M13-547 試験

治験の標題： 健康成人を対象とした 2 つの ABT-494 速放性製剤のバイオアベイラビリティ比較試験，並びに ABT-494 徐放錠のバイオアベイラビリティ比較試験及び食事による影響を検討する試験	
治験実施施設： 1 施設	
治験責任医師： 1 名	
公表文献 （参考資料）： なし	
治験期間（年数）： 最初の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発のフェーズ：I

目的：

本試験の目的を以下に示す。

- 絶食条件下で，無晶性遊離塩基の原薬（API）を用いて製造された ABT-494 速放錠（被験製剤）と酒石酸塩 API を用いて製造された現行の ABT-494 速放カプセルとのバイオアベイラビリティを比較する。
- 無晶性遊離塩基 API を用いて製造された 3 つの ABT-494 徐放性プロトタイプ錠（被験製剤）（Fast, Medium，Slow）と現行の速放カプセルのバイオアベイラビリティを比較する。
- ABT-494 徐放性製剤（パート 1 で評価した 3 つのプロトタイプの薬物動態プロファイルを検討後，徐放性プロトタイプ錠（Slow）を本評価に選択）の薬物動態に対する高脂肪食の影響を評価する。
- ABT-494 速放錠及び 3 つの ABT-494 徐放性プロトタイプ錠の安全性及び忍容性を評価する。

治験方法：

本試験は，2 つのパートから構成される第 I 相，単回投与，非盲検，ランダム化試験であった。パート 1 は 5 レジメン，4 期，不完全クロスオーバーデザインで実施した。パート 2 は 2 レジメン，2 期，クロスオーバーデザインで実施した。

ABT-494 測定用血液検体は，パート 1，パート 2 共に次の時点で採取した。各投与期の投与前（0 時間）及び投与後 0.25，0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，6，8，10，12，14，16，20，24，30，36，48 時間

被験者数（計画時と解析時）：

パート 1：計画時：24 名，登録：22 名，完了：22 名，安全性評価：22 名，薬物動態評価：22 名

パート 2：計画時：12 名，登録：11 名，完了：11 名，安全性評価：11 名，薬物動態評価：11 名

診断と主要な組入れ基準：

主要な選択基準：18 歳以上 55 歳以下の男性又は女性

被験薬，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号：

	Regimen				
	A	**B**	**C**	**D**	**E, F & G**
Dosage Form	Capsule	Tablet	Tablet	Tablet	Tablet
Strength (mg)	12	12	24	24	24
Mode of Administration	Oral	Oral	Oral	Oral	Oral
Potency (%)	105.3	100.4	102.5	103.8	100.8
Finishing Lot	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

パート 1：

レジメン A：ABT-494 24 mg 速放カプセル－対照製剤（12 mg カプセル × 2）

レジメン B：ABT-494 24 mg 速放錠－被験製剤（12 mg 錠 × 2）

レジメン C：ABT-494 24 mg 徐放錠（Fast Release）－被験製剤（24 mg 錠 × 1）

レジメン D：ABT-494 24 mg 徐放錠（Medium Release）－被験製剤（24 mg 錠 × 1）

レジメン E：ABT-494 24 mg 徐放錠（Slow Release）－被験製剤（24 mg 錠 × 1）

パート 2：

レジメン F：高脂肪食後に ABT-494 24 mg 徐放錠（Slow Release）－被験製剤（24 mg 錠 × 1）

レジメン G：絶食条件下で ABT-494 24 mg 徐放錠（Slow Release）－対照製剤（24 mg 錠 × 1）

投与期間：

パート 1：被験者に連続した 4 期に ABT-494 24 mg を単回投与（各投与期の間隔は 4 日間以上）

パート 2：被験者に連続した 2 期に ABT-494 24 mg を単回投与（各投与期の間隔は 4 日間以上）

評価基準：

薬物動態：

ABT-494 の薬物動態パラメータとして，最高血漿中濃度（C_{max}），C_{max} 到達時間（T_{max}），時間 0 から血漿中薬物濃度が測定可能な最終時点時間 t までの濃度－時間曲線下面積（AUC_t），時間 0 から∞時間までの濃度－時間曲線下面積（AUC_∞），終末相の消失速度定数（β），消失半減期（$t_{1/2}$）を，ノンコンパートメント法を用いて求めた。

安全性：

試験期間中に，有害事象，バイタルサイン，身体検査，胸部 X 線検査，ECG，臨床検査に基づき安全性を評価した。

統計手法：

薬物動態：

パート 1：

自然対数変換した C_{max} 及び AUC の解析より，被験薬レジメン（レジメン B，C，D 及び E）の対照薬レジメン（レジメン A）に対するバイオアベイラビリティを 90%信頼区間と共に求めた。これらの信頼区間は，混合モデ

ルの枠内で，対数スケールでの最小二乗平均の差の信頼区間の上限値及び下限値を逆対数変換して求めた。適切な場合，生物学的同等性評価のための 2 つの片側検定を行った。

パート 2：

絶食条件下でのレジメン G に対する非絶食条件下でのレジメン F のバイオアベイラビリティは，自然対数変換した C_{max} 及び AUC の解析から求めた 90%信頼区間を用いて 2 つの片側検定により評価した。

統計手法（続き）：

安全性：

治験薬投与後に有害事象が認められた被験者数と割合を，レジメンごとに MedDRA の基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）別に一覧にした。更に有害事象（MedDRA 用語）が認められた被験者数を，重症度別（軽度，中等度又は高度）及び治験薬との因果関係別に一覧にした。すべての死亡，その他の重篤な有害事象及びその他の重大な有害事象（中止に至った有害事象も含む）をそれぞれ特定した。臨床的な意義があるものと判断する臨床検査値及びバイタルサイン測定値を特定した。

要約 / 結論：

薬物動態の結果：

パート 1：

ABT-494 24 mg 対照製剤（レジメン A）に対する ABT-494 24 mg 被験製剤（レジメン B，C，D 及び E）のバイオアベイラビリティの点推定値及び 90%信頼区間を以下の表に示す。

Pharmacokinetic Parameter (units)	Regimens Test vs. Reference	Central Value[a]		Relative Bioavailability	
		Test	Reference	Point Estimate[b]	90% Confidence Interval[c]
C_{max} (ng/mL)	B vs. A	133	154	0.867	0.735 – 1.02
	C vs. A	39.8	154	0.259	0.214 – 0.313
	D vs. A	32.8	154	0.214	0.177 – 0.257
	E vs. A	24.0	154	0.156	0.130 – 0.188
AUC_t (ng•h/mL)	B vs. A	492	515	0.955	0.867 – 1.05
	C vs. A	313	515	0.608	0.543 – 0.680
	D vs. A	278	515	0.541	0.485 – 0.603
	E vs. A	229	515	0.445	0.399 – 0.496
AUC_∞ (ng•h/mL)	B vs. A	496	520	0.954	0.865 – 1.05
	C vs. A	326	520	0.627	0.559 – 0.703
	D vs. A	293	520	0.563	0.504 – 0.630
	E vs. A	250	520	0.482	0.431 – 0.539

Regimen A: ABT-494 24 mg Immediate Release Capsules – Reference (2 × 12 mg capsules)

Regimen B: ABT-494 24 mg Immediate Release Tablets – Test (2 × 12 mg tablets)

Regimen C: ABT-494 24 mg Extended Release Tablet (Fast Release) – Test (1 × 24 mg tablet)

Regimen D: ABT-494 24 mg Extended Release Tablet (Medium Release) – Test (1 × 24 mg tablet)

Regimen E: ABT-494 24 mg Extended Release Tablet (Slow Release) – Test (1 × 24 mg tablet)

a. Antilogarithm of the least squares means for logarithms.

b. Antilogarithm of the difference (test minus reference) of the least squares means for logarithms.

c. Antilogarithm of the endpoints of confidence intervals for the difference of logarithms means.

薬物動態の結果（続き）：

パート 2：

絶食条件下での ABT-494 24 mg 徐放錠（Slow，レジメン G）に対する非絶食条件下での ABT-494 24 mg 徐放錠（Slow，レジメン F）のバイオアベイラビリティの点推定値及び 90%信頼区間を以下の表に示す。

Pharmacokinetic Parameter (units)	Regimens Test vs. Reference	Central Value[a]		Relative Bioavailability	
		Test	Reference	Point Estimate[b]	90% Confidence Interval[c]
C_{max} (ng/mL)	F vs. G	42.7	22.2	1.92	1.60 – 2.31
AUC_t (ng•h/mL)	F vs. G	379	206	1.84	1.53 – 2.22
AUC_∞ (ng•h/mL)	F vs. G	398	212	1.88	1.56 – 2.25

Regimen F: ABT-494 24 mg Extended Release Tablet (Slow Release) after high-fat meal – Test (1 × 24 mg tablet)

Regimen G: ABT-494 24 mg Extended Release Tablet (Slow Release) under fasting conditions – Reference (1 × 24 mg tablet)

a. Antilogarithm of the least squares means for logarithms.

b. Antilogarithm of the difference (test minus reference) of the least squares means for logarithms.

c. Antilogarithm of the endpoints of confidence intervals for the difference of logarithms means.

安全性の結果：

検討したレジメンは，おおむね良好な忍容性を示した。試験期間中に臨床的な意義があると判断された身体的所見，バイタルサイン，ECG 及び臨床検査値は認められなかった。被験者に認められた有害事象の大半は，治験責任（担当）医師により治験薬と関連ありと評価された。また，すべての有害事象は治験責任（担当）医師によりグレード 1（軽度）と評価された。有害事象プロファイルにレジメン間で相違は認められなかった。安全性に関してレジメン間で明らかな相違は認められなかった。本試験で死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

結論：

ABT-494 速放錠（無晶性遊離塩基 API）の平均 AUC は，対照薬である速放カプセル（酒石酸塩 API）と比較して約 95%であり，90%信頼区間は同等性の許容域である 80%から 125%の範囲内であった。ABT-494 速放錠（無晶性遊離塩基 API）の平均 C_{max} は，対照薬である速放カプセル（酒石酸塩 API）と比較して約 87%であった。

ABT-494 徐放性プロトタイプ錠（無晶性遊離塩基 API，Slow，Medium，Fast Release）24 mg 単回投与時の平均 AUC は，対照薬である速放カプセル（酒石酸塩 API）と比較して顕著に低く，48%–63%であった。ABT-494 徐放性プロトタイプ錠（無晶性遊離塩基 API，Slow，Medium，Fast Release）24 mg 単回投与時の平均 C_{max} は，対照薬である速放カプセル（酒石酸塩 API）と比較して 16%–26%であった。

食事により，ABT-494 徐放性プロトタイプ錠（Slow）のバイオアベイラビリティは顕著に上昇した。ABT-494 徐放性プロトタイプ錠（Slow）24 mg の高脂肪食後の単回投与で，ABT-494 の平均 AUC 及び平均 C_{max} はそれぞれ 88%及び 92%上昇し，絶食条件下と比較して C_{max} は 2.5 時間遅延した。

検討したレジメンは，おおむね良好な忍容性を示した。試験期間中に臨床的な意義があると判断された身体的所見，バイタルサイン，ECG 及び臨床検査値は認められなかった。被験者に認められた有害事象の大半は，治験責任（担当）医師により治験薬と関連ありと評価された。また，すべての有害事象は治験責任（担当）医師によりグレード 1（軽度）と評価された。有害事象プロファイルにレジメン間で相違は認められなかった。安全性に関してレジメン間で明らかな相違は認められなかった。本試験で死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

5

M14-677 試験

治験の標題： 健康成人を対象として ABT-494 の速放性製剤のバイオアベイラビリティ比較及び食事の影響を検討する試験	
治験実施施設： 1 施設	
治験責任医師： 1 名	
公表文献（参考資料）： なし	
治験期間（年数）： 最初の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発のフェーズ：I
目的： • 主要目的：絶食条件下で，2 種類の ABT-494 速放錠プロトタイプ（水和物 C 遊離塩基：被験製剤）の ABT-494 速放カプセル剤（酒石酸塩：対照製剤）に対する相対的バイオアベイラビリティを評価する。 • 副次目的：ABT-494 速放錠プロトタイプ（水和物 C 遊離塩基）の薬物動態に対する高脂肪食の影響を評価する。	
治験方法： 本試験は，4 期，8 系列，不完全クロスオーバーデザインに従った第 I 相，単回投与，非盲検，ランダム化試験であった。 ABT-494 測定用の血液検体を，各投与期の 1 日目の治験薬投与前及び投与後 48 時間まで採取した。	
被験者数（計画時と解析時）： 計画時：24 名，登録：24 名，完了：24 名，安全性評価：24 名，薬物動態評価：24 名	
診断と主要な組入れ基準： 18 歳以上 55 歳以下の健康な男性又は女性	
被験薬，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号： ABT-494 24 mg 速放錠 1（被験製剤），ABT-494 24 mg 速放錠 2（被験製剤），ABT-494 12 mg 速放カプセル剤（対照製剤）× 2。すべての治験薬を経口投与した。	
投与期間： 3 日間の休薬期間を設けた 4 期クロスオーバー試験の各投与期の 1 日目に ABT-494 を単回投与	
評価基準： 薬物動態： C_{max}，T_{max}，β，$t_{1/2}$，AUC，CL/F，$V_{d\beta}/F$ 安全性： 有害事象，バイタルサイン，身体検査，心電図，臨床検査	

