2月24日 効能又は効果追加

既存治療で効果不十分なX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

2023年6月26日 効能又は効果追加

中等症から重症の活動期クローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

2024年9月24日 用法及び用量変更（アトピー性皮膚炎、下線部を追加、取消線部を削除）

通常、成人及び12歳以上かつ体重30 kg以上の小児にはウパダシチニブとして15 mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて30 mgを1日1回投与することができる。

~~通常、12歳以上かつ体重30 kg以上の小児にはウパダシチニブとして15 mgを1日1回経口投与する。~~

2025年6月24日 効能又は効果追加

既存治療で効果不十分な巨細胞性動脈炎

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

関節リウマチ：8年（2020年1月23日～2028年1月22日）

乾癬性関節炎：関節リウマチの再審査期間の残余期間（2021年5月27日～2028年1月22日）

アトピー性皮膚炎：関節リウマチの再審査期間の残余期間（2021年8月25日～2028年1月22日）

強直性脊椎炎：関節リウマチの再審査期間の残余期間（2022年5月26日～2028年1月22日）

潰瘍性大腸炎：関節リウマチの再審査期間の残余期間（2022年9月26日～2028年1月22日）

X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎：関節リウマチの再審査期間の残余期間（2023年2月24日～2028年1月22日）

クローン病：関節リウマチの再審査期間の残余期間（2023年6月26日～2028年1月22日）

巨細胞性動脈炎：関節リウマチの再審査期間の残余期間（2025年6月24日～2028年1月22日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (13桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
リンヴォック錠 45 mg	3999048G4027	3999048G4027	1292015010101	622920101
リンヴォック錠 30 mg	3999048G3020	3999048G3020	1287516010201	622875101
リンヴォック錠 15 mg	3999048G2024	3999048G2024	1279399010201	622793901
リンヴォック錠 7.5 mg	3999048G1028	3999048G1028	1279382010201	622793801

14. 保険給付上の注意

〈関節リウマチ〉

リンヴォック錠 7.5 mg 及び同錠 15 mg

- ・関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

本製剤の効能又は効果に関連する注意において「過去の治療において、メトトレキサートをはじめとする少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

（保医発 0421 第 3 号（令和 2 年 4 月 21 日）医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正等について）

〈乾癬性関節炎〉

リンヴォック錠 7.5 mg 及び同錠 15 mg

- ・乾癬性関節炎

本製剤の効能又は効果に関連する注意において「既存の全身療法（従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬等）で十分な効果が得られない、難治性の関節症状を有する患者に投与すること。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

（保医発 0527 第 2 号（令和 3 年 5 月 27 日）医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正等について）

〈X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

リンヴォック錠 7.5 mg 及び同錠 15 mg

- ・X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

本製剤の効能又は効果に関連する注意において「過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状及び炎症の客観的徴候が認められる場合に投与すること。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

（保医発 0224 第 2 号（令和 5 年 2 月 24 日）医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正等について）

〈強直性脊椎炎〉

リンヴォック錠 7.5 mg 及び同錠 15 mg

- ・強直性脊椎炎

本製剤の効能又は効果に関連する注意において「過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

（保医発 0526 第 1 号（令和 4 年 5 月 26 日）医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正等について）

〈アトピー性皮膚炎〉

- (1) リンヴォック錠 7.5 mg、同錠 15 mg 及び同錠 30 mg については、最適使用推進ガイドラインに従い、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、本製剤の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用するよう十分留意すること。
- (2) アトピー性皮膚炎
本製剤の投与開始に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。なお、本製剤の継続投与に当たっては、投与開始時の情報を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。
 - 1) 次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの（「医師要件ア」から「医師要件ウ」までのうち該当するものを記載）
 - ア 成人アトピー性皮膚炎患者又は小児アトピー性皮膚炎患者に投与する場合であって、医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、5年以上の皮膚科診療の臨床研修を行っていること。
 - イ 成人アトピー性皮膚炎患者に投与する場合であって、医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に6年以上の臨床経験を有し、そのうち3年以上はアトピー性皮膚炎を含むアレルギー診療の臨床研修を行っていること。
 - ウ 小児アトピー性皮膚炎患者に投与する場合であって、医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、3年以上の小児科診療の臨床研修及び3年以上のアトピー性皮膚炎を含むアレルギー診療の臨床研修を含む6年以上の臨床経験を有していること。
 - 2) 本剤投与前の抗炎症外用薬による治療の状況（「前治療要件ア」又は「前治療要件イ」と記載）
 - ア 12歳以上のアトピー性皮膚炎患者であって、アトピー性皮膚炎診療ガイドラインで重症度に応じて推奨されるステロイド外用薬（ストロングクラス以上）やカルシニューリン阻害外用薬による適切な治療を直近の6か月以上行っている。
 - イ 12歳以上のアトピー性皮膚炎患者であって、ステロイド外用薬やカルシニューリン阻害外用薬に対する過敏症、顕著な局所性副作用若しくは全身性副作用により、これらの抗炎症外用薬のみによる治療の継続が困難。
 - 3) 疾患活動性の状況として、次に掲げるすべての項目の数値
 - ア IGA スコア
 - イ 全身又は頭頸部の EASI スコア
 - ウ 体表面積に占めるアトピー性皮膚炎病変の割合（％）
 - 4) 小児アトピー性皮膚炎患者に投与する場合は、体重
（保医発 0825 第 4 号（令和 3 年 8 月 25 日）ウパダシニブ水和物製剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について）
（保医発 1124 第 4 号（令和 3 年 11 月 24 日）使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について）

〈潰瘍性大腸炎〉

リンヴォック錠 30 mg

本製剤を「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」に用いる場合は、効能又は効果に関連する注意において「過去の治療において、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、免疫調節薬又は生物製剤）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

（保医発 0926 第 2 号（令和 4 年 9 月 26 日）医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正等について）

リンヴォック錠 7.5 mg 及び同錠 15 mg

- ・中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

本製剤の効能又は効果に関連する注意において「過去の治療において、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、免疫調節薬又は生物製剤）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

(保医発 0224 第 2 号 (令和 5 年 2 月 24 日) 医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正等について)

リンヴォック錠 45 mg

本製剤を「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入療法 (既存治療で効果不十分な場合に限る)」に用いる場合は、効能又は効果に関連する注意において「過去の治療において、他の薬物療法 (5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、免疫調節薬又は生物製剤) による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

(保医発 1115 第 9 号 (令和 4 年 11 月 15 日) 使用薬剤の薬価 (薬価基準) の一部改正等について)

<クローン病>

リンヴォック錠 7.5 mg 及び同錠 15 mg

- ・中等症から重症の活動期クローン病の寛解導入及び維持療法 (既存治療で効果不十分な場合に限る)

本製剤の効能又は効果に関連する注意において「過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法 (ステロイド、免疫調節薬又は生物製剤) による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

(保医発 0626 第 1 号 (令和 5 年 6 月 26 日) 医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正等について)

リンヴォック錠 30 mg

本製剤を「中等症から重症の活動期クローン病の寛解導入及び維持療法 (既存治療で効果不十分な場合に限る)」に用いる場合は、効能又は効果に関連する注意において「過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法 (ステロイド、免疫調節薬又は生物製剤) による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

(保医発 0626 第 1 号 (令和 5 年 6 月 26 日) 医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正等について)

リンヴォック錠 45 mg

本製剤を「中等症から重症の活動期クローン病の寛解導入療法 (既存治療で効果不十分な場合に限る)」に用いる場合は、効能又は効果に関連する注意において「過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法 (ステロイド、免疫調節薬又は生物製剤) による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

(保医発 0626 第 1 号 (令和 5 年 6 月 26 日) 医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正等について)