統計手法：

薬物動態：

対照製剤（レジメン A）に対する被験製剤（レジメン B 及び D）のバイオアベイラビリティを，自然対数変換した C_{max} 及び AUC の解析から得られた最小二乗平均の差の 90%信頼区間を 2 つの片側検定により評価した。

高脂肪食が ABT-494 被験製剤の薬物動態に及ぼす影響を評価するため，C_{max} 及び AUC について，絶食条件下で投与した被験製剤（レジメン B 及び D）に対する非絶食条件下で投与した被験製剤（レジメン C 及び E）の中心値の比を求め，その 90%信頼区間を得た。中心値の比の 90%信頼区間が 0.80–1.25 の範囲内である場合，被験製剤に対する食事の影響はないとした。

要約 / 結論：

薬物動態の結果：

ABT-494 対照製剤（レジメン A）に対する ABT-494 被験製剤（レジメン B 及び D）のバイオアベイラビリティの点推定値及び 90%信頼区間を以下の表に示す。

Regimens Test vs. Reference	Pharmacokinetic Parameter	Central Values		Relative Bioavailability	
		Test	Reference	Point Estimate	90% Confidence Interval
B vs. A	C_{max}	140.32	154.41	0.909	0.826 – 1.000
(ABT-494 IR Tablet Formulation 1 vs. IR Capsules)	AUC_t	518.41	524.36	0.989	0.964 – 1.014
	AUC_∞	523.07	527.11	0.992	0.967 – 1.018
D vs. A	C_{max}	152.96	154.41	0.991	0.900 – 1.090
(ABT-494 IR Tablet Formulation 2 vs. IR Capsules)	AUC_t	531.53	524.36	1.014	0.988 – 1.040
	AUC_∞	535.68	527.11	1.016	0.991 – 1.042

Regimen A = Single 24 mg dose (2 × 12 mg capsules) of immediate-release ABT-494 capsule (tartrate salt API) administered under fasting conditions (reference for B)

Regimen B = Single 24 mg dose of immediate-release ABT-494 tablet (Hydrate C freebase API: Formulation 1) administered under fasting conditions (test for A)

Regimen D = Single 24 mg dose of immediate-release ABT-494 tablet (Hydrate C freebase API: Formulation 2) administered under fasting conditions (test for A)

IR = immediate-release

薬物動態の結果（続き）：

絶食条件下での投与（レジメン B 及び D）に対する非絶食条件下で投与した ABT-494 被験製剤（レジメン C 及び E）のバイオアベイラビリティの点推定値及び 90%信頼区間を以下の表に示す。

Regimens Test vs. Reference	Pharmacokinetic Parameter	Central Values		Relative Bioavailability	
		Test	Reference	Point Estimate	90% Confidence Interval
C vs. B	C_{max}	98.49	140.32	0.702	0.620 – 0.794
(After a high-fat meal vs. under fasting conditions, IR Tablet Formulation 1)	AUC_t	504.61	518.41	0.973	0.942 – 1.006
	AUC_∞	510.33	523.07	0.976	0.944 – 1.008
E vs. D	C_{max}	107.86	152.96	0.705	0.623 – 0.798
(After a high-fat meal vs. under fasting conditions, IR Tablet Formulation 2)	AUC_t	518.60	531.53	0.976	0.944 – 1.008
	AUC_∞	526.36	535.68	0.983	0.951 – 1.015

Regimen B = Single 24 mg dose of immediate release ABT-494 tablet (Hydrate C freebase API: Formulation 1) administered under fasting conditions (reference for C)

Regimen C = Single 24 mg dose of immediate release ABT-494 tablet (Hydrate C freebase API: Formulation 1) administered after high fat/high calorie breakfast (test for B)

Regimen D = Single 24 mg dose of immediate release ABT-494 tablet (Hydrate C freebase API: Formulation 2) administered under fasting conditions (reference for E)

Regimen E = Single 24 mg dose of immediate release ABT-494 tablet (Hydrate C freebase API: Formulation 2) administered after high fat/high calorie breakfast (test for D)

IR = immediate-release

安全性の結果：

検討したレジメンは，おおむね良好な忍容性を示した。本試験期間中，臨床的に意義があると判断し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なく，本試験で新たな安全性の問題は認められなかった。

結論：

絶食条件下で ABT-494 速放性製剤 1 と製剤 2 のプロトタイプ錠（ABT-494 水和物 C 遊離塩基）は，ABT-494 速放カプセル剤と生物学的に同等であり，ABT-494 の AUC 及び C_{max} の双方について，相対的バイオアベイラビリティの点推定値の 90%信頼区間は，通常の同等性許容域である 80%–125%の範囲内であった。

ABT-494 速放性製剤 1 又は製剤 2 のプロトタイプ錠を高脂肪食後に投与したところ，ABT-494 の C_{max} は 30%低下し，T_{max} は約 1 時間遅延したが，AUC には影響が認められなかった。

M14-174 試験

治験の標題： 健康成人を対象とした ABT-494 酒石酸塩の速放カプセル剤に対する 3 つの ABT-494 ヘミ水和物の徐放性錠剤の相対的バイオアベイラビリティ試験及び特定の徐放性製剤による食事の影響の評価	
治験実施施設： 1 施設	
治験責任医師： 1 名	
公表文献（参考資料）： なし	
治験期間（年数）： 最初の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発のフェーズ：I
目的： パート 1：ABT-494 速放カプセル剤（ABT-494 12 mg，酒石酸塩カプセル剤 × 2；対照製剤）に対する 3 つの ABT-494 徐放性プロトタイプ錠剤（ABT-494 24 mg，遊離塩基ヘミ水和物；被験製剤）の相対的バイオアベイラビリティを評価する。 パート 2：いずれかの ABT-494 徐放性プロトタイプ錠の薬物動態に対する高脂肪食の影響を評価する。 パート 3：2 つ目の ABT-494 徐放性プロトタイプ錠の薬物動態に対する高脂肪食の影響を評価する。	
治験方法： 本試験は，合計 30 名の被験者，3 パートで構成される第 I 相，単回投与，非盲検，ランダム化試験であった。パート 1 は必須とし，パート 2 及びパート 3 は任意として，先行試験パートの結果に従った。 **パート 1** パート 1 は，4 レジメン，4 期，クロスオーバーデザインに従って実施した。被験者（n = 10）を 4 つの系列のうち，ひとつにランダムに割り付け，各系列には最大 3 名を割り付けた。パート 1 のレジメンは以下のとおりとした。 レジメン A：ABT-494 12 mg 速放カプセル剤（酒石酸塩）× 2 を絶食条件下（対照製剤） レジメン B：ABT-494 24 mg 徐放錠（遊離塩基ヘミ水和物）製剤 1 を絶食条件下（被験製剤）で単回投与 レジメン C：ABT-494 24 mg 徐放錠（遊離塩基ヘミ水和物）製剤 2 を絶食条件下（被験製剤）で単回投与 レジメン D：ABT-494 24 mg 徐放錠（遊離塩基ヘミ水和物）製剤 3 を絶食条件下（被験製剤）で単回投与 **パート 2** パート 2 は，2 レジメン，2 期，クロスオーバーデザインに従って実施した。被験者（n = 10）を 2 つの系列のうち，ひとつにランダムに割り付け，各系列には 5 名を割り付けた。パート 2 の製剤は，パート 1 で評価した薬物動態プロファイルを検討後，選択した。パート 2 のレジメンは以下のとおりとした。 レジメン E：ABT-494 24 mg 徐放錠（遊離塩基ヘミ水和物）製剤 1 を絶食条件下で単回投与 レジメン F：ABT-494 24 mg 徐放錠（遊離塩基ヘミ水和物）製剤 1 を高脂肪 / 高カロリー朝食後に単回投与	

治験方法（続き）：

パート 3

パート 3 は，2 レジメン，2 期，クロスオーバーデザインに従って実施した。被験者（n = 10）を 2 つの系列のうち，ひとつにランダムに割り付け，各系列には 5 名を割り付けた。パート 3 の製剤は，パート 1 で評価した薬物動態プロファイルを検討後，選択した。パート 3 のレジメンは以下のとおりとした。

レジメン G：ABT-494 24 mg 徐放錠（遊離塩基ヘミ水和物）製剤 2 を絶食条件下で単回投与

レジメン H：ABT-494 24 mg 徐放錠（遊離塩基ヘミ水和物）製剤 2 を高脂肪 / 高カロリー朝食後に単回投与

ABT-494 測定用血液試料は，各投与期の投与前（0 時間），投与後 0.25，0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，10，12，16，24，36 及び 48 時間に静脈穿刺により採取した。

被験者数（計画時と解析時）：

パート 1：計画時：12 名，登録：10 名，完了：10 名，安全性評価：10 名，薬物動態評価：10 名

パート 2：計画時：10 名，登録：10 名，完了：10 名，安全性評価：10 名，薬物動態評価：10 名

パート 3：計画時：10 名，登録：10 名，完了：9 名，安全性評価：10 名，薬物動態評価：9 名

診断と主要な組入れ基準：

主要な選択基準：

1）同意取得日に 18 歳以上 55 歳以下の男性又は女性

2）既往歴，身体検査，バイタルサイン，臨床検査及び 12 誘導心電図（ECG）の結果に基づき，良好な健康状態である

主要な除外基準：

1）いずれかの薬物に対する重大なアレルギー反応又は過敏症の既往歴を有する

2）定期的に一般用医薬品，処方箋医薬品，ビタミン又はハーブサプリメントを服用している

3）最初の治験薬投与前 3 ヵ月以内に慢性的かつ定期的に任意の経路（例えば，経口，吸入又は点鼻）でコルチコステロイドを使用している（ただし，コルチコステロイドの局所一般用医薬品は除く）

4）最初の治験薬投与 1 ヵ月前から試験終了までに，既知の薬物代謝酵素阻害剤（例えば，ケトコナゾール）又は誘導剤（例えば，カルバマゼピン）を使用している

5）治験責任（担当）医師により ABT-494 の投与が適切ではないと判断された者

被験薬，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号：

ABT-494 12 mg 速放カプセル剤（酒石酸塩）× 2 対照製剤

ABT-494 24 mg 徐放錠（遊離塩基ヘミ水和物）製剤 1

ABT-494 24 mg 徐放錠（遊離塩基ヘミ水和物）製剤 2

ABT-494 24 mg 徐放錠（遊離塩基ヘミ水和物）製剤 3

すべての治験薬を経口投与した。

投与期間：

パート 1：ABT-494 単回投与を 4 回（4 日間以上の間隔を空けてそれぞれ別の日に投与）

パート 2：ABT-494 単回投与を 2 回（4 日間以上の間隔を空けてそれぞれ別の日に投与）

パート 3：ABT-494 単回投与を 2 回（4 日間以上の間隔を空けてそれぞれ別の日に投与）

評価基準：

薬物動態：

C_{max}，T_{max}，$t_{1/2}$，β，AUC，CL/F

安全性：

有害事象，バイタルサイン，身体検査，ECG，臨床検査

統計手法：

薬物動態：

パート 1

SAS®バージョン 9.3 PROC MIXED を用い，T_{max}，終末相の消失速度定数（β）並びに自然対数変換した C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞について，線形混合効果解析を実施した。本モデルには，系列，投与期及びレジメンを効果として含めた。本混合モデルの枠内で，各試験レジメン B，C 又は D（ABT-494 徐放錠 24 mg）と対照レジメン A（ABT-494 酒石酸塩速放カプセル剤 12 mg × 2）を有意水準 0.05 で検定し比較した。

レジメン A に対する各試験レジメンの相対的バイオアベイラビリティは，C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞（いずれも自然対数変換値）の解析時に得られた最小二乗平均の差の 90%信頼区間を用いた 2 つの片側検定により評価した。

パート 2 及びパート 3

パート 2 及びパート 3 の薬物動態パラメータについて，以下の解析をそれぞれ実施した。

ABT-494 被験製剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を評価するために，T_{max}，β 並びに自然対数変換した C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞について，パート 1 と同一モデルで線形混合効果解析を行った。しかしながら，本解析に含まれているレジメンは 2 レジメンのみであるため，分散及び共分散はそれぞれ一定の値（compound symmetry variance-covariance structure）とした。本混合モデルの枠内で，非絶食条件下（パート 2 のレジメン F 及びパート 3 のレジメン H）と絶食条件下（パート 2 のレジメン E 及びパート 3 のレジメン G）とで徐放性製剤を有意水準 0.05 で検定し比較した。

絶食条件下（パート 2 のレジメン E 又はパート 3 のレジメン G）に対する非絶食条件下（パート 2 のレジメン F 又はパート 3 のレジメン H）の徐放性製剤のバイオアベイラビリティは，C_{max} 及び AUC（いずれも自然対数変換値）の解析時に得られた 90%信頼区間を用いた 2 つの片側検定により評価した。それぞれの信頼区間はパート 1 と同様にして求めた。

安全性：

治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者を安全性解析に含めた。有害事象名は，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いた。治験薬投与後に有害事象が認められた被験者数と割合を，各レジメンに対して，MedDRA の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に一覧にした。あらかじめ規定した基準に従い，臨床的に意義があるものと判断される臨床検査値及びバイタルサイン測定値を特定した。

要約 / 結論：

薬物動態の結果：

パート 1

バイオアベイラビリティの点推定値及びその 90%信頼区間を以下に示す。

Regimens Test vs. Reference	Pharmacokinetic Parameter	Central Value		Relative Bioavailability	
		Test	Reference	Point Estimate	90% Confidence Interval
B vs. A	C_{max}	49.0	186	0.263	0.216 – 0.319
	AUC_t	408	587	0.696	0.618 – 0.783
	AUC_∞	420	589	0.714	0.634 – 0.803
C vs. A	C_{max}	43.5	186	0.233	0.192 – 0.284
	AUC_t	395	587	0.673	0.597 – 0.758
	AUC_∞	406	589	0.689	0.612 – 0.776
D vs. A	C_{max}	37.3	186	0.200	0.165 – 0.243
	AUC_t	311	587	0.529	0.470 – 0.596
	AUC_∞	334	589	0.566	0.503 – 0.637

Regimen A = 2 × 12 mg ABT-494 IR capsules (tartrate salt API) under fasting conditions (reference).

Regimen B = Single 24 mg dose of ABT-494 ER tablet (Free base, hemihydrate API) Formulation 1 under fasting conditions (test).

Regimen C = Single 24 mg dose of ABT-494 ER tablet (Free base, hemihydrate API) Formulation 2 under fasting conditions (test).

Regimen D = Single 24 mg dose of ABT-494 ER tablet (Free base, hemihydrate API) Formulation 3 under fasting conditions (test).

パート 2

バイオアベイラビリティの点推定値及びその 90%信頼区間を以下に示す。

Pharmacokinetic Parameters	Central Value		Ratio of Central Values	
	Regimen F After High Fat Meal	Regimen E Fasting	Point Estimate	90% Confidence Interval
C_{max}	66.8	55.7	1.200	1.011 – 1.425
AUC_t	479	386	1.240	1.120 – 1.372
AUC_∞	487	400	1.220	1.113 – 1.338

Regimen E = Single 24 mg dose of ABT-494 ER tablet (Free base, hemihydrate API) Formulation 1 under fasting conditions (reference).

Regimen F = Single 24 mg dose of ABT-494 ER tablet (Free base, hemihydrate API) Formulation 1 administered after high fat/high calorie breakfast (test).

薬物動態の結果（続き）：

パート 3

バイオアベイラビリティの点推定値及びその 90%信頼区間を以下に示す。

	Central Value		Ratio of Central Values	
Pharmacokinetic Parameters	Regimen H Non-Fasting	Regimen G Fasting	Point Estimate	90% Confidence Interval
C_{max}	85.4	47.5	1.800	1.306 – 2.482
AUC_t	487	400	1.219	1.057 – 1.407
AUC_∞	497	418	1.189	1.054 – 1.342

Regimen G = Single 24 mg dose of ABT-494 ER tablet (Free base, hemihydrate API) Formulation 2 under fasting conditions (reference).

Regimen H = Single 24 mg dose of ABT-494 ER tablet (Free base, hemihydrate API) Formulation 2 administered after high fat/high calorie breakfast (test).

安全性の結果：

検討したレジメンは，おおむね良好な忍容性を示した。採用した評価尺度に基づき高度で生命を脅かす可能性があると評価された CPK 上昇の 1 名を除き，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。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

結論：

本試験で評価した ABT-494 24 mg 徐放性製剤 1，2 及び 3 について，ABT-494 24 mg 速放カプセル剤に対する ABT-494 の AUC の中心値はそれぞれ 71%，69%及び 57%であり，ABT-494 の C_{max} の中心値はそれぞれ 26%，23%及び 20%であった。

絶食条件下と比較して，高脂肪食により，徐放性製剤 1 及び 2 の ABT-494 の AUC は約 20%上昇し，C_{max} はそれぞれ 20%及び 80%上昇した。

検討したレジメンはおおむね良好な忍容性を示し，本試験で新たな安全性の問題は認められなかった。

M14-680 試験

治験の標題： 健康被験者を対象に ABT-494 の 1 日 1 回錠及び速放カプセル剤を単回及び反復投与したときの薬物動態，安全性及び忍容性，並びに ABT-494 の 1 日 1 回錠の薬物動態への食事の影響の評価	
治験実施施設： 1 施設	
治験責任医師： 1 名	
公表文献（参考資料）： なし	
治験期間（年数）： 最初の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発のフェーズ：I
目的： パート 1：健康被験者を対象に絶食条件下で ABT-494 の速放カプセル剤（12 mg）に対する ABT-494 の 1 日 1 回錠（15 mg, BW*）のバイオアベイラビリティを比較する。 パート 2：健康被験者を対象に絶食条件下で ABT-494 の速放カプセル剤（12 mg × 2）に対する ABT-494 の 1 日 1 回錠（30 mg, BX* ）のバイオアベイラビリティを比較する。また，健康被験者を対象に ABT-494 の 1 日 1 回錠（30 mg, BX* ）の薬物動態及び安全性に及ぼす高脂肪食の影響を評価する。 パート 3：健康被験者に非絶食条件下で ABT-494 の 1 日 1 回錠を反復投与したときの薬物動態，安全性及び忍容性を評価する。 パート 4：健康被験者に非絶食条件下で ABT-494 の速放カプセル剤を反復投与したときの薬物動態，安全性及び忍容性を評価する。 パート 5：健康被験者に絶食条件下で反復投与したときの ABT-494 の速放カプセル剤（6 mg 1 日 2 回［BID］）に対する ABT-494 の 1 日 1 回錠（15 mg を 1 日 1 回［QD］, BW*）のバイオアベイラビリティを比較する。 パート 6：健康被験者に絶食条件下で反復投与したときの ABT-494 の速放カプセル剤（12 mg BID）に対する ABT-494 の 1 日 1 回錠（30 mg QD, BX* ）のバイオアベイラビリティを比較する。	

*新薬承認情報提供時に置換

治験方法：

本第 I 相試験は 6 パートで実施した。選択基準に従い，健康状態の良好な成人男性及び女性被験者を選択し，本試験に参加させた。

パート 1 は，2 期，2 系列，クロスオーバーデザインに従って実施した単回投与，非盲検，ランダム化試験であった。被験者は，レジメン A 及び B で構成される 2 系列の群のいずれかにランダムに割り付けられた。

パート 2 は，3 期，2 系列，クロスオーバーデザインに従って実施した単回投与，非盲検，ランダム化試験であった。第 3 期では，ABT-494 の 1 日 1 回錠の薬物動態，安全性，忍容性に及ぼす食事の影響も評価した。被験者は，レジメン C，D，E で構成される 2 系列の群のいずれかにランダムに割り付けられた。

パート 3 は，反復投与，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，3 つの並行群間デザインで実施した。被験者は，レジメン F，G 又は H にランダムに割り付けられた。

パート 4 は，反復投与，非盲検，ランダム化，2 つの並行群間デザインに従って実施することになっていた。当該パートは，ABT-494 の速放性製剤の薬物動態について詳細な評価が既に得られたため，中止した。

パート 5 及び 6 は，反復投与，ランダム化，非盲検，2 期，2 系列，クロスオーバーデザインで実施した。被験者は，パート 5 ではレジメン K 及び L で構成される 2 系列の群のいずれかに，パート 6 ではレジメン M 及び N で構成される 2 系列の群のいずれかにランダムに割り付けられた。

パート 1 及び 2 では，薬物動態解析用血液検体を，各期の投与後 72 時間まで経時的に採取した。パート 3，5 及び 6 では，薬物動態解析用血液検体を，各期の 1 日目の朝投与後 24 時間及び 7 日目の朝投与後 72 時間まで経時的に採取した。

被験者数（計画時と解析時）：

パート 1：計画時：12 名，登録：11 名，完了：11 名，安全性評価：11 名，薬物動態評価：11 名

パート 2：計画時：12 名，登録：12 名，完了：12 名，安全性評価：12 名，薬物動態評価：12 名

パート 3：計画時：34 名，登録：34 名，完了：32 名，安全性評価：34 名，薬物動態評価：9 名

パート 4：計画時：12 名，登録：0 名，完了：0 名，安全性評価：0 名，薬物動態評価：0 名

パート 5：計画時：12 名，登録：12 名，完了：11 名，安全性評価：12 名，薬物動態評価：12 名

パート 6：計画時：12 名，登録：12 名，完了：11 名，安全性評価：10 名，薬物動態評価：12 名

診断と主要な組入れ基準：

18 歳以上 55 歳以下の健康な男性及び女性

被験薬，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号：

ABT-494 3 mg 速放カプセル剤

ABT-494 12 mg 速放カプセル剤

ABT-494 15 mg 徐放錠

ABT-494 30 mg 徐放錠

各 ABT-494 製剤と外観上識別不能なプラセボ

治験薬は経口投与した。

投与期間：

パート 1：ABT-494 単回投与を 2 回（4 日間以上の間隔を空けてそれぞれ別の日に投与）

パート 2：ABT-494 単回投与を 3 回（4 日間以上の間隔を空けてそれぞれ別の日に投与）

パート 3：ABT-494 QD 投与を 7 日間又は外観上識別不能なプラセボ QD 投与を 7 日間

パート 5：ABT-494 BID 投与を 7 日間及び ABT-494 QD 投与を 7 日間

パート 6：ABT-494 BID 投与を 7 日間及び ABT-494 QD 投与を 7 日間

評価基準：

薬物動態：

C_{max}，T_{max}，AUC_t，AUC_∞，$t_{1/2}$，CL/F，C_{24}，C_{min}，DFL

安全性：

有害事象，バイタルサイン，身体検査，心電図，臨床検査

統計手法：

薬物動態：

パート 1：T_{max}，終末相の消失速度定数（β）並びに自然対数変換した C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞について，線形混合効果モデル解析を実施した。レジメン B（ABT-494 15 mg 1 日 1 回錠，試験製剤）の相対的バイオアベイラビリティを評価するため，対照レジメン A と比較した。

パート 2：レジメン D（30 mg 1 日 1 回錠）の相対的バイオアベイラビリティを評価するため，対照レジメン C（24 mg：12 mg 速放カプセル剤 × 2）と比較した。レジメン C に対するレジメン D のバイオアベイラビリティを評価する際に用いたモデルは，パート 1 と同一とした。

食事の影響を評価するため，レジメン E とレジメン D を比較した（試験製剤 30 mg 1 日 1 回錠を非絶食条件下と絶食条件下で比較）。T_{max}，β，C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞について，対応のある t 検定を有意水準 0.05 で実施した。自然対数変換した C_{max} 及び AUC の解析から，対照レジメンに対する試験レジメンのバイオアベイラビリティと 90%信頼区間を求めた。

パート 3：用量比例性を検討するため，7 日目の最終投与後の ABT-494 の薬物動態パラメータ（用量補正した C_{max}，$AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{24}）について解析した。定常状態に関しては，2 日目から 7 日目までの朝投与前の血漿中 ABT-494 濃度データを用い，反復測定分析を実施し評価した。また，7 日目と 1 日目の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ から算出した累積比を評価した。

パート 5 及び 6：自然対数変換した 7 日目の C_{max}，$AUC_{0\text{-}24}$，C_{24} 及び C_{min} について，線形混合効果モデル解析を実施した。パート 5 のレジメン K（6 mg BID）とレジメン L（15 mg QD）並びにパート 6 のレジメン M（12 mg BID）とレジメン N（30 mg QD）のバイオアベイラビリティを評価する際に用いたモデルは，パート 1 と同一とした。自然対数変換した C_{max}，$AUC_{0\text{-}24}$，C_{24} 及び C_{min} から，対照レジメンに対する試験レジメンのバイオアベイラビリティと 90%信頼区間を求めた。

安全性：

治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者を安全性解析に含めた。有害事象名は，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いた。治験薬投与後に発現した有害事象が認められた被験者数と割合を，レジメンごとに，MedDRA の器官別大分類（SOC）及び基本語別に一覧にした。あらかじめ規定した基準に従い，臨床的に意義があるものと判断する臨床検査値及びバイタルサインを特定した。

本試験のパート 3 では，臨床検査，バイタルサイン及び心電図の経時的変化に関して統計学的解析を実施した。

要約 / 結論：

薬物動態の結果：

パート 1：バイオアベイラビリティの点推定値及び 90%信頼区間を以下の表に示す。

Regimens Test vs. Reference	Pharmacokinetic Parameter	Central Value		Relative Bioavailability	
		Test	Reference	Point Estimate	90% Confidence Interval
B vs. A	C_{max}	23.86	63.93	0.373	0.312 – 0.446
	AUC_t	214.88	228.92	0.939	0.869 – 1.013
	AUC_∞	229.81	231.69	0.992	0.909 – 1.082

Regimen A = Single 12 mg dose of ABT-494 immediate-release capsule formulation under fasting conditions (Reference for B).