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) Smolen JS, et al.: Ann Rheum Dis. 2020; 79(6): 685-699 (PMID : 31969328)
- 2) 日本脊椎関節炎学会、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）「強直性脊椎炎に代表される脊椎関節炎の疫学調査・診断基準作成と診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究」班編：脊椎関節炎診療の手引き 2020. 診療と治療社（2020）
- 3) 日本リウマチ学会、日本脊椎関節炎学会 合同作成委員会：乾癬性関節炎（関節症性乾癬、PsA）、強直性脊椎炎（AS）およびX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎（nr-axSpA）に対するインターロイキン（IL）-17阻害薬使用の手引き（2021）
https://www.ryumachi-jp.com/pdf/guide_IL-17_PsA_AS_nr-axSpA.pdf（2023年2月閲覧）
- 4) 日本リウマチ学会、日本脊椎関節炎学会 合同作成委員会：乾癬性関節炎（関節症性乾癬、PsA）および強直性脊椎炎（AS）に対するウパダシニブ使用の手引き（2022）
https://www.ryumachi-jp.com/info/guide_upadacitinib_psa_as.pdf（2023年2月閲覧）
- 5) Patel N, Feldman SR.: Adv Exp Med Biol. 2017; 1027: 139-159 (PMID : 29063437)
- 6) Katoh N, et al.: Japanese guidelines for atopic dermatitis 2020; Allergol Int. 2020; 69: 356-369 (PMID : 32265116)
- 7) Wei W, et al.: J Dermatol. 2018; 45(2): 150-157 (PMID : 29131384)
- 8) Rubin DT, et al.: Am J Gastroenterol. 2019; 114(3): 384-413 (PMID : 30840605)
- 9) Carvello M, et al.: Curr Gastroenterol Rep. 2020; 22(3): 11 (PMID : 32040642)
- 10) 「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（久松班）：潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針 令和4年度改訂版（2023）.
- 11) 社内資料：第Ⅰ相単回及び反復投与試験（M13-543試験）（2020年1月23日承認、CTD2.7.2.2.3.1、2.7.6）[承認時評価資料]
- 12) 社内資料：第Ⅰ相反復投与試験（M15-558試験）（2020年1月23日承認、CTD2.7.2.2.3.1、2.7.6）[承認時参考資料]
- 13) 社内資料：第Ⅰ相単回投与試験（M13-401試験）及び第Ⅰ相反復投与試験（M13-845試験）（2020年1月23日承認、CTD2.7.2.2.1.1、2.7.2.2.1.2）[承認時参考資料]
- 14) Mohamed MF, et al.: Clin Pharmacol Ther. 2018; 103(5): 836-842 (PMID : 28762476)
- 15) 社内資料：海外第Ⅱ相試験（M13-537試験）（2020年1月23日承認、CTD2.7.3.2.2.1、2.7.6）[承認時参考資料]
- 16) Genovese MC, et al.: Arthritis Rheumatol. 2016; 68(12): 2857-2866 (PMID : 27390150)
- 17) 海外第Ⅱ相試験（M13-550試験）（2020年1月23日承認、CTD2.7.3.2.2.2、2.7.6）[承認時参考資料]
- 18) Kremer JM, et al.: Arthritis Rheumatol. 2016; 68(12): 2867-2877 (PMID : 27389975)
- 19) 社内資料：ステロイド外用剤若しくはタクロリムス外用剤等で効果不十分、又は外用療法が推奨できない中等症から重症の成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした第Ⅱ相試験（2021年8月25日承認、CTD2.7.3.2.4、2.7.4.2.1）[承認時評価資料]
- 20) Guttman-Yassky E, et al.: J Allergy Clin Immunol. 2020; 145(3): 877-884 (PMID : 31786154)
- 21) 社内資料：中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象とした8週間の寛解導入療法において異なる用量の本剤を経口投与したときの用量反応、安全性及び有効性を評価する多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照の第Ⅱb相試験（M14-234試験SS1）（2022年9月26日承認、CTD 2.7.3.6、2.7.4.7）[承認時評価資料]
- 22) 社内資料：免疫調節薬又は抗TNF製剤に対して効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性クローン病患者を対象とした第Ⅱ相試験（2023年6月26日承認、CTD2.7.3.2.1）[承認時評価資料]
- 23) Sandborn WJ, et al.: Gastroenterology. 2020; 158(8): 2123-2138 (PMID : 32044319)
- 24) 社内資料：csDMARDに対して効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした国内第Ⅱb/Ⅲ相試験（2020年1月23日承認、CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）[承認時評価資料]
- 25) Kameda H, et al.: Rheumatology (Oxford). 2020; 59(11): 3303-3313 (PMID : 32277824)
- 26) Kameda H, et al.: Arthritis Res Ther. 2021; 23(1): 9 (PMID : 33407801)

- 27) 社内資料：MTX で効果不十分な関節リウマチ患者におけるウパダシチニブ単独療法の第Ⅲ相試験（2020 年 1 月 23 日承認、CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）[承認時評価資料]
- 28) Smolen JS, et al.: Lancet. 2019; 393(10188): 2303-2311 (PMID : 31130260)
- 29) 社内資料：MTX による治療経験のない関節リウマチ患者におけるウパダシチニブ単独療法の第Ⅲ相試験（2020 年 1 月 23 日承認、CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）[承認時評価資料]
- 30) van Vollenhoven R, et al.: Arthritis Rheumatol. 2020; 72(10): 1607-1620 (PMID : 32638504)
- 31) Takeuchi T, et al.: Mod Rheumatol. 2021; 31(3): 534-542 (PMID : 33164611)
- 32) 社内資料：MTX で効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相実薬対照試験（2020 年 1 月 23 日承認、CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）[承認時評価資料]
- 33) Fleischmann RM, et al.: Arthritis Rheumatol. 2019; 71(11): 1788-1800 (PMID : 31287230)
- 34) Fleischmann RM, et al.: Ann Rheum Dis. 2019; 78(11): 1454-1462 (PMID : 31362993)
- 35) 社内資料：bDMARD で効果不十分又は不耐容であった関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相試験（2020 年 1 月 23 日承認、CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）[承認時評価資料]
- 36) Genovese MC, et al.: Lancet. 2018; 391(10139): 2513-2524 (PMID : 29908670)
- 37) 社内資料：Supplement of data_M13-542_DAS28 (CRP)
- 38) 社内資料：csDMARD に対して効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした第Ⅲ相試験（2020 年 1 月 23 日承認、CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）[承認時評価資料]
- 39) Burmester GR, et al.: Lancet. 2018; 391(10139): 2503-2512 (PMID : 29908669)
- 40) 社内資料：csDMARD 等（csDMARD 及び PDE4 阻害薬）で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性乾癬性関節炎患者を対象とした第Ⅲ相試験（2021 年 5 月 27 日承認、CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）
- 41) McInnes IB, et al.: N Engl J Med. 2021; 384(13): 1227-1239 (PMID : 33789011)
- 42) 社内資料：bDMARD で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性乾癬性関節炎患者を対象とした第Ⅲ相試験（2021 年 5 月 27 日承認、CTD2.7.3.2.2、2.7.4.2.1）
- 43) Mease PJ, et al.: Ann Rheum Dis. 2021; 80(3): 312-320 (PMID : 33272960)
- 44) 社内資料：NSAIDs に対して効果不十分な X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者を対象とした第Ⅲ相試験（2023 年 2 月 24 日承認、CTD2.5.4、2.7.3、2.7.4、2.7.6）[承認時評価資料]
- 45) 社内資料：NSAIDs で効果不十分又は不耐容であった bDMARD による治療経験のない強直性脊椎炎患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（2022 年 5 月 26 日承認、CTD1.8.2、2.7.3.2.3、2.7.4.2.1、2.7.6）[承認時評価資料]
- 46) van der Heijde D, et al.: Lancet. 2019; 394 (10214): 2108-2117 (PMID : 31732180)
- 47) Deodhar A, et al.: Arthritis Rheumatol. 2022; 74(1): 70-80 (PMID : 34196498)
- 48) 社内資料：Supplement of data_M16-098_efficacy data
- 49) 社内資料：Supplement of data_M16-098_japan_adverse events
- 50) 社内資料：NSAIDs 及び bDMARD に対して効果不十分な強直性脊椎炎患者を対象とした第Ⅲ相試験（2022 年 5 月 26 日承認、CTD2.7.3.2、2.7.4.2.1）[承認時評価資料]
- 51) 社内資料：ステロイド外用剤若しくはタクロリムス外用剤等で効果不十分、全身療法歴を有する、又は外用療法が推奨できない中等症から重症の青少年及び成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした第Ⅲ相単独療法試験（2021 年 8 月 25 日承認、CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1、2024 年 9 月 24 日承認、CTD2.7.3.2.1、2.7.4.2.1）[承認時評価資料]
- 52) Guttman-Yassky E, et al.: Lancet. 2021; 397(10290): 2151-2168 (PMID : 34023008)
- 53) 社内資料：Supplement of data_M16-045_efficacy data
- 54) 社内資料：Supplement of data_M16-045_safety data
- 55) 社内資料：ステロイド外用剤若しくはタクロリムス外用剤等で効果不十分、又は全身療法歴を有する中等症から重症の青少年及び成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした第Ⅲ相ステロイド外用剤併用試験（2021 年 8 月 25 日承認、CTD2.7.3.2.2、2.7.4.2.1、2024 年 9 月 24 日承認、CTD2.7.3.2.2、2.7.4.2.1）[承認時評価資料]
- 56) Reich K, et al.: Lancet. 2021; 397(10290): 2169-2181 (PMID : 34023009)
- 57) 社内資料：Supplement of data_M16-047 efficacy data