Regimen B = Single 15 mg dose of ABT-494 once-daily tablet formulation (BW*) under fasting conditions (Test for A).

パート 2：バイオアベイラビリティの点推定値及び 90%信頼区間を以下の表に示す。

Regimens Test vs. Reference	Pharmacokinetic Parameter	Central Value		Relative Bioavailability	
		Test	Reference	Point Estimate	90% Confidence Interval
D vs. C	C_{max}	60.48	164.41	0.368	0.326 – 0.415
	AUC_t	460.49	505.11	0.912	0.828 – 1.004
	AUC_∞	474.54	508.78	0.933	0.845 – 1.029
E vs. D	C_{max}	72.40	60.48	1.197	1.027 – 1.395
	AUC_t	545.07	460.49	1.184	1.042 – 1.344
	AUC_∞	555.84	474.54	1.171	1.035 – 1.326

Regimen C = Single 24 mg dose of ABT-494 (2 × 12 mg immediate-release capsules) under fasting conditions (Reference for D).

Regimen D = Single 30 mg dose of ABT-494 once-daily tablet formulation (BX*) under fasting conditions (Test for C and Reference for E).

Regimen E = Single 30 mg dose of ABT-494 once-daily tablet formulation (BX*) following a high-fat/high-calorie breakfast (Test for D).

パート 3：用量補正した平均投与前濃度値は，4 日目と 7 日目で顕著な差がなかったことから，QD 投与 4 日目までに定常状態に到達することが示された。自然対数変換した用量補正後の C_{max}，C_{24} 及び $AUC_{0\text{-}24}$，並びに β について，解析を実施した。ABT-494 15 mg QD レジメンのこれらのパラメータは，いずれも ABT-494 30 mg QD レジメンと比較して統計学的な有意差は認められなかったことから，15 mg 及び 30 mg の薬物動態パラメータは用量に比例することが示された。15 mg QD 投与レジメンと 30 mg QD 投与レジメン間で累積比に統計学的な有意差は認められなかった。

*新薬承認情報提供時に置換

薬物動態の結果（続き）：

パート 5：バイオアベイラビリティの点推定値及び 90%信頼区間を以下の表に示す。

Regimens Test vs. Reference	Pharmacokinetic Parameter	Central Value		Relative Bioavailability	
		Test	Reference	Point Estimate	90% Confidence Interval
L vs. K	C_{max}	30.34	33.40	0.909	0.736 – 1.122
	AUC_{0-24}	270.63	288.29	0.939	0.837 – 1.053
	C_{24}	2.90	3.51	0.826	0.646 – 1.057
	C_{min}	2.86	2.62	1.090	0.852 – 1.395

Regimen K = 6 mg BID of ABT-494 (2 × 3 mg immediate-release capsules) × 7 days under fasting conditions (Reference for L).

Regimen L = 15 mg QD of ABT-494 once-daily tablet formulation (BW*) × 7 days under fasting conditions (Test for K).

パート 6：バイオアベイラビリティの点推定値及び 90%信頼区間を以下の表に示す。

Regimens Test vs. Reference	Pharmacokinetic Parameter	Central Value		Relative Bioavailability	
		Test	Reference	Point Estimate	90% Confidence Interval
N vs. M	C_{max}	64.83	72.04	0.900	0.732 – 1.107
	AUC_{0-24}	511.26	524.76	0.974	0.869 – 1.092
	C_{24}	4.03	6.53	0.617	0.499 – 0.764
	C_{min}	3.48	3.99	0.874	0.747 – 1.022

Regimen M = 12 mg BID of ABT-494 immediate-release capsules × 7 days under fasting conditions (Reference for N).

Regimen N = 30 mg QD of ABT-494 once-daily tablet formulation (BX*) × 7 days under fasting conditions (Test for M).

安全性の結果：

検討したレジメンはおおむね良好な忍容性を示した。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，本試験で新たな安全性の問題は認められなかった。

*新薬承認情報提供時に置換

結論：

絶食条件下，1 日 1 回錠 15 mg（BW*）及び 30 mg（BX*）単回投与における ABT-494 の AUC は，それぞれ速放カプセル剤での 12 mg 及び 24 mg と同程度であった。絶食条件下で，1 日 1 回錠 15 mg 及び 30 mg 単回投与後の ABT-494 の C_{max} の中心値は，速放カプセル剤 12 mg 及び 24 mg と比較して 63%低かった。

高脂肪食摂取後の ABT-494 30 mg 1 日 1 回錠投与では，絶食条件下での投与と比較して ABT-494 の C_{max} 及び AUC は約 20%増加した。

1 日 1 回錠の QD 反復投与で血漿中 ABT-494 に顕著な蓄積は認められず，投与 4 日目までに定常状態に到達した。1 日 1 回錠 15 mg 及び 30 mg の定常状態における ABT-494 の曝露量は，用量に比例した。

絶食条件下での 1 日 1 回錠 15 mg QD 及び 30 mg QD のレジメンで反復投与したときの ABT-494 の $AUC_{0\text{-}24}$，C_{max} 及び C_{min} は，速放カプセル剤をそれぞれ 6 mg BID 及び 12 mg BID のレジメンで反復投与したときと同程度であった。

検討したレジメンはおおむね良好な忍容性を示した。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，本試験で新たな安全性の問題は認められなかった。

*新薬承認情報提供時に置換

M14-678 試験

治験の標題：
健康成人を対象として ABT-494 1 日 1 回錠 7.5 mg の単回投与を ABT-494 速放カプセル剤 3 mg の 2 回投与と比較するバイオアベイラビリティ試験

治験実施施設：
1 施設

治験責任医師：
1 名

公表文献（参考資料）：
なし

治験期間（年数）：
最初の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

開発のフェーズ：I

目的：
絶食条件下で，ABT-494 1 日 1 回錠（7.5 mg，BY* ）のバイオアベイラビリティを ABT-494 速放カプセル剤（3 mg を 2 回投与）と比較する。

治験方法：
第 I 相，単回投与，非盲検，ランダム化試験を 2 レジメン，2 期，クロスオーバーデザインに従って実施した。選択基準に従い，健康状態が良好な男性及び女性の成人被験者（N = 12）を選択し，治験に参加させた。

Sequence Group	Number of Subjects	Regimens	
		Period 1	Period 2
1	6	A	B
2	6	B	A

Regimen A: Two 3 mg doses of ABT-494 immediate-release capsule formulation administered 12 hours apart under fasting conditions (reference).

Regimen B: Single 7.5 mg dose of ABT-494 once-daily tablet formulation (BY*) administered under fasting conditions (test).

各レジメンの第 1 期及び第 2 期において，ABT-494 測定用血液検体を治験薬投与前及び投与後 72 時間まで採取した。

被験者数（計画時と解析時）：
計画時：12 名，ランダム化：12 名，完了：12 名，安全性評価：12 名，薬物動態評価：12 名

診断と主要な組入れ基準：
18 歳以上 55 歳以下の健康な男性及び女性

被験薬，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号：
ABT-494 3 mg 速放カプセル剤及び ABT-494 7.5 mg 1 日 1 回錠（BY*）
すべてのレジメンは経口にて投与した。

投与期間：
ABT-494 は各投与期の 1 日目に投与した。

評価基準：

薬物動態：

ABT-494：C_{max}，T_{max}，$t_{1/2}$，AUC_t，AUC_∞，CL/F

安全性：

有害事象，身体検査，バイタルサイン，心電図，臨床検査

統計手法：

薬物動態：

T_{max}，終末相の消失速度定数（β），並びに自然対数変換した C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞について，線形混合効果解析を実施した。モデルには系列（投与順序），投与期，レジメン，コホート，及び投与期とコホートの相互作用を効果として含めた。

自然対数変換した C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞の解析から得られた中心値の比とその 90%信頼区間を用い，対照レジメンであるレジメン A と比較したレジメン B のバイオアベイラビリティを評価した。

安全性：

治験薬投与後に有害事象が認められた被験者数と割合を一覧表にした。あらかじめ規定した基準に従い，臨床的に意義があるものと判断する臨床検査値及びバイタルサイン測定値を特定した。

要約 / 結論：

薬物動態の結果：

絶食条件下で ABT-494 の 1 日 1 回錠（BY*）7.5 mg の単回投与を ABT-494 3 mg 速放カプセル剤の 12 時間間隔での 2 回投与と比較した相対的バイオアベイラビリティを以下の表に示す。

Regimens Test vs. Reference	Pharmacokinetic Parameter (unit)	Central Values		Relative Bioavailability	
		Test	Reference	Point Estimate	90% Confidence Interval
B vs. A	C_{max} (ng/mL)	13.4	20.4	0.657	0.569 – 0.758
	AUC_t (ng•h/mL)	133	158	0.842	0.774 – 0.915
	AUC_∞ (ng•h/mL)	138	160	0.860	0.797 – 0.928

Regimen A = Two 3 mg doses of ABT-494 immediate-release capsule formulation administered 12 hours apart under fasting conditions (Reference).

Regimen B = Single 7.5 mg dose of ABT-494 once-daily tablet formulation (BY*) administered under fasting conditions (Test).

安全性の結果：

検討したレジメンは，おおむね良好な忍容性を示した。本試験期間中，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なく，本試験で新たな安全性の問題は認められなかった。

結論：

絶食条件下で，1 日 1 回錠（BY*）7.5 mg の単回投与による ABT-494 の C_{max} 及び AUC_∞の中心値は，速放カプセル剤 3 mg の 12 時間間隔での 2 回投与と比較してそれぞれ 66%及び 86%であった。

検討したレジメンは，おおむね良好な忍容性を示した。本試験期間中，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なく，本試験で新たな安全性の問題は認められなかった。

*新薬承認情報提供時に置換

M14-679 試験

治験の標題： ABT-494 の第 III 相 RA 試験で使用した 1 日 1 回錠に対する 3 つの ABT-494 1 日 1 回錠プロトタイプのバイオアベイラビリティ及び新規製剤プロトタイプに対する食事の影響を評価する第 I 相試験	
治験実施施設： 1 施設	
治験責任医師： 1 名	
公表文献（参考資料）： なし	
治験期間（年数）： 最初の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発のフェーズ：I
目的： パート 1：3 つの ABT-494 被験錠剤（30 mg，BZ* / CA* / CB* ）のバイオアベイラビリティを対照製剤である ABT-494 1 日 1 回錠（30 mg，BX* ）と比較し，3 つの被験製剤に対する高脂肪食の影響を評価する。 パート 2：選択した ABT-494 被験錠剤（15 mg，CD* ）のバイオアベイラビリティを対照製剤である ABT-494 1 日 1 回錠剤（15 mg，BW* ）と比較する。 パート 3：選択した ABT-494 被験錠剤（15 mg，CC* 及び CD* ）のバイオアベイラビリティを対照製剤である ABT-494 1 日 1 回錠（15 mg，BW* ）と比較する。	
治験方法： パート 1 は，単回投与，非盲検，ランダム化，4 期，12 系列，不完全クロスオーバーデザインに従って実施した（各期の投与間隔は 4 日以上）。 パート 2 は，単回投与，非盲検，ランダム化，2 期，2 系列，クロスオーバーデザインに従って実施した（各期の投与間隔は 4 日以上）。 パート 3 は，単回投与，非盲検，ランダム化，3 期，3 系列，クロスオーバーデザインに従って実施した（各期の投与間隔は 4 日以上）。 ABT-494 測定用血液検体を，各期の治験薬投与後 72 時間にわたり経時的に採取した。	
被験者数（計画時と解析時）： 計画時：72 名，登録：73 名，完了：71 名，安全性評価：72 名，薬物動態評価：72 名	
診断と主要な組入れ基準： 18 歳以上 55 歳以下の健康な男性及び女性	

*新薬承認情報提供時に置換

被験薬，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号： パート 1： ABT-494 30 mg BZ* 製剤（[redacted]%酒石酸を用いた[redacted]法） ABT-494 30 mg CA* 製剤（[redacted]%酒石酸を用いた[redacted]法） ABT-494 30 mg CB* 製剤（[redacted]%酒石酸を用いた[redacted]法） パート 2： ABT-494 15 mg 被験錠剤（パート 1 の結果に基づき選択した製剤） パート 3： ABT-494 15 mg CC* 製剤（[redacted]%酒石酸を用いた[redacted]法） ABT-494 15 mg CD* 製剤（[redacted]%酒石酸を用いた[redacted]法） 投与：単回 投与経路：経口
投与期間： パート 1：ABT-494 単回投与を 4 日間隔で 4 回 パート 2：ABT-494 単回投与を 4 日間隔で 2 回 パート 3：ABT-494 単回投与を 4 日間隔で 3 回
評価基準： 薬物動態：最高血漿中濃度（C_{max}），C_{max} 到達時間（T_{max}），見かけの終末相の消失速度定数（β），終末相の消失半減期（$t_{1/2}$），時間 0 から血漿中薬物濃度が測定可能な最終時点時間 t までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_t），時間 0 から∞時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_∞），見かけの経口クリアランス（CL/F）
統計手法： 薬物動態： パート 1：T_{max}，β，並びに自然対数変換した C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞について，線形混合効果解析を実施した。モデルには系列（投与順序），投与期，レジメン，コホート及び投与期とコホートの相互作用を効果として含めた。混合モデルの枠内で，被験レジメン B（ABT-494 30 mg BZ* 製剤，絶食条件下），被験レジメン D（ABT-494 30 mg CA* 製剤，絶食条件下）及び被験レジメン F（ABT-494 30 mg CB* 製剤，絶食条件下）を対照レジメン A（ABT-494 30 mg BX* 製剤，絶食条件下）と比較した。 レジメン A に対する各被験レジメンのバイオアベイラビリティを，自然対数変換した C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞の解析から求めた中心値の比と 90%信頼区間を用いて評価した。 高脂肪食の影響を評価するため，レジメン C（ABT-494 30 mg BZ* 製剤，高脂肪食後）とレジメン B，レジメン E（ABT-494 30 mg CB* 製剤，高脂肪食後）とレジメン D，及びレジメン G（ABT-494 30 mg CB* 製剤，高脂肪食後）とレジメン F を比較する，上記と同様の解析を実施した。 パート 2：相対的バイオアベイラビリティを評価するため，被験レジメン I（ABT-494 15 mg CD* 製剤，絶食条件下）を対照レジメン H（ABT-494 15 mg BW*製剤，絶食条件下）と比較した。上記のパート 1 と同様の解析を実施した。 パート 3：相対的バイオアベイラビリティを評価するため，被験レジメン K 及び L（ABT-494 15 mg 製剤，それぞれ CC* 及び CD* ，絶食条件下）を対照レジメン J（ABT-494 15 mg BW*製剤，絶食条件下）と比較した。上記のパート 1 と同様の解析を実施した。

*新薬承認情報提供時に置換

要約 / 結論：

薬物動態の結果：

パート 1

Regimens Test vs. Reference	Pharmacokinetic Parameter	Central Value Test	Central Value Reference	Relative Bioavailability Point Estimate	Relative Bioavailability 90% Confidence Interval
B vs. A	C_{max}	54.70	54.47	1.004	0.902 – 1.118
	AUC_t	472.18	478.13	0.988	0.932 – 1.046
	AUC_∞	481.93	494.82	0.974	0.917 – 1.034
D vs. A	C_{max}	56.80	54.47	1.043	0.937 – 1.161
	AUC_t	470.02	478.13	0.983	0.928 – 1.041
	AUC_∞	482.37	494.82	0.975	0.918 – 1.035
F vs. A	C_{max}	55.79	54.47	1.024	0.920 – 1.140
	AUC_t	457.71	478.13	0.957	0.904 – 1.014
	AUC_∞	473.44	494.82	0.957	0.901 – 1.016

Regimen A = Single 30 mg dose of ABT-494 BX* administered under fasting conditions (reference for B, D and F)

Regimen B = Single 30 mg dose of ABT-494 BZ* administered under fasting conditions (test for A)

Regimen D = Single 30 mg dose of ABT-494 CA* administered under fasting conditions (test for A)

Regimen F = Single 30 mg dose of ABT-494 CB* administered under fasting conditions (test for A)

C vs. B	C_{max}	71.50	54.70	1.307	1.125 – 1.518
	AUC_t	610.98	472.18	1.294	1.194 – 1.403
	AUC_∞	615.41	481.93	1.277	1.174 – 1.389
E vs. D	C_{max}	76.67	56.80	1.350	1.164 – 1.566
	AUC_t	613.72	470.02	1.306	1.205 – 1.414
	AUC_∞	620.16	482.37	1.286	1.183 – 1.397
G vs. F	C_{max}	85.13	55.79	1.526	1.318 – 1.766
	AUC_t	592.71	457.71	1.295	1.197 – 1.401
	AUC_∞	601.98	473.44	1.271	1.171 – 1.380

Regimen B = Single 30 mg dose of ABT-494 BZ* administered under fasting conditions (reference for C)

Regimen C = Single 30 mg dose of ABT-494 BZ* administered after high-fat meal (test for B)

Regimen D = Single 30 mg dose of ABT-494 CA* administered under fasting conditions (reference for E)

Regimen E = Single 30 mg dose of ABT-494 CA* administered after high-fat meal (test for D)

Regimen F = Single 30 mg dose of ABT-494 CB* administered under fasting conditions (reference for G)

Regimen G = Single 30 mg dose of ABT-494 CB* administered after high-fat meal (test for F)

*新薬承認情報提供時に置換

薬物動態の結果（続き）：

パート 2

Regimens Test vs. Reference	Pharmacokinetic Parameter	Central Value Test	Central Value Reference	Relative Bioavailability Point Estimate	Relative Bioavailability 90% Confidence Interval
I vs. H	C_{max}	29.92	28.37	1.055	0.900 – 1.236
	AUC_t	228.51	257.42	0.888	0.784 – 1.005
	AUC_∞	236.57	274.72	0.861	0.759 – 0.977

Regimen H = Single 15 mg dose of ABT-494 BW*administered under fasting conditions (reference)

Regimen I = Single 15 mg dose of ABT-494 CD* administered under fasting conditions (test)

パート 3

Regimens Test vs. Reference	Pharmacokinetic Parameter	Central Value Test	Central Value Reference	Relative Bioavailability Point Estimate	Relative Bioavailability 90% Confidence Interval
K vs. J	C_{max}	29.93	28.31	1.057	0.939 – 1.190
	AUC_t	262.22	270.17	0.971	0.900 – 1.046
	AUC_∞	268.57	278.30	0.965	0.894 – 1.041
L vs. J	C_{max}	29.43	28.31	1.040	0.924 – 1.170
	AUC_t	260.36	270.17	0.964	0.894 – 1.039
	AUC_∞	265.57	278.30	0.954	0.884 – 1.030

Regimen J = Single 15 mg dose of ABT-494 BW*administered under fasting conditions (reference)

Regimen K = Single 15 mg dose of ABT-494 CC* administered under fasting conditions (test)

Regimen L = Single 15 mg dose of ABT-494 CD* administered under fasting conditions (test)

安全性の結果：

検討したレジメンは，おおむね良好な忍容性を示した。本試験期間中，臨床的に意義があると判断し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なく，本試験で新たな安全性の問題は認められなかった。

結論：

絶食条件下において，評価した ABT-494 1 日 1 回錠の 30 mg [redacted]プロトタイプ（BZ*，[redacted]%酒石酸；CA*，[redacted]%酒石酸；CB*，[redacted]%酒石酸）は，[redacted]製剤 BX*（第 III 相 RA 試験に用いた製剤，[redacted]%酒石酸）と生物学的に同等であった。高脂肪食は絶食条件下と比較して，被験製剤 BZ*， CA* 及び CB* による ABT-494 の C_{max} をそれぞれ 31%，35%及び 53%，AUC を約 30%増加させた。

被験者数が 24 名であったパート 3 の評価から，絶食条件下において，ABT-494 15 mg 1 日 1 回錠の[redacted]被験製剤（CC*，[redacted]%酒石酸及び CD*，[redacted]%酒石酸）の単回投与は，[redacted]製剤 BW*（[redacted]%酒石酸）と生物学的に同等であった。

検討したレジメンは，おおむね良好な忍容性を示した。本試験期間中，臨床的に意義があると判断し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なく，本試験で新たな安全性の問題は認められなかった。

*新薬承認情報提供時に置換

M15-878 試験

治験の標題： ウパダシチニブ（ABT-494）市販候補製剤の第 III 相関節リウマチ試験で使用した製剤に対するバイオアベイラビリティ，並びに市販候補製剤のウパダシチニブ曝露量に及ぼす高脂肪食の影響を評価する第 I 相試験	
治験実施施設： 1 施設	
治験責任医師： 1 名	
公表文献（参考資料）： なし	
治験期間（年数）： 最初の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発のフェーズ：I
目的： パート 1：30 mg 含有第 III 相試験用対照製剤（BX*）に対するウパダシチニブ 30 mg 含有市販候補製剤（CG*）のバイオアベイラビリティ，並びに 30 mg 市販候補製剤（CG*）のウパダシチニブ曝露量に及ぼす高脂肪 / 高カロリー食の影響を評価する。 パート 2：15 mg 含有第 III 相試験用対照製剤（BW*）に対するウパダシチニブ 15 mg 含有市販候補製剤（CF*）のバイオアベイラビリティを評価する。	
治験方法： パート 1 は，3 期，6 系列，ランダム化，クロスオーバーデザインで実施した。 パート 2 は，2 期，2 系列，ランダム化，クロスオーバーデザインで実施した。 登録された被験者は，パート 1 ではレジメン A，B 及び C で構成される 6 系列のいずれかに，パート 2 ではレジメン D 及び E で構成される 2 系列のいずれかに，同被験者数でランダムに割り付けられた。 レジメン A　絶食条件下で，ウパダシチニブ 30 mg 第 III 相関節リウマチ試験用製剤（BX*）の単回投与（レジメン B の対照レジメン）。 レジメン B　絶食条件下で，ウパダシチニブ 30 mg 市販候補製剤（CG*）の単回投与（レジメン A の試験レジメン，レジメン C の対照レジメン）。 レジメン C　高脂肪 / 高カロリー食摂取後にウパダシチニブ 30 mg 市販候補製剤（CG*）の単回投与（レジメン B の試験レジメン）。 レジメン D　絶食条件下で，ウパダシチニブ 15 mg 第 III 相関節リウマチ試験用製剤（BW*）の単回投与（レジメン E の対照レジメン）。 レジメン E　絶食条件下で，ウパダシチニブ 15 mg 市販候補製剤（CF*）の単回投与（レジメン D の試験レジメン）。	
被験者数（計画時と解析時）： パート 1：計画時：42 名，登録：42 名，完了：42 名，安全性評価：42 名，薬物動態評価：42 名 パート 2：計画時：40 名，登録：40 名，完了：40 名，安全性評価：40 名，薬物動態評価：40 名	
診断と主要な組入れ基準： 18 歳以上 55 歳以下の健康な男性又は女性	