- 58) Silverberg JI, et al.: J Allergy Clin Immunol. 2022; 149(3): 977-987. e14 (PMID : 34403658)
- 59) 社内資料：ステロイド外用剤若しくはタクロリムス外用剤等で効果不十分、又は全身療法歴を有する日本人の中等症から重症の青少年及び成人アトピー性皮膚炎患者を対象とした第Ⅲ相ステロイド外用剤併用試験（2021 年 8 月 25 日承認、CTD2.7.3.2.3、2.7.4.2.1、2024 年 9 月 24 日承認、CTD2.7.3.2.3、2.7.4.2.1）[承認時評価資料]
- 60) 社内資料：Supplement of data_M17-377 efficacy data
- 61) 社内資料：経口アミノサリチル酸製剤、副腎皮質ステロイド、免疫調節薬及び/又は生物学的製剤のいずれかひとつ以上に対して効果不十分、効果減弱、又は不耐容であった中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象とした第Ⅲ相導入療法試験（M14-234 試験 SS2）（2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.3.6、2.7.4.7）[承認時評価資料]
- 62) 社内資料：経口アミノサリチル酸製剤、副腎皮質ステロイド、免疫調節薬及び/又は生物学的製剤のいずれかひとつ以上に対して効果不十分、効果減弱、又は不耐容であった中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象とした第Ⅲ相導入療法試験（M14-675 試験）（2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.3.6、2.7.4.7）[承認時評価資料]
- 63) 社内資料：経口アミノサリチル酸製剤、副腎皮質ステロイド、免疫調節薬及び/又は生物学的製剤のいずれかひとつ以上に対して効果不十分、効果減弱、又は不耐容であった中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者を対象とした第Ⅲ相維持療法試験（M14-234 試験 SS3）（2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.3.6、2.7.4.7）[承認時評価資料]
- 64) Danese S, et al.: Lancet. 2022; 399(10341): 2113-2128 (PMID : 35644166)
- 65) 社内資料：潰瘍性大腸炎患者を対象とした最長 288 週間経口投与したときの長期安全性及び有効性の評価する多施設共同非盲検の第Ⅲ相長期継続投与試験（M14-533 試験）（2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.3、2.7.6）[承認時評価資料]
- 66) 社内資料：生物学的製剤に対して効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性クローン病患者を対象とした第Ⅲ相寛解導入試験（2023 年 6 月 26 日承認、CTD2.7.3.2.2）[承認時評価資料]
- 67) Loftus EV et al.: N Engl J Med. 2023; 388(21): 1966-1980 (PMID : 37224198)
- 68) 社内資料：従来の治療（免疫調節薬又は副腎皮質ステロイド）及び/又は生物学的製剤に対して効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性クローン病患者を対象とした第Ⅲ相寛解導入試験（2023 年 6 月 26 日承認、CTD2.7.3.2.2）[承認時評価資料]
- 69) 社内資料：中等症から重症のクローン病患者を対象とした第Ⅲ相寛解維持試験（2023 年 6 月 26 日承認、CTD2.7.3.2.3）[承認時評価資料]
- 70) Clark JD, et al.: J Med Chem. 2014; 57(12): 5023-5038 (PMID : 24417533)
- 71) Parmentier JM, et al.: BMC Rheumatol. 2018; 2: 23 (PMID : 30886973)
- 72) Nobbe S, et al.: Acta Derm Venereol. 2012; 92(1): 24-28 (PMID : 22041865)
- 73) Yang X, et al.: Autoimmun Rev. 2014; 13(6): 615-620 (PMID : 24418299)
- 74) Higashi, N.: Journal of Nippon Medical School. 2017; 3(1): 8-21
- 75) 社内資料：JAK 酵素活性に対するウパダシチニブの阻害作用（2020 年 1 月 23 日承認、CTD2.6.2.2.1、2.6.2.2.2）
- 76) 社内資料：In vivo 薬効薬理試験（2020 年 1 月 23 日承認、CTD2.6.2.2.3）
- 77) 社内資料：Ex vivo 薬理試験（2020 年 1 月 23 日承認、CTD2.6.2.2.4）
- 78) 社内資料：バイオアベイラビリティ試験（2020 年 1 月 23 日承認、CTD2.7.2.2）
- 79) 社内資料：第Ⅱb/Ⅲ相試験（2020 年 1 月 23 日承認、CTD2.7.2.2）[承認時評価資料]
- 80) 社内資料：第Ⅰ相試験（2020 年 1 月 23 日承認、CTD2.7.2.2）[承認時参考資料]
- 81) 社内資料：乾癬性関節炎患者における母集団薬物動態（2021 年 5 月 27 日承認、CTD2.7.2.3.1）
- 82) 社内資料：強直性脊椎炎患者における母集団薬物動態（2022 年 5 月 26 日承認、CTD2.7.2.3.2）
- 83) 社内資料：体軸性脊椎関節炎患者における母集団薬物動態（2023 年 2 月 24 日承認、CTD2.7.2）
- 84) 社内資料：アトピー性皮膚炎患者における母集団薬物動態（2021 年 8 月 25 日承認、CTD2.7.2.3.1）
- 85) 社内資料：潰瘍性大腸炎における母集団薬物動態（2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.2.3.2）
- 86) 社内資料：クローン病における母集団薬物動態（2023 年 6 月 26 日承認、CTD2.7.2.3.3）
- 87) 社内資料：食事の影響に関する試験（2020 年 1 月 23 日承認、CTD2.7.2.3）[承認時評価資料]
- 88) 社内資料：食事の影響に関する試験（2022 年 9 月 26 日承認、CTD 2.7.1.4.1）[承認時参考資料]