*新薬承認情報提供時に置換

被験薬，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号：

	Upadacitinib Formulations			
	Regimen A (Reference)	Regimen B and C (Test)	Regimen D (Reference)	Regimen E (Test)
Dosage Form	Tablet	Tablet	Tablet	Tablet
Formulation	BX* Phase 3	CG* Market-Image	BW* Phase 3	CF* Market-Image
Strength (mg)	30	30	15	15
Mode of Administration	Oral	Oral	Oral	Oral

投与期間：

パート 1：ウパダシチニブ 30 mg を各 3 投与期に単回投与（各投与は 4 日間以上の間隔を空けて投与）

パート 2：ウパダシチニブ 15 mg を各 2 投与期に単回投与（各投与は 4 日間以上の間隔を空けて投与）

評価基準：

薬物動態：

最高血漿中濃度（C_{max}），C_{max} 到達時間（T_{max}），時間 0 から血漿中薬物濃度が測定可能な最終時点時間 t までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_t），時間 0 から∞時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{inf}），時間 0 から投与 12 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-12}），投与 12 時間後から血漿中薬物濃度が測定可能な最終時点時間 t までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{12-t}）

安全性：

有害事象，バイタルサイン，身体検査，心電図，臨床検査

統計手法：

薬物動態：

自然対数変換した C_{max}，AUC_t，AUC_{inf}，AUC_{0-12} 及び AUC_{12-t} について線形混合効果解析を実施した。本モデルにおいては，系列（投与順序），投与期及びレジメンを効果として含めた。被験者内及び被験者間分散-共分散構造（variance-covariance structure）に関しては，レジメンの効果に対しての REPEATED ステートメントを用いて構成することとした。パート 1 については，データに基づき，分散及び共分散はそれぞれ一定の値（compound symmetry variance-covariance structure）とした。パート 2 についても，分散及び共分散はそれぞれ一定の値（compound symmetry variance-covariance structure）とした。

パート 1 については，相対的バイオアベイラビリティを評価するために，試験レジメン B（ウパダシチニブ 30 mg 市販候補製剤 CG* - 絶食条件下）を対照レジメン A（ウパダシチニブ 30 mg 第 III 相試験用製剤 BX* - 絶食条件下）と比較した。また，食事の影響を評価するために，試験レジメン C（ウパダシチニブ 30 mg 市販候補製剤 CG* - 高脂肪 / 高カロリー食）をレジメン B と比較した。

パート 2 については，相対的バイオアベイラビリティを評価するために，試験レジメン E（ウパダシチニブ 15 mg 市販候補製剤 CF* - 絶食条件下）を対照レジメン D（ウパダシチニブ 15 mg 第 III 相試験用製剤BW* - 絶食条件下）と比較した。

対照レジメンに対する試験レジメンのバイオアベイラビリティは，自然対数変換した C_{max}，AUC_t，AUC_{inf}，AUC_{0-12} 及び AUC_{12-t} の解析から得られた点推定値及び 90%信頼区間により評価した。類似性は，通常の生物学的同等性の範囲 0.80–1.25 で評価した。

*新薬承認情報提供時に置換

要約 / 結論：

薬物動態の結果：

絶食条件下で，ウパダシチニブ 30 mg 市販候補製剤（CG*）を単回投与したときのウパダシチニブ 30 mg 第 III 相関節リウマチ試験用製剤（BX*）に対するバイオアベイラビリティ，並びに絶食条件下に対する高脂肪 / 高カロリー食摂取後のウパダシチニブ 30 mg 市販候補製剤（CG*）単回投与のバイオアベイラビリティの点推定値及び 90%信頼区間（パート 1）

Regimens Test vs. Reference	Pharmacokinetic Parameter	Central Value Test	Central Value Reference	Relative Bioavailability Point Estimate	Relative Bioavailability 90% Confidence Interval
Regimen B	C_{max}	55.6	51.7	1.075	0.990 - 1.166
vs	AUC_t	462	453	1.019	0.968 - 1.073
Regimen A	AUC_∞	474	466	1.017	0.968 - 1.069
	AUC_{0-12}	344	327	1.051	0.988 – 1.118
	AUC_{12-t}	111	116	0.960	0.866 – 1.063
Regimen C	C_{max}	77.2	55.6	1.389	1.280 – 1.508
vs	AUC_t	603	462	1.305	1.239 – 1.374
Regimen B	AUC_∞	612	474	1.293	1.230 – 1.358

Regimen A: Single 30 mg dose of upadacitinib Phase 3 RA formulation (BX*) administered under fasting conditions (reference for B).

Regimen B: Single 30 mg dose of upadacitinib market-image formulation (CG*) administered under fasting conditions (test for A, reference for C).

Regimen C: Single 30 mg dose of upadacitinib market-image formulation (CG*) administered after high-fat/high-calorie meal (test for B).

絶食条件下で，ウパダシチニブ 15 mg 市販候補製剤（CF*）を単回投与したときのウパダシチニブ 15 mg 第 III 相関節リウマチ試験用製剤（BW*）に対するバイオアベイラビリティの点推定値及び 90%信頼区間（パート 2）

Regimens Test vs. Reference	Pharmacokinetic Parameter	Central Value Test	Central Value Reference	Relative Bioavailability Point Estimate	Relative Bioavailability 90% Confidence Interval
Regimen E	C_{max}	25.0	24.4	1.023	0.939 – 1.113
vs	AUC_t	222	219	1.017	0.972 – 1.064
Regimen D	AUC_∞	228	224	1.016	0.969 – 1.066
	AUC_{0-12}	168	165	1.018	0.960 – 1.080
	AUC_{12-t}	49.4	50.0	0.987	0.886 – 1.100

Regimen D: Single 15 mg dose of upadacitinib Phase 3 RA formulation (BW*) administered under fasting conditions (reference for E).

Regimen E: Single 15 mg dose of upadacitinib market-image formulation (CF*) administered under fasting conditions (test for D).

安全性の結果：

検討したレジメンはおおむね良好な忍容性を示した。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，本試験で新たな安全性の問題は認められなかった。

結論：

ウパダシチニブ市販候補製剤（CF* ：15 mg 含有，CG* ：30 mg 含有）は，ウパダシチニブ第 III 相関節リウマチ試験用製剤（BW*: 15 mg 含有，BX* ：30 mg 含有）と生物学的に同等であった。高脂肪 / 高カロリー食摂取により，市販候補製剤を用いたウパダシチニブ曝露に対して臨床的に意義のある影響は認められなかった（絶食条件下と比較して C_{max} で 40%のみ増加及び AUC で 30%のみ増加）。

検討したレジメンはおおむね良好な忍容性を示した。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，本試験で新たな安全性の問題は認められなかった。

*新薬承認情報提供時に置換

M16-552 試験

治験の標題：
健康成人を対象にウパダシチニブ（ABT-494）経口用溶液製剤のバイオアベイラビリティを第 III 相関節リウマチ試験で使用した 1 日 1 回錠に対し評価する第 I 相試験

治験実施施設：
1 施設

治験責任医師：
1 名

公表文献（参考資料）：
なし

治験期間（年数）：	開発のフェーズ：I
最初の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	

目的：
本試験の目的は，健康成人を対象に絶食条件下でウパダシチニブ 6 mg 経口用溶液（1 mg/mL）製剤を 12 時間ごとに 2 回投与したときのバイオアベイラビリティを，ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回錠（BW*）の単回投与と比較することであった。

治験方法：
本試験は，被験者 24 名の第 I 相，非盲検，ランダム化，2 期，2 系列クロスオーバー試験であった。被験者を 2 系列のうちひとつに同被験者数でランダムに割り付け，各投与期にレジメン A（絶食条件下でウパダシチニブ［ABT-494］6 mg 経口用溶液［1 mg/mL］製剤を 12 時間ごとに 2 回投与）又はレジメン B（絶食条件下でウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回錠［BW*］を単回投与）による投与を行った。

ウパダシチニブ測定用血液検体を，以下の時点で採取した。

- レジメン A：投与前（0 時間）及び朝投与後 0.25，0.5，1，1.5，2，3，6，9，12（夕投与前），12.25，12.5，13，13.5，14，15，18，21，24，36，48，72 時間
- レジメン B：投与前（0 時間）及び投与後 0.5，1，1.5，2，3，4，6，9，12，16，24，36，48，72 時間

被験者数（計画時と解析時）：
計画時：24 名，登録：24 名，完了：23 名，安全性評価：24 名，薬物動態評価：23 名

診断と主要な組入れ基準：
1) スクリーニング時に 18 歳以上 55 歳以下の男性又は女性
2) 体格指数（BMI）が 18.0 kg/m^2 以上 29.9 kg/m^2 以下の者（BMI は，小数点以下第 2 位で四捨五入）

被験薬，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号：

	Upadacitinib Regimens	
	Regimen A (Test)	Regimen B (Reference)
Active Ingredient	ABT-494 (Upadacitinib)	ABT-494 (Upadacitinib)
Mode of Administration	Oral	Oral
Formulation	Upadacitinib Oral Solution (1 mg/mL)	BW*
Dose Strength	6 mg	15 mg
Dosage Form	Solution	Tablet
Drug Preparation	Extemporaneous Dose Preparation (EDP)	Tablets in bottle

*新薬承認情報提供時に置換

投与期間：

すべての投与は 1 日目に経口で実施した。レジメン A では，約 12 時間ごとに 1 日 2 回（BID）（朝投与及び夕投与）投与した。レジメン B では，1 日 1 回（QD）投与した。

評価基準：

薬物動態：

C_{max}，T_{max}，AUC_t，AUC_{inf}

服用性調査：

味覚評価

安全性：

有害事象，バイタルサイン，身体検査，12 誘導心電図（ECG），臨床検査

統計手法：

薬物動態：

SAS®バージョン 9.3 PROC MIXED を用い，自然対数変換した C_{max} 及び AUC について，線形混合効果解析を実施した。本モデルには，系列（投与順序），投与期及びレジメンを効果として含めた。混合効果解析の被験者内及び被験者間分散-共分散構造（variance-covariance structure）として，分散及び共分散はそれぞれ一定の値（compound symmetry structure）とした。自由度のオプションとしては Kenward-Roger 法を選択した。混合モデル化枠内で，有意水準 0.05 にて検定を行い試験レジメンと対照レジメンを比較した。

相対的バイオアベイラビリティを評価するため，試験レジメン A（絶食条件下でウパダシチニブ［ABT-494］6 mg 経口用溶液［1 mg/mL］製剤を 12 時間ごとに 2 回投与）を対照レジメン B（絶食条件下でウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回錠［BW*］を単回投与）と比較した。

対照レジメンに対する試験レジメンのバイオアベイラビリティは，自然対数変換した C_{max} 及び AUC の解析より求めた点推定値及び 90%信頼区間により評価した。これらの信頼区間は，混合効果解析枠内で対数スケールでの最小二乗平均の差の信頼区間の上限値及び下限値を逆対数変換して求めた。

服用性調査：

服用性調査に参加した被験者数及び割合は，味覚評価別に一覧にした。

安全性：

有害事象名は，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いた。治験薬投与後に有害事象（治験薬投与開始後に発現又は悪化したすべての事象）が認められた被験者数と割合を，レジメンごとに，MedDRA の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に一覧にした。更に，有害事象が認められた被験者数を重症度別及び治験薬との因果関係別に一覧にした。被験者が同一の PT を複数回報告した場合，最も重症度の高い事象に対して 1 回のみカウントした。SOC 内で複数の種類の事象を報告した被験者は，当該 SOC に対して 1 回のみカウントした。

あらかじめ規定した基準に従い，臨床的に意義があるものと判断する臨床検査値及びバイタルサイン測定値を特定した。

*新薬承認情報提供時に置換

要約 / 結論：

薬物動態の結果：

相対的バイオアベイラビリティを評価するため，C_{max}，AUC_t 及び AUC_{inf} の中心値の比の点推定値及び 90%信頼区間を以下に示す。

Regimens Test vs. Reference	Pharmacokinetic Parameter	Point Estimate	90% Confidence Interval
Regimen A vs. Regimen B	C_{max} (ng/mL)	1.301	1.164, 1.453
	AUC_t (ng•h/mL)	1.184	1.102, 1.272
	AUC_{inf} (ng•h/mL)	1.169	1.087, 1.258

服用性調査：

検討したウパダシチニブ経口用溶液製剤は，香料や甘味剤を含有せず，回答の大部分は，ウパダシチニブ経口用溶液の味に否定的な見方を示した。

安全性の結果：

検討した両レジメンは，良好な忍容性を示した。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，本試験で新たな安全性の問題は認められなかった。