- 89) Mohamed MF, et al.: Br J Clin Pharmacol. 2017; 83(10): 2242-2248 (PMID : 28503781)
- 90) 社内資料：メトトレキサートとの薬物相互作用試験（2020年1月23日承認、CTD2.7.2.2、2.7.2.3）[承認時参考資料]
- 91) Klünder B, et al.: Clin Pharmacokinet. 2019; 58 (8): 1045-1058 (PMID : 30945116)
- 92) Klünder B, et al.: Clin Pharmacokinet. 2018; 57 (8): 977-988 (PMID : 29076110)
- 93) 社内資料：チトクロム P450 基質との薬物相互作用試験（2022年9月26日承認、CTD2.7.2.2）[承認時参考資料]
- 94) 社内資料：スタチン系薬剤との薬物相互作用試験（2020年1月23日承認、CTD2.7.2.2）[承認時参考資料]
- 95) Mohamed MF, et al.: J Clin Pharmacol. 2019; 59(4): 510-516 (PMID : 30500075)
- 96) 社内資料：ブプロピオンとの薬物相互作用試験（2020年1月23日承認、CTD2.7.2.2）[承認時参考資料]
- 97) Mohamed MF, et al.: J Clin Pharmacol. 2020; 60(1): 86-95 (PMID : 31378969)
- 98) Mohamed MF, et al.: Clin Pharmacol Drug Dev. 2021; 10(3): 299-306 (PMID : 32648334)
- 99) 社内資料：薬物動態特性（2020年1月23日承認、CTD2.7.2.3.1）
- 100) 社内資料：非臨床薬物動態試験（2020年1月23日承認、CTD2.6.4.4、2.6.4.6）
- 101) 社内資料：血漿蛋白結合及び血球移行性試験（2020年1月23日承認、CTD2.6.4.4）
- 102) 社内資料：in vitro 代謝試験（2020年1月23日承認、CTD2.6.4.5）
- 103) 社内資料：マスバランス試験（2020年1月23日承認、CTD2.7.2.2）[承認時参考資料]
- 104) 社内資料：肝機能障害患者における試験（2020年1月23日承認、CTD2.7.2.2）[承認時参考資料]
- 105) Trueman S, et al.: J Clin Pharmacol. 2019; 59(9): 1188-1194 (PMID : 30973649)
- 106) Mohamed MF, et al.: J Clin Pharmacol. 2019; 59(6): 856-862 (PMID : 30633369)
- 107) 社内資料：生殖発生毒性試験（2020年1月23日承認、CTD2.6.6.9）
- 108) 社内資料：安全性薬理試験（2020年1月23日承認、CTD2.6.2.4、2.6.3.4）
- 109) 社内資料：受容体結合性（2020年1月23日承認、CTD2.6.2.3.1）
- 110) 社内資料：毒性試験（2020年1月23日承認、CTD2.6.6.2、2.6.6.3、2.6.6.4、2.6.6.5、2.6.6.7、2.6.6.8.1、2.6.6.8.3、2.6.7.1、2.6.7.6、2.6.7.7.1、2.6.7.7.2、2.6.7.7.3、2.6.7.7.4、2.6.7.7.5）
- 111) Katoh N, et al.: Dermatol Ther (Heidelb). 2024; 14(1): 213-232 (PMID : 38127188)
- 112) Borchers AT.: Autoimmun Rev. 2012; 11(6-7): A544-554 (PMID : 22285588)
- 113) Gonzalez-Gay MA.: Semin Arthritis Rheum. 2004; 33(5): 289-293 (PMID : 15079759)
- 114) Gonzalez-Gay MA, et al.: Arthritis Rheum. 2009; 61(10): 1454-1461 (PMID : 19790127)
- 115) 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.
- 116) 社内資料：新規発症又は再発性の巨細胞性動脈炎を対象とした第Ⅲ相試験（2025年6月24日承認、CTD2.7.3.2.3、2.7.4.2.1.1、2.7.6）
- 117) 社内資料：巨細胞動脈炎患者における母集団薬物動態（2025年6月24日承認、CTD2.7.2.3.1、2.7.2.4.2）

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

【効能又は効果】

既存治療で効果不十分な下記疾患

- 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
- 乾癬性関節炎
- X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎
- 強直性脊椎炎
- 巨細胞性動脈炎
- アトピー性皮膚炎^{注)}
- 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
- 中等症から重症の活動期クローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

注）最適使用推進ガイドライン対象

5. 効能又は効果に関連する注意

＜関節リウマチ＞

- 5.1 過去の治療において、メトトレキサートをはじめとする少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。[1.4 参照]

＜乾癬性関節炎＞

- 5.2 既存の全身療法（従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「csDMARD」）等）で十分な効果が得られない、難治性の関節症状を有する患者に投与すること。[1.5、17.1.7 参照]

＜X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎＞

- 5.3 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状及び炎症の客観的徴候が認められる場合に投与すること。[1.6 参照]

＜強直性脊椎炎＞

- 5.4 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.6 参照]

＜巨細胞性動脈炎＞

- 5.5 原則として、副腎皮質ステロイド薬による適切な治療を行っても疾患活動性を有する場合、副腎皮質ステロイド薬による治療の継続が困難な場合に投与すること。[1.6 参照]

＜アトピー性皮膚炎＞

- 5.6 ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の抗炎症外用剤による適切な治療を一定期間施行しても、十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が広範囲に及ぶ患者に用いること。
- 5.7 原則として、本剤投与時にはアトピー性皮膚炎の病変部位の状態に応じて抗炎症外用剤を併用すること。
- 5.8 本剤投与時も保湿外用剤を継続使用すること。

＜潰瘍性大腸炎＞

- 5.9 過去の治療において、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、免疫調節薬又は生物製剤）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.7 参照]

＜クローン病＞

- 5.10 過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（ステロイド、免疫調節薬又は生物製剤）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状がある場合に投与すること。[1.8 参照]

【用法及び用量】

＜関節リウマチ＞

通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 7.5 mg を 1 日 1 回投与することができる。

＜乾癬性関節炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎、巨細胞性動脈炎＞

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

＜アトピー性皮膚炎＞

通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 30 kg 以上の小児にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 30 mg を 1 日 1 回投与することができる。

＜潰瘍性大腸炎＞

導入療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして 45 mg を 1 日 1 回 8 週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに 8 週間投与することができる。

維持療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 30 mg を 1 日 1 回投与することができる。

＜クローン病＞

導入療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして 45 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与する。

維持療法では、通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 30 mg を 1 日 1 回投与することができる。

7. 用法及び用量に関連する注意

＜効能共通＞

- 7.1 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤と適応疾患の生物製剤、他の経口ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤、タクロリムス、シクロスポリン、アザチオプリン、ミゾリビン等のような免疫抑制剤（局所製剤以外）との併用はしないこと。本剤とこれらの薬剤との併用経験はない。[8.1 参照]

＜乾癬性関節炎＞

- 7.2 治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。本剤による治療反応は、通常、投与開始から 12 週以内に得られる。

＜X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎＞

- 7.3 治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。本剤による治療反応は、通常、投与開始から 16 週以内に得られる。

＜アトピー性皮膚炎＞

- 7.4 強い CYP3A4 阻害剤を継続的に投与中の患者には、本剤 15 mg を 1 日 1 回投与すること。[10.2、16.7.1 参照]

- 7.5 高度の腎機能障害患者には、本剤 15 mg を 1 日 1 回投与すること。[9.2、16.6.1 参照]

- 7.6 本剤による治療反応は、通常投与開始から 12 週までには得られる。12 週までに治療反応が得られない場合は、用量調節又は投与中止を考慮すること。

＜潰瘍性大腸炎＞

- 7.7 強い CYP3A4 阻害剤と併用する場合は、導入療法では本剤 30 mg を 1 日 1 回投与すること。維持療法では本剤 30 mg は投与しないこと。[10.2、16.7.1 参照]

7.8 高度の腎機能障害患者には、導入療法では本剤 30 mg を 1 日 1 回投与すること。維持療法では本剤 30 mg は投与しないこと。[9.2、16.6.1 参照]

7.9 本剤の導入療法の開始後 16 週時点で治療反応が得られない場合は、他の治療への切り替えを考慮すること。

＜クローン病＞

7.10 強い CYP3A4 阻害剤と併用する場合は、導入療法では本剤 30mg を 1 日 1 回投与すること。維持療法では本剤 30mg は投与しないこと。[10.2、16.7.1 参照]

7.11 高度の腎機能障害患者には、導入療法では本剤 30mg を 1 日 1 回投与すること。維持療法では本剤 30mg は投与しないこと。[9.2、16.6.1 参照]

7.12 導入療法後に本剤 30mg を 1 日 1 回投与し、本剤の投与開始 24 週後までに治療反応が得られない場合は、他の治療への切り替えを考慮すること。

外国における主な承認状況

以下の国や地域をはじめ、2024 年 7 月現在、本剤は、関節リウマチの治療薬として米国、欧州を含む 81 カ国で、乾癬性関節炎の治療薬として米国、欧州を含む 81 カ国で、強直性脊椎炎患者に対する治療薬として米国、欧州を含む 81 カ国で、アトピー性皮膚炎の治療薬として米国、欧州を含む 80 カ国で、潰瘍性大腸炎に対する治療薬として米国、欧州を含む 79 カ国で、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の治療薬として米国、欧州を含む 72 カ国で、クローン病の治療薬として米国、欧州を含む 74 カ国で、また小児乾癬性関節炎及び多関節型若年性特発性関節炎の治療薬として米国で承認されている。

主な承認国

国・地域	承認年月	国・地域	承認年月
米国・プエルトリコ	2019 年 8 月	モンテネグロ	2020 年 9 月
ロシア	2019 年 11 月	セルビア共和国	2020 年 9 月
ウルグアイ	2019 年 12 月	マレーシア	2020 年 10 月
欧州	2019 年 12 月	ウクライナ	2020 年 10 月
アルゼンチン	2019 年 12 月	パラグアイ共和国	2020 年 10 月
カナダ	2019 年 12 月	コスタリカ共和国	2020 年 10 月
オーストラリア	2020 年 1 月	エクアドル共和国	2020 年 10 月
スイス	2020 年 1 月	香港	2020 年 10 月
ブラジル	2020 年 2 月	ニュージーランド	2020 年 11 月
サウジアラビア	2020 年 3 月	カタール国	2020 年 11 月
アラブ首長国連邦	2020 年 4 月	レバノン共和国	2020 年 12 月
イスラエル	2020 年 4 月	マカオ	2021 年 1 月
韓国	2020 年 6 月	メキシコ合衆国	2021 年 2 月
シンガポール	2020 年 6 月	コロンビア共和国	2021 年 3 月
チリ	2020 年 7 月	カザフスタン共和国	2021 年 3 月
ボスニア・ヘルツェゴビナ	2020 年 7 月	バーレーン王国	2021 年 4 月
台湾	2020 年 7 月	オマーン国	2021 年 4 月
ペルー	2020 年 8 月	エジプト・アラブ共和国	2021 年 6 月
クウェート	2020 年 8 月	ブルネイ・ダルサラーム国	2021 年 7 月
パナマ共和国	2020 年 9 月		

<米国> (2025 年 5 月現在)

承認年月	2019 年 8 月
販売名 剤型・規格	RINVOO/RINVOO LQ 徐放錠 15 mg、徐放錠 30 mg、徐放錠 45 mg、内用液 1 mg/mL
効能又は効果	関節リウマチ（錠） 本剤は、1 種類以上の TNF 阻害剤に効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性関節リウマチの成人患者に対する治療を適応とする。 ・使用に関する制限事項：他の JAK 阻害剤、生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）又はアザチオプリンやシクロスポリンなどの強力な免疫抑制剤と本剤の併用は推奨されない。 乾癬性関節炎（錠・液） 本剤は、1 種類以上の TNF 阻害剤に効果不十分又は不耐容であった活動性乾癬性関節炎の成人及び 2 歳以上の小児患者に対する治療を適応とする。 ・使用に関する制限事項：他の JAK 阻害剤、生物学的 DMARDs 又はアザチオプリンやシクロスポリンなどの強力な免疫抑制剤と本剤の併用は推奨されない。 アトピー性皮膚炎（錠） 本剤は、難治性の中等症から重症のアトピー性皮膚炎を有し、生物学的製剤を含む他の全身性製剤で十分にコントロールされないか、それらの治療の使用が推奨されない成人及び 12 歳以上の小児患者の治療を適応とする。 ・使用に関する制限事項：他の JAK 阻害剤、生物学的免疫調節薬又は他の免疫抑制剤と本剤の併用は推奨されない。 潰瘍性大腸炎（錠） 本剤は、1 剤以上の TNF 阻害剤に対して効果不十分又は忍容性不良であった中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎成人患者の治療を適応とする。 ・使用に関する制限事項：他の JAK 阻害剤、潰瘍性大腸炎の生物学的治療薬又はアザチオプリンやシクロスポリンなどの強力な免疫抑制剤と本剤の併用は推奨されない。 クローン病（錠） 本剤は、1 剤以上の TNF 阻害剤に対して効果不十分又は忍容性不良であった中等症から重症の活動性クローン病成人患者の治療を適応とする。 ・使用に関する制限事項：他の JAK 阻害剤、クローン病の生物学的治療薬又はアザチオプリンやシクロスポリンなどの強力な免疫抑制剤と本剤の併用は推奨されない。 強直性脊椎炎（錠） 本剤は、1 剤以上の TNF 阻害剤に対して効果不十分又は忍容性不良であった活動性強直性脊椎炎成人患者の治療を適応とする。 ・使用に関する制限事項：他の JAK 阻害剤、生物学的 DMARDs 又はアザチオプリンやシクロスポリンなどの強力な免疫抑制剤と本剤の併用は推奨されない。 X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎（錠） 本剤は、TNF 阻害剤に対して効果不十分又は忍容性不良であった炎症の客観的徴候を有する活動性の X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の成人患者の治療を適応とする。 ・使用に関する制限事項：他の JAK 阻害剤、生物学的 DMARDs 又はアザチオプリンやシクロスポリンなどの強力な免疫抑制剤との併用は推奨されない。 多関節型若年性特発性関節炎（錠・液） 本剤は、1 剤以上の TNF 阻害剤に対して効果不十分又は忍容性不良であった活動性多関節型若年性特発性関節炎（pJIA）の 2 歳以上の患者の治療を適応とする。 ・使用に関する制限事項：他の JAK 阻害剤、生物学的 DMARDs 又はアザチオプリンやシクロスポリンなどの強力な免疫抑制剤との併用は推奨されない。 巨細胞性動脈炎（錠） 本剤は、巨細胞性動脈炎の成人患者の治療を適応とする。 ・使用に関する制限事項：他の JAK 阻害剤、生物学的 DMARDs 又はアザチオプリンやシクロスポリンなどの強力な免疫抑制剤との併用は推奨されない。

用法及び用量

関節リウマチ、強直性脊椎炎及びX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎
本剤の推奨用量は15 mg 1日1回である。