結論：

絶食条件下でのウパダシチニブ 6 mg 経口用溶液（1 mg/mL）の 12 時間ごとの 2 回投与では，ウパダシチニブ 15 mg 徐放錠（BW*製剤）単回投与と比較して C_{max} が 30%及び AUC_{inf} が 17%高かった。

検討した両レジメンは，良好な忍容性を示した。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，本試験で新たな安全性の問題は認められなかった。

*新薬承認情報提供時に置換

M16-094 試験

治験の標題： ABT-494 の 45 mg を 1 錠製剤で投与したときの，30 mg 錠（BX* 製剤）と 15 mg 錠（BW*製剤）の投与に対するバイオアベイラビリティ，並びに 45 mg 1 錠のバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を評価する第 I 相試験	
治験実施施設： 1 施設	
治験責任医師： 1 名	
公表文献（参考資料）： なし	
治験期間（年数）： 最初の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発のフェーズ：I
目的： 1. 健康被験者を対象に，絶食条件下での 45 mg 含有 ABT-494（ウパダシチニブ）錠（ CJ* ）のバイオアベイラビリティを 15 mg 及び 30 mg 含有 ABT-494 錠（それぞれ BW* 及び BX*）として 45 mg 投与した場合と比較する。 2. 健康被験者を対象に，45 mg 含有ウパダシチニブ錠（ CJ* ）のバイオアベイラビリティに及ぼす高脂肪 / 高カロリー食の影響を評価する。	
治験方法： 本試験は，良好な健康状態の成人被験者 24 名を対象に単回投与，非盲検，ランダム化試験を 3 期，6 系列クロスオーバーデザインで実施した。 被験者を，以下に示す治験薬レジメンの 6 系列（1 系列あたり 4 名）のひとつに同被験者数でランダムに割り付けた。 レジメン A　絶食条件下で 45 mg 含有ウパダシチニブ錠（ CJ* ）の単回投与（レジメン B の試験レジメン及びレジメン C の対照レジメン） レジメン B　絶食条件下で 15 mg 含有錠（BW*）と 30 mg 含有錠（BX*）によるウパダシチニブ 45 mg の単回投与（レジメン A の対照レジメン） レジメン C　高脂肪 / 高カロリー食摂取後の 45 mg 含有ウパダシチニブ錠（ CJ* ）の単回投与（レジメン A の試験レジメン） ウパダシチニブ測定用血液検体を，各期で投与後 72 時間まで採取した。	
被験者数（計画時と解析時）： 計画時：24 名，登録：24 名，完了：24 名，安全性評価：24 名，薬物動態評価：24 名	
診断と主要な組入れ基準： 18 歳以上 55 歳以下の健康な男性又は女性	

*新薬承認情報提供時に置換

被験薬，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号：

	Upadacitinib (Test/Reference)	Upadacitinib (Reference)	
Formulation	CJ*	BW*	BX*
Tartaric Acid Content	[redacted]%	[redacted]%	[redacted]%
Formulation Process	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Strength (mg)	45	15	30

治験薬を経口投与した。

投与期間：

被験者に，投与間に 4 日間の休薬期間を設け，ウパダシチニブ 45 mg を 3 回単回投与した。

評価基準：

薬物動態：

C_{max}，T_{max}，AUC_t，AUC_{inf}

統計手法：

薬物動態：

相対的バイオアベイラビリティを評価するため，絶食条件下で試験レジメン A の 45 mg 含有錠（ CJ* ）を対照レジメン B の 45 mg 用量（BW*及び BX*）と比較した。食事の影響を評価するため，試験レジメン C（ CJ* －高脂肪 / 高カロリー食摂取後に投与）を対照レジメン A（ CJ* - 絶食）と比較した。

試験レジメンの対照レジメンに対するバイオアベイラビリティは，自然対数変換した C_{max}，AUC_t 及び AUC_{inf} の解析から得た点推定値及び 90%信頼区間により評価した。

*新薬承認情報提供時に置換

要約 / 結論：

薬物動態の結果：

絶食条件下でウパダシチニブ　CJ*　製剤の 45 mg 単回投与したときの，BW* 製剤と BX* 製剤として 45 mg 単回投与に対するバイオアベイラビリティの点推定値及び 90%信頼区間，並びに　CJ*　製剤に及ぼす高脂肪食の影響について以下に示す。

Regimens Test vs. Reference	Pharmacokinetic Parameter[a]	Central Value		Relative Bioavailability	
		Test	Reference	Point Estimate	90% Confidence Interval
Regimen A	C_{max}	94.1	84.3	1.116	0.998 – 1.247
vs.	AUC_t	702	709	0.990	0.935 – 1.048
Regimen B	AUC_{inf}	717	724	0.992	0.935 – 1.051
Regimen C	C_{max}	111	94.1	1.176	1.053 – 1.314
vs.	AUC_t	921	702	1.313	1.239 – 1.390
Regimen A	AUC_{inf}	933	717	1.301	1.227 – 1.379

Regimen A:　Single dose of upadacitinib 45 mg strength tablet (CJ*　) administered under fasting conditions (Test)

Regimen B:　Single dose of upadacitinib 45 mg administered as 15 mg (BW*) and 30 mg (BX*) strength tablets administered under fasting conditions (Reference)

Regimen C:　Single dose of upadacitinib 45 mg strength tablet (CJ*　) administered after high-fat/high-calorie meal (Test)

a.　C_{max} and AUC units are ng/mL and ng•h/mL, respectively.

安全性の結果：

検討した 3 レジメンはいずれも良好な忍容性を示した。本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，本試験で新たな安全性の問題は認められなかった。

結論：

絶食条件下，　CJ*　錠剤としてウパダシチニブ 45 mg を単回投与したとき，15 mg 錠（BW*）1 錠と 30 mg 錠（BX*）1 錠としてウパダシチニブ 45 mg を単回投与したときと同等の AUC 及び C_{max} が得られた。

絶食条件下の　CJ*　錠剤投与と比較し，高脂肪 / 高カロリー食によりウパダシチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} は，それぞれ 18%及び 30%のみ増加した。

*新薬承認情報提供時に置換

M15-868 試験

治験の標題： 薬物放出速度が異なる ABT-494 徐放錠のバイオアベイラビリティを速放カプセル剤と比較する第 I 相試験	
治験実施施設： 1 施設	
治験責任医師： 1 名	
公表文献（参考資料）： なし	
治験期間（年数）： 最初の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発のフェーズ：I
目的： 本試験の目的は，薬物放出速度が異なる ABT-494（ウパダシチニブ）の 4 つの徐放（ER）錠のバイオアベイラビリティをウパダシチニブ速放（IR）カプセル剤と比較することであった。	
治験方法： 本試験は，単回投与，絶食条件下，非盲検，ランダム化，5 期，クロスオーバー試験であった。被験者は，レジメン A，B，C，D 及び E で構成される 5 系列のいずれかに，同被験者数でランダムに割り付けられた。 レジメン A　絶食条件下でウパダシチニブ IR カプセル剤 24 mg（12 mg × 2）の単回投与（対照） レジメン B　絶食条件下でウパダシチニブ CK* 製剤 30 mg の単回投与（[redacted]% HPMC，試験） レジメン C　絶食条件下でウパダシチニブ CL* 製剤 30 mg の単回投与（[redacted]% HPMC，試験） レジメン D　絶食条件下でウパダシチニブ CI* 製剤 30 mg の単回投与（[redacted]% HPMC，試験） レジメン E　絶食条件下でウパダシチニブ CM* 製剤 30 mg の単回投与（[redacted]% HPMC，試験） ウパダシチニブ測定用血液検体は，各期で投与後 72 時間まで経時的に採取した。	
被験者数（計画時と解析時）： 計画時：20 名，登録：20 名，完了：20 名，安全性評価：20 名，薬物動態評価：20 名	
診断と主要な組入れ基準： 18 歳以上 55 歳以下の健康な男性又は女性	

*新薬承認情報提供時に置換

被験薬，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号：

	Upadacitinib Formulations				
	Regimen A (Reference)	Regimen B (Test)	Regimen C (Test)	Regimen D (Test)	Regimen E (Test)
Dosage Form	Capsule	Tablet	Tablet	Tablet	Tablet
Formulation	IR	CK* [redacted]% HPMC	CL* [redacted]% HPMC	CI* [redacted]% HPMC	CM* [redacted]% HPMC
Strength (mg)	12	30	30	30	30
Mode of Administration	Oral	Oral	Oral	Oral	Oral

投与期間：

5 期の各期にウパダシチニブを単回投与（4 日間の休薬期間を空けて投与）

評価基準：

薬物動態：

C_{max}，T_{max}，AUC_t，AUC_{inf}

安全性：

有害事象，バイタルサイン，心電図，臨床検査

統計手法：

薬物動態：

T_{max}，終末相の消失速度定数（β）並びに自然対数変換した C_{max}，AUC_t 及び AUC_{inf} について，線形混合効果モデル解析を実施した。混合効果モデル解析の枠内で，対照レジメンに対する各試験レジメンのバイオアベイラビリティについて（B vs A，C vs A，D vs A，E vs A），自然対数変換した C_{max}，AUC_t 及び AUC_{inf} から得た点推定値及び 90%信頼区間により評価した。また，市販プロトタイプ製剤（ CI* ，レジメン D）に対する CK* ，CL* 及び CM* （それぞれレジメン B，C 及び E）のバイオアベイラビリティを評価するために，副次解析を実施した。

*新薬承認情報提供時に置換

要約 / 結論：

薬物動態の結果：

薬物放出速度が異なるウパダシチニブ 30 mg 徐放錠を単回投与したときのウパダシチニブ速放カプセル 24 mg 単回投与に対するバイオアベイラビリティの点推定値及び 90%信頼区間（主要解析）

Regimens Test vs. Reference	Pharmacokinetic Parameter	Central Value		Relative Bioavailability	
		Test	Reference	Point Estimate	90% Confidence Interval
Regimen B	C_{max}	75.9	152	0.498	0.440 – 0.564
vs	AUC_t	542	500	1.083	1.011 – 1.160
Regimen A	AUC_{inf}	555	504	1.102	1.025 – 1.185
Regimen C	C_{max}	70.2	152	0.461	0.407 – 0.522
vs	AUC_t	503	500	1.006	0.939 – 1.078
Regimen A	AUC_{inf}	518	504	1.028	0.956 – 1.105
Regimen D	C_{max}	57.2	152	0.375	0.331 – 0.425
vs	AUC_t	472	500	0.944	0.881 – 1.011
Regimen A	AUC_{inf}	482	504	0.957	0.890 – 1.029
Regimen E	C_{max}	44.0	152	0.289	0.255 – 0.327
vs	AUC_t	409	500	0.817	0.762 – 0.875
Regimen A	AUC_{inf}	428	504	0.850	0.791 – 0.914

Regimen A = Single 24 mg (2 × 12 mg) dose of upadacitinib IR capsule formulation administered under fasting conditions (reference).

Regimen B = Single 30 mg dose of upadacitinib CK* formulation administered under fasting conditions ([redacted]% HPMC; test).

Regimen C = Single 30 mg dose of upadacitinib CL* formulation administered under fasting conditions ([redacted]% HPMC; test).

Regimen D = Single 30 mg dose of upadacitinib CI* formulation administered under fasting conditions ([redacted]% HPMC; test).

Regimen E = Single 30 mg dose of upadacitinib CM* formulation administered under fasting conditions ([redacted]% HPMC; test).

*新薬承認情報提供時に置換

薬物動態の結果（続き）：

市販予定のプロトタイプ製剤の *in vitro* 放出速度と比べ，より速いウパダシチニブ 30 mg 徐放錠（ CK* 及び CL* ）及びより遅いウパダシチニブ 30 mg 徐放錠（ CM* ）を単回投与したときのバイオアベイラビリティの点推定値及び 90%信頼区間（副次解析）

Regimens Test vs. Reference	Pharmacokinetic Parameter	Central Value		Relative Bioavailability	
		Test	Reference	Point Estimate	90% Confidence Interval
Regimen B	C_{max}	75.9	57.2	1.328	1.173 – 1.504
vs	AUC_t	542	472	1.148	1.071 – 1.229
Regimen D	AUC_{inf}	555	482	1.152	1.071 – 1.238
Regimen C	C_{max}	70.2	57.2	1.228	1.084 – 1.391
vs	AUC_t	503	472	1.066	0.995 – 1.142
Regimen D	AUC_{inf}	518	482	1.074	0.999 – 1.155
Regimen E	C_{max}	44.0	57.2	0.770	0.680 – 0.872
vs	AUC_t	409	472	0.865	0.808 – 0.927
Regimen D	AUC_{inf}	428	482	0.888	0.826 – 0.955

Regimen B = Single 30 mg dose of upadacitinib CK* formulation administered under fasting conditions (■% HPMC; test).