乾癬性関節炎
2歳以上18歳未満の小児患者
本剤の推奨用量は体重に基づく。

患者の体重	RINVOO LQ	RINVOO
10 kg 以上 20 kg 未満	3 mg（内用液 3 mL）1日2回	推奨されていない
20 kg 以上 30 kg 未満	4 mg（内用液 4 mL）1日2回	推奨されていない
30 kg 以上	6 mg（内用液 6 mL）1日2回	15 mg（錠 15 mg）1日1回

RINVOO LQ 内用液は RINVOO 徐放錠と代替できない。変更は医療従事者が行う必要がある。

18歳以上の成人患者
本剤の推奨用量は15 mg 1日1回である。

アトピー性皮膚炎
体重 40 kg 以上の12歳以上の小児患者及び65歳未満の成人
15 mg 1日1回から投与を開始する。効果不十分な場合には 30 mg 1日1回への増量を考慮すること。30 mg で効果不十分な場合、本剤の投与を中止すること。効果を維持するために必要な最小有効量を用いる。

65歳以上の成人
推奨用量は15 mg 1日1回である。

腎機能障害を有する患者における推奨用量及び薬物相互作用による用量調節については添付文書を参照のこと。

潰瘍性大腸炎
成人患者：導入療法
本剤の推奨導入用量は45 mg 1日1回8週間である。

成人患者：維持療法
本剤の推奨維持用量は 15 mg 1日1回とする。難治性、重症又は広範な患者には 30 mg 1日1回の維持用量を検討してもよい。30 mg で効果不十分な場合には投与を中止すること。効果を維持するために必要な最小有効量を用いる。

腎機能障害又は肝機能障害を有する患者における推奨用量及び薬物相互作用による用量調節については添付文書を参照のこと。

クローン病
成人患者：導入療法
本剤の推奨導入用量は45 mg 1日1回12週間である。

成人患者：維持療法
本剤の推奨維持用量は 15 mg 1日1回とする。難治性、重症又は広範な患者には 30 mg 1日1回の維持用量を検討してもよい。30 mg で効果不十分な場合には投与を中止すること。効果を維持するために必要な最小有効量を用いる。

腎機能障害又は肝機能障害を有する患者における推奨用量及び薬物相互作用による用量調節については添付文書を参照のこと。

多関節型若年性特発性関節炎
本剤の推奨用量は体重に基づく。

患者の体重	RINVOO LQ	RINVOO
10 kg 以上 20 kg 未満	3 mg（内用液 3 mL）1日2回	推奨されていない
20 kg 以上 30 kg 未満	4 mg（内用液 4 mL）1日2回	推奨されていない
30 kg 以上	6 mg（内用液 6 mL）1日2回	15 mg（錠 15 mg）1日1回

RINVOO LQ 内用液は RINVOO 徐放錠と代替できない。変更は医療従事者が行う必要がある。

	<u>巨細胞性動脈炎</u> 本剤の推奨用量はコルチコステロイドの漸減療法と併用して 15 mg 1 日 1 回である。 コルチコステロイドの投与中止後に本剤 15 mg 1 日 1 回の単剤療法として使用することができる。 腎機能障害又は肝機能障害を有する患者における推奨用量及び薬物相互作用による用量調節については添付文書を参照のこと。

ただし、 部の効能又は効果、用法及び用量については、日本の承認事項と異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

<欧州> (2025 年 5 月現在)

承認年月	2019 年 12 月
販売名 剤型・規格	RINVOQ 徐放錠 15 mg、徐放錠 30 mg、徐放錠 45 mg
効能又は効果	<u>関節リウマチ</u> 本剤は、1 種類以上の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）に効果不十分であった、又は不耐容である成人患者の中等症から重症の活動性関節リウマチの治療を適応とする。本剤は、単剤療法あるいはメトトレキサート（MTX）との併用療法として使用できる。 <u>乾癬性関節炎</u> 本剤は、1 種類以上の DMARD に効果不十分であった、又は不耐容である成人患者の活動性乾癬性関節炎の治療を適応とする。本剤は、単剤療法あるいは MTX との併用療法として使用できる。 <u>体軸性脊椎関節炎（axSpA）</u> ・ X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎（nr-axSpA） 本剤は、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）に効果不十分であった、C 反応性タンパク（CRP）の上昇及び/又は磁気共鳴画像（MRI）が示す炎症の徴候が認められる成人患者の X 線基準を満たさない活動性体軸性脊椎関節炎の治療を適応とする。 ・ 強直性脊椎炎（AS、X 線基準を満たす体軸性脊椎関節炎） 本剤は、既存療法で効果不十分である成人患者の活動性強直性脊椎炎の治療を適応とする。 <u>巨細胞性動脈炎</u> 本剤は、成人患者の巨細胞性動脈炎の治療を適応とする。 <u>アトピー性皮膚炎</u> 本剤は、全身療法の対象となる成人及び 12 歳以上の青少年における中等症から重症のアトピー性皮膚炎の治療を適応とする。 <u>潰瘍性大腸炎</u> 本剤は、従来の治療又は生物学的製剤のいずれかに効果不十分であった、反応しなくなった、又は不耐容である成人患者の中等症から重度の活動性潰瘍性大腸炎の治療を適応とする。 <u>クローン病</u> 本剤は、従来の治療又は生物学的製剤のいずれかに効果不十分であった、反応しなくなった、又は不耐容である中等症から重度の活動性クローン病成人患者の治療を適応とする。
用法及び用量	<u>関節リウマチ、乾癬性関節炎、体軸性脊椎関節炎</u> <u>本剤の推奨用量は 1 日 1 回 15 mg である。</u> 治療 16 週後に臨床反応が認められない体軸性脊椎関節炎患者では、投与の中止を検討すること。最初に部分的な効果が得られた患者では、16 週を超えて治療を継続することでその後改善する可能性がある。 腎機能障害を有する患者における推奨用量については添付文書を参照のこと。また、重度の肝機能障害を有する患者には投与しないこと。 <u>巨細胞性動脈炎</u> 本剤の推奨用量は、コルチコステロイドの漸減療法と併用して 1 日 1 回 15 mg である。本剤の単剤療法は、急性再発の治療には使用しないこと。 巨細胞性動脈炎は慢性であるため、コルチコステロイドの投与中止後も、本剤 1 日 1 回 15 mg の単剤療法を継続することができる。52 週を超える治療は、疾患活動性、医師の判断、及び患者の選択に基づいて決定すること。

	腎機能障害を有する患者における推奨用量については添付文書を参照のこと。また、重度の肝機能障害を有する患者には投与しないこと。 <u>アトピー性皮膚炎</u> 本剤の推奨用量は、個々の患者の症状に基づき、1日1回15mg又は30mgである。 ・ 静脈血栓塞栓症（venous thromboembolism：VTE）、主要な心血管系事象（major adverse cardiovascular events：MACE）及び悪性腫瘍のハイリスク患者には15 mg 投与が推奨される。 ・ VTE、MACE 及び悪性腫瘍のリスクが高くない疾患の負荷が高い患者、1日1回15 mg 投与で効果不十分な患者には、1日1回30 mg 投与が適切な場合がある。 ・ 体重30 kg以上の青年（12歳～17歳）には、15 mgの投与が推奨される。1日1回15 mg 投与で効果不十分な場合には、1日1回30 mg まで増量することができる。 ・ 維持療法における最低有効量を考慮すること。 <u>65歳以上の患者に対する推奨用量は1日1回15 mgである。</u> <u>局所併用療法</u> 本剤は、局所コルチコステロイドとの併用又は非併用で 사용할 ことができる。局所カルシニューリン阻害薬は、顔面、頸部、間擦部位及び性器などの敏感な部位に使用する。 投与12週時以降に治療効果が認められない患者では、投与の中止を検討すること。 腎機能障害を有する患者における推奨用量については添付文書を参照のこと。また、重度の肝機能障害を有する患者には投与しないこと。 <u>潰瘍性大腸炎</u> <u>導入</u> 本剤の導入療法の推奨用量は、45 mg を1日1回8週間投与である。8週時までに十分な治療効果が認められない患者については、本剤45 mg をさらに1日1回8週間継続投与することができる。16週時までに治療効果が認められない場合は本剤を中止する。 <u>維持</u> 本剤の維持療法の推奨用量は、個々の患者の症状に基づき、1日1回15 mg又は30 mgである。 ・ VTE、MACE 及び悪性腫瘍のハイリスク患者には15 mg 投与が推奨される。 ・ VTE、MACE 及び悪性腫瘍のリスクが高くない症状が高度な患者や16週間の導入療法を要する患者、1日1回15 mg で十分な治療効果が認められない患者では、1日1回30 mg が適切な場合がある。 ・ 維持療法における最低有効量を考慮すること。 <u>65歳以上の患者に対する推奨用量は1日1回15 mgである。</u> 本剤の効果が認められた患者では、標準療法に従ってコルチコステロイドを減量及び/又は中止してもよい。 腎機能障害を有する患者における推奨用量及び薬物相互作用による用量調節については添付文書を参照のこと。また、重度の肝機能障害を有する患者には投与しないこと。 <u>クローン病</u> <u>導入</u> 本剤の導入療法の推奨用量は、45 mg を1日1回12週間投与である。12週時までに十分な治療効果が認められない患者については、本剤30 mg をさらに1日1回12週間継続投与することができる。24週時までに治療効果が認められない場合は本剤を中止する。 <u>維持</u> 本剤の維持療法の推奨用量は、個々の患者の症状に基づき、1日1回15 mg又は30 mgである。 ・ VTE、MACE 及び悪性腫瘍のハイリスク患者には15 mg 投与が推奨される。 ・ VTE、MACE 及び悪性腫瘍のリスクが高くない症状が高度な患者、又は1日1回15 mg では十分な治療効果が認められない患者では、1日1回30 mg が適切な場合がある。 ・ 維持療法における最低有効量を考慮すること。 <u>65歳以上の患者に対する推奨用量は1日1回15 mgである。</u> 本剤の効果が認められた患者では、標準療法に従ってコルチコステロイドを減量及び/又は中止してもよい。 腎機能障害を有する患者における推奨用量及び薬物相互作用による用量調節については添付文書を参照のこと。また、重度の肝機能障害を有する患者には投与しないこと。

ただし、 部の用法及び用量については、日本の承認事項と異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦の電子添文の記載は以下のとおりであり、米国及び欧州の添付文書とは異なる。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.8 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 1 月経周期において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ラット及びウサギでヒト臨床用量 15 mg、30 mg、45 mg（母体経口投与量は 4 mg/kg/日及び 25 mg/kg/日）のそれぞれ 1.2 倍、0.7 倍、0.56 倍及び 11 倍、6.6 倍、5.3 倍に相当する曝露量で催奇形性が確認されている¹⁰⁷⁾。[2.8、9.4 参照]

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳しないことが望ましい。ラットで乳汁中へ移行することが報告されている。本剤のヒト乳汁中への移行は不明である。

<オーストラリアの分類: An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy>

RINVOQ: Pregnancy Category D

D: Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

<米国及び欧州の添付文書情報>

出典	記載内容
米国の添付文書 (2025 年 4 月)	8.1 Pregnancy <u>Pregnancy Surveillance Program</u> There is a pregnancy surveillance program for RINVOQ/RINVOQ LQ that monitors pregnancy outcomes in women exposed to RINVOQ/RINVOQ LQ. If RINVOQ/RINVOQ LQ exposure occurs during pregnancy, healthcare providers or patients should report the pregnancy by calling 1-800-633-9110. <u>Risk Summary</u> Available data from the pharmacovigilance safety database and postmarketing case reports on use of RINVOQ in pregnant women are not sufficient to evaluate a drug-associated risk for major birth defects or miscarriage. Based on animal studies, RINVOQ/RINVOQ LQ has the potential to adversely affect a developing fetus. Advise patients of reproductive potential and pregnant patients of the potential risk to the fetus. In animal embryo-fetal development studies, oral upadacitinib administration to pregnant rats and rabbits at exposures equal to or greater than approximately 1.6 and 15 times the 15 mg tablet dose, 0.8 and 7.6 times the 30 mg tablet dose, and 0.6 and 5.6 times the maximum recommended human dose (MRHD) of 45 mg (on an AUC basis) resulted in dose-related increases in skeletal malformations (rats only), an increased incidence of cardiovascular malformations (rabbits only), increased post-implantation loss (rabbits only), and decreased fetal body weights in both rats and rabbits. No developmental toxicity was observed in pregnant rats and rabbits treated with oral upadacitinib during organogenesis at exposures approximately 0.29 and 2.2 times the 15 mg dose, 0.15 times and 1.1 times the 30 mg dose, and at 0.11 and 0.82 times the MRHD (on an AUC basis). In a pre- and post-natal development study in pregnant female rats, oral upadacitinib administration at exposures approximately 3 times the 15 mg dose, 1.4 times the 30 mg dose, and the same as the MRHD (on an AUC basis) resulted in no maternal or developmental toxicity (see Data). The background risks of major birth defects and miscarriage for the indicated populations are unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriages are 2-4% and 15-20%, respectively.

出典	記載内容
	Clinical Considerations <i>Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk</i> Published data suggest that increased disease activity is associated with the risk of developing adverse pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis or inflammatory bowel disease. Adverse pregnancy outcomes include preterm delivery (before 37 weeks of gestation), low birth weight (less than 2500 g) infants, and small for gestational age at birth. Data <i>Animal Data</i> In an oral embryo-fetal development study, pregnant rats received upadacitinib at doses of 5, 25, and 75 mg/kg/day during the period of organogenesis from gestation day 6 to 17. Upadacitinib was teratogenic (skeletal malformations that consisted of misshapen humerus and bent scapula) at exposures equal to or greater than approximately 1.7 times the 15 mg tablet dose, 0.9 times the 30 mg tablet dose, and 0.6 times the MRHD (on an AUC basis at maternal oral doses of 5 mg/kg/day and higher). Additional skeletal malformations (bent forelimbs/hindlimbs and rib/vertebral defects) and decreased fetal body weights were observed in the absence of maternal toxicity at an exposure approximately 84 times the 15 mg dose, 43 times the 30 mg dose, and 31 times the MRHD (on an AUC basis at a maternal oral dose of 75 mg/kg/day). In a second oral embryo-fetal development study, pregnant rats received upadacitinib at doses of 1.5 and 4 mg/kg/day during the period of organogenesis from gestation day 6 to 17. Upadacitinib was teratogenic (skeletal malformations that included bent humerus and scapula) at exposures approximately 1.6 times the 15 mg dose, 0.8 times the 30 mg dose, and 0.6 times the MRHD (on an AUC basis at maternal oral doses of 4 mg/kg/day). No developmental toxicity was observed in rats at an exposure approximately 0.29 times the 15 mg tablet dose, 0.15 times the 30 mg tablet dose, and 0.11 times the MRHD (on an AUC basis at a maternal oral dose of 1.5 mg/kg/day). In an oral embryo-fetal developmental study, pregnant rabbits received upadacitinib at doses of 2.5, 10, and 25 mg/kg/day during the period of organogenesis from gestation day 7 to 19. Embryo lethality, decreased fetal body weights, and cardiovascular malformations were observed in the presence of maternal toxicity at an exposure approximately 15 times the 15 mg tablet dose, 7.6 times the 30 mg tablet dose, and 5.6 times the MRHD (on an AUC basis at a maternal oral dose of 25 mg/kg/day). Embryo lethality consisted of increased post-implantation loss that was due to elevated incidences of both total and early resorptions. No developmental toxicity was observed in rabbits at an exposure approximately 2.2 times the 15 mg tablet dose, 1.1 times the 30 mg tablet dose, and 0.82 times the MRHD (on an AUC basis at a maternal oral dose of 10 mg/kg/day). In an oral pre- and post-natal development study, pregnant female rats received upadacitinib at doses of 2.5, 5, and 10 mg/kg/day from gestation day 6 through lactation day 20. No maternal or developmental toxicity was observed in either mothers or offspring, respectively, at an exposure approximately 3 times the 15 mg tablet dose, 1.4 times the 30 mg tablet dose, and at approximately the same exposure as the MRHD (on an AUC basis at a maternal oral dose of 10 mg/kg/day). 8.2 Lactation <i>Risk Summary</i> There are no data on the presence of upadacitinib in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Available pharmacodynamic/toxicological data in animals have shown excretion of upadacitinib in milk (see Data). When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk. Because of the potential for serious adverse reactions in the breastfed infant, advise patients that breastfeeding is not recommended during treatment with RINVOQ/RINVOQ LQ, and for 6 days (approximately 10 half-lives) after the last dose. Data A single oral dose of 10 mg/kg radiolabeled upadacitinib was administered to lactating female Sprague-Dawley rats on post-partum days 7-8. Drug exposure was approximately 30-fold greater in milk than in maternal plasma based on AUC₀₋₄ values. Approximately 97% of drug-related material in milk was parent drug. 8.3 Females and Males of Reproductive Potential <i>Pregnancy Testing</i> Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to starting treatment with RINVOQ/RINVOQ LQ [see Use in Specific Populations (8.1)]. <i>Contraception</i> <i>Females</i> Based on animal studies, upadacitinib may cause embryo-fetal harm when administered to pregnant women [see Use in Specific Populations (8.1)]. Advise female patients of reproductive potential to use effective contraception during treatment with RINVOQ/RINVOQ LQ and for 4 weeks after the final dose.

出典	記載内容
欧州の添付文書 (2025 年 4 月)	4.6 Fertility, pregnancy and lactation <u>Women of childbearing potential</u> Women of childbearing potential have to use effective contraception during treatment and for 4 weeks following the final dose of upadacitinib. Female paediatric patients and/or their parents/caregivers should be informed about the need to contact the treating physician once the patient experiences menarche while taking upadacitinib. <u>Pregnancy</u> There are no or limited data on the use of upadacitinib in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Upadacitinib was teratogenic in rats and rabbits with effects in bones in rat foetuses and in the heart in rabbit foetuses when exposed in utero. Upadacitinib is contraindicated during pregnancy (see section 4.3). If a patient becomes pregnant while taking upadacitinib the parents should be informed of the potential risk to the foetus. <u>Breast-feeding</u> It is unknown whether upadacitinib/metabolites are excreted in human milk. Available pharmacodynamic/toxicological data in animals have shown excretion of upadacitinib in milk (see section 5.3). A risk to newborns/infants cannot be excluded. Upadacitinib should not be used during breast-feeding. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue upadacitinib therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman. <u>Fertility</u> The effect of upadacitinib on human fertility has not been evaluated. Animal studies do not indicate effects with respect to fertility (see section 5.3).

(2) 小児に関する海外情報

本邦の電子添文の記載は以下のとおりであり、米国及び欧州の添付文書とは異なる。

9.7 小児等

〈関節リウマチ、乾癬性関節炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、強直性脊椎炎、巨細胞性動脈炎、潰瘍性大腸炎、クローン病〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈アトピー性皮膚炎〉

9.7.2 体重 30 kg 以上 40 kg 未満の小児に投与する場合には、観察を十分に行い、慎重に投与すること。12 歳未満、又は体重 40 kg 未満の小児等を対象とした臨床試験は実施されていない。[17.1.13、17.1.14 参照]

＜米国及び欧州の添付文書情報＞

出典	記載内容
米国の添付文書 (2025 年 4 月)	8.4 Pediatric Use <u>Ankylosing Spondylitis, Non-radiographic Axial Spondyloarthritis, Ulcerative Colitis, and Crohn's Disease</u> The safety and effectiveness of RINVOQ/RINVOQ LQ in pediatric patients with ankylosing spondylitis, non-radiographic axial spondyloarthritis, ulcerative colitis, or Crohn's disease have not been established. <u>Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis and Psoriatic Arthritis</u> The safety and effectiveness of RINVOQ/RINVOQ LQ in pediatric patients 2 to less than 18 years of age with pJIA and psoriatic arthritis have been established. The use of RINVOQ/RINVOQ LQ in these age groups is supported by evidence from well-controlled studies of RINVOQ in adults with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis, pharmacokinetic data from adult patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis and 51 pediatric patients with JIA with active polyarthritis, and safety data from 83 pediatric patients 2 to < 18 years of age with JIA with active polyarthritis. Upadacitinib plasma exposures in pediatric patients with pJIA and psoriatic arthritis at the recommended dosage are predicted to be comparable to those observed in adults with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis based on population pharmacokinetic modeling and simulation [see <i>Dosage and Administration</i> (2.4, 2.10), <i>Adverse Reactions</i> (6.1), <i>Clinical Pharmacology</i> (12.3) and <i>Clinical Studies</i> (14.8)]. The safety and effectiveness of RINVOQ/RINVOQ LQ in pediatric patients less than 2 years of age with pJIA or psoriatic arthritis have not been established. <u>Atopic Dermatitis</u> The safety and effectiveness of RINVOQ in pediatric patients 12 years of age and older weighing at least 40 kg with atopic dermatitis have been established. A total of 344 pediatric patients aged 12 to 17 years with moderate to severe atopic dermatitis were randomized across three trials (AD-1, AD-2 and AD-3) to receive either RINVOQ 15 mg (N=114) or 30 mg (N=114) or matching placebo (N=116) in monotherapy or combination with topical corticosteroids. Efficacy was consistent between the pediatric patients and adults [see <i>Clinical Studies</i> (14.3)]. The adverse reaction profile in the pediatric patients was similar to the adults [see <i>Adverse Reactions</i> (6.1)]. The safety and effectiveness of RINVOQ in pediatric patients less than 12 years of age with atopic dermatitis have not been established. The safety and effectiveness of RINVOQ LQ in pediatric patients with atopic dermatitis have not been established.
欧州の添付文書 (2025 年 4 月)	4.2 Posology and method of administration <u>Special populations</u> <i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of RINVOQ in children with atopic dermatitis below the age of 12 years have not been established. No data are available. The safety and efficacy of RINVOQ in children and adolescents with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, axial spondyloarthritis, ulcerative colitis, and Crohn's disease, aged 0 to less than 18 years have not yet been established. No data are available. There is no relevant use of RINVOQ in the paediatric population in the indication giant cell arteritis.

XⅢ．備考

1．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

データを取得していないため粉碎しないこと。（「Ⅷ．11．適用上の注意」の項参照）

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2．その他の関連資料

医療従事者向け資料：

- ・電子添文、適正使用ガイド、インタビューフォーム、その他

参照：リンヴォック製品情報（A-CONNECT）

<https://a-connect.abbvie.co.jp/products/rinvoq.html>

患者向け資料：

- ・患者向けカード「リンヴォックを服用される方へ」（追加のリスク最小化活動として作成されている資料）

参照：「Ⅰ．4．適正使用に関して周知すべき特性」及び「X．5．患者向け資料」の項

- ・その他の患者向け資料

参照：リンヴォック 患者さん向け資料一覧（A-CONNECT）

<https://a-connect.abbvie.co.jp/products/rinvoq.html?info=patients>