Regimen C = Single 30 mg dose of upadacitinib CL* formulation administered under fasting conditions (■% HPMC; test).

Regimen D = Single 30 mg dose of upadacitinib CI* formulation administered under fasting conditions (■% HPMC; reference).

Regimen E = Single 30 mg dose of upadacitinib CM* formulation administered under fasting conditions (■% HPMC; test).

安全性の結果：

検討したレジメンは良好な忍容性を示した。報告された有害事象に特定のパターンは認められず，本試験において新たな安全性に関する問題は特定されなかった。

結論：

絶食条件下で，評価した異なる HPMC 含有量の徐放性製剤（ CK* ：■% HPMC， CL* ：■% HPMC， CI* ：■% HPMC， CM* ：■% HPMC）の対照速放カプセル剤に対する AUC 及び C_{max} の中心比の順序は，*in vitro* 薬物放出速度の順序と一致していることが示された。ウパダシチニブ C_{max} の中心値の比は，IR カプセル剤と比較し， CK* で 0.5， CL* で 0.46， CI* で 0.38 及び CM* で 0.29 であった。ウパダシチニブ AUC_{inf} の中心値の比は，IR カプセル剤と比較し， CK* で 1.1， CL* で 1.0， CI* で 0.96 及び CM* で 0.85 であった。

ウパダシチニブ C_{max} の中心値の比は，市販予定のプロトタイプ製剤（ CI* ）と比較し， CK* で 1.33， CL* で 1.23 及び CM* で 0.77 であった。3 つの製剤（ CK* ， CL* 及び CM* ）におけるウパダシチニブ AUC は， CI* と同等であった（AUC 比の 90%信頼区間は，0.8 から 1.25 の範囲内であった）。

検討したレジメンは良好な忍容性を示し，報告された有害事象に特定のパターンは認められず，本試験において新たな安全性に関する問題は特定されなかった。

M19-952 試験

治験の標題： 食後（高脂肪/高カロリー）条件下，ウパダシチニブ（ABT-494）市販候補製剤の第 III 相関節リウマチ試験で使用した製剤に対するバイオアベイラビリティを評価する第 I 相試験	
治験実施施設： 1 施設	
治験責任医師： 1 名	
公表文献（参考資料）： なし	
治験期間（年数）： 最初の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発のフェーズ：I
目的： 食後（高脂肪/高カロリー）条件下，臨床第 III 相試験で用いられたウパダシチニブ 15 mg 製剤（BW*）に対する市販予定製剤（15 mg；CF* ）のバイオアベイラビリティを評価すること	
治験方法： 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。ウパダシチニブ測定のための血液サンプルは各投与期において投与後 72 時間まで採取した。	
被験者数（計画時と解析時）： 計画時：50 名，登録：50 名，完了：48 名，安全性評価：50 名，薬物動態評価：50 名	
診断と主要な組入れ基準： 18 歳以上 55 歳以下の健康な男性又は女性	
被験薬，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号： 臨床第 III 相試験で用いられたウパダシチニブ 15 mg 製剤（BW*）及び市販予定製剤（15 mg；CF* ） 経口投与	
投与期間： ウパダシチニブ 15 mg を各 2 投与期に単回投与（各投与は 4 日間以上の間隔を空けて投与）	
評価基準： 薬物動態： C_{max}， T_{max}，AUC_t 及び AUC_{inf}	
統計手法： 薬物動態： 自然対数変換した C_{max}，AUC_t 及び AUC_{inf} について線形混合効果解析を実施した。本線形混合効果解析の枠組みの中で試験レジメン B を対照レジメン A と比較した。 対照レジメンに対する試験レジメンのバイオアベイラビリティは，自然対数変換した C_{max}，AUC_t 及び AUC_{inf} の解析から得られた点推定値及び 90%信頼区間により評価した。また，対照及び試験レジメンの自然対数変換した C_{max}，AUC_t 及び AUC_{inf} の平均値に関して，ペアード t 検定を実施した。さらに，対照及び試験レジメンの幾何平均値の比及びその 90%信頼区間も求めた。	

*新薬承認情報提供時に置換

要約 / 結論：

薬物動態の結果：

線形混合効果解から得られた，全被験者（n=50）における相対バイオアベイラビリティの点推定値及びその 90%信頼区間を以下の表に示す。また，C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を次表に示す。

Regimens Test vs. Reference	Pharmacokinetic Parameter	Central Value		Relative Bioavailability	
		Test	Reference	Point Estimate	90% Confidence Interval
Regimen B	C_{max}	47.3	44.1	1.072	1.025, 1.121
Vs	AUC_t	333	315	1.057	1.023, 1.092
Regimen A	AUC_{inf}	337	319	1.058	1.024, 1.092

Regimens Test vs. Reference	Pharmacokinetic Parameter	Geometric Means[a]		Geometric Mean Ratio	90% Confidence Interval
		Test	Reference		
Regimen B	C_{max}	46.7	43.6	1.071	1.025, 1.119
Vs	AUC_t	329	311	1.057	1.023, 1.092
Regimen A	AUC_{inf}	333	315	1.058	1.024, 1.093

Regimen A: Single 15 mg dose of upadacitinib Phase 3 RA formulation (BW*) administered after high-fat/high-calorie meal (reference).

Regimen B: Single 15 mg dose of upadacitinib market-image formulation (CF*) administered after high-fat/high-calorie meal (test).

a. Results presented are based on 48 subjects who completed both Period 1 and 2.

安全性の結果：

検討したレジメンはおおむね良好な忍容性を示した。被験者 1 名は軽度の有害事象（めまい）のため試験を中止した。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，本試験で新たな安全性の問題は認められなかった。

結論：

高脂肪 / 高カロリー食後条件下において，ウパダシチニブ 15 mg 第 III 相 RA 試験用製剤（BW*）投与時に対するウパダシチニブ 15 mg 市販用製剤（CF* ）投与時の C_{max} 及び AUC の比の 90%信頼区間は，生物学的同等性の判定基準（0.80～1.25）の範囲内であった。

M13-401 試験

治験の標題： 健康成人を対象として ABT-494 の単回漸増投与後の安全性，忍容性及び薬物動態を評価すると共に ABT-494 の安全性及び薬物動態に対する食事とケトコナゾールの影響を評価する試験	
治験実施施設： 1 施設	
治験責任医師： 1 名	
公表文献（参考資料）： なし	
治験期間（年数）： 最初の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発のフェーズ：I

目的：

主要目的：

- Substudy 1 において，健康成人被験者を対象に ABT-494 の単回漸増投与後の安全性，忍容性及び薬物動態を評価すること。
- Substudy 2 において，健康成人被験者を対象に ABT-494 の安全性及び薬物動態に対する食事の影響を評価すること。
- Substudy 2 において，健康成人被験者を対象に ABT-494 の安全性及び薬物動態に対するケトコナゾールの影響を評価すること。

探索的目的：

- フローサイトメトリー，STAT リン酸化及びその他のバイオマーカー反応により，ABT-494 による Jak 活性阻害反応を探索すること。

治験方法：

この第 I 相，ランダム化，単回投与，単施設試験は 2 つの Substudy で構成され，被験者はいずれかの Substudy にのみ参加可能とした。

Substudy 1：絶食条件下で ABT-494 を単回漸増経口投与したときの安全性，忍容性及び薬物動態を評価するためにデザインされたランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験。組入れ基準に従い，健康状態が良好な成人男性及び女性（N＝56）を試験参加者として選択した。Substudy 1 は，各群 8 名の 7 群（グループ 1–5，7，8）で構成された。各群 6 名に ABT-494 を，2 名にプラセボを投与するようにランダム化した。グループ 1 に投与した ABT-494 の開始用量は 1 mg であった。その後の ABT-494 の用量は，グループ 2–5，7 及び 8 でそれぞれ 3，6，12，24，36 及び 48 mg であった。治験薬は各群とも 1 日目の朝に投与した。治験薬の各投与は，10 時間以上の絶食後に約 240–300 mL の水とともに経口投与し，昼食の約 4 時間前まで絶食とした。次の用量に移行する前に安全性，忍容性及び薬物動態のデータを十分確認するため，先行するグループの最終投与と次のグループの初回投与の間隔を 1 週間以上とした。被験者を約 8 日間，治験実施施設に入院させ管理した。

Substudy 2：2 パートからなる非盲検，3 期，ランダム化試験。パート 1 は，ABT-494 を単回経口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を評価するためにデザインされた，2 期クロスオーバー試験であった。パート 2 では，ABT-494 の安全性及び薬物動態に対するケトコナゾール併用投与の影響を評価するためにデザインされた。組入れ基準に従い，健康状態が良好な成人男性及び女性（N = 12）を Substudy 2 の参加者として選択した。組入れ基準に合致することを確認後，被験者を 2 系列に同数ずつランダムに割り付け，各期で ABT-494 を単回投与した。

治験方法（続き）：

パート 1：食事の影響，期間 1 及び 2：

Substudy 2 のパート 1 は，2 期クロスオーバーデザインにより実施された。期間 1 及び 2 の 1 日目の朝に ABT-494 を投与した。治験薬の各投与は，絶食レジメンでは 10 時間以上の絶食後に約 240 mL の水と共に経口投与し，昼食の約 4 時間前まで絶食とし，非絶食レジメンでは高脂肪 / 高カロリー朝食開始後，約 30 分に約 240 mL の水とともに経口投与した。すべての被験者が 2 回目の投与前に ABT-494 のウォッシュアウトを完了するように，期間 1 と期間 2 の投与間隔は 1 週間以上とした。治験実施施設への入院は，各期の治験薬投与前日から 7 日目の規定した試験手順の完了までとした。

パート 2：ケトコナゾールとの薬物間相互作用，期間 3：

Substudy 2 のパート 2 では，すべての被験者にケトコナゾール 400 mg を絶食条件下で 1 日 1 回 6 日間（1–6 日目）投与し，4 日目に ABT-494 を単回投与した。すべての被験者が 3 回目の投与前に ABT-494 のウォッシュアウトを完了するように，期間 2 と期間 3 の投与間隔は 1 週間以上とした。治験実施施設への入院は，治験薬投与前日から 7 日目の 72 時間血液検体の採取及び規定した試験手順の完了までとした。

ABT-494 測定用血液検体の採取は，静脈穿刺により以下のスケジュールで実施した。

Substudy 1（SAD）：1 日目朝投与前（0 時間）及び投与後 0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，6，8，12，16，20，24，30，36，48，72 時間。

Substudy 2（FE/KTZ）：

パート 1：食事の影響，期間 1 及び 2：1 日目朝投与前（0 時間）及び投与後 0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，6，8，12，16，20，24，30，36，48，72 時間。

パート 2：ケトコナゾールとの薬物間相互作用－期間 3：4 日目の朝投与前（0 時間）及び投与後 0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，6，8，12，16，20，24，30，36，48，72 時間。

血漿中 ABT-494 濃度は，バリデートされた液体クロマトグラフィー質量分析法を用いて測定した。血漿中 ABT-494 の定量下限（LLOQ）は 0.0503 ng/mL であった。

Substudy 1 のみ，ABT-494 測定用の尿検体を 1 日目の投与前（0 時間）と 0–6 時間，6–12 時間，12–24 時間，24–48 時間及び 48–72 時間に保存剤無添加の容器に採取した。尿中 ABT-494 濃度は，バリデートされた液体クロマトグラフィー質量分析法を用いて測定した。尿中 ABT-494 の LLOQ は 1.01 ng/mL であった。

被験者数（計画時と解析時）：
計画時：68 名，登録：68 名，完了：67 名，安全性評価：68 名，薬物動態評価：68 名

Group	N	Mean ± SD (Minimum – Maximum) Age (years)	Weight (kg)	Height (cm)	Sex	Race
1–5, 7, 8 Placebo	14	32.4 ± 8.6 (20 – 49)	74.3 ± 8.8 (62 – 93)	171 ± 10.2 (152 – 185)	11 M (79%) 3 F (21%)	11 White (79%) 3 Black (21%)
1 1 mg ABT-494	6	29.0 ± 10.1 (20 – 43)	72.4 ± 10.2 (64 – 92)	169 ± 8.5 (156 – 182)	5 M (83%) 1 F (17%)	4 White (67%) 1 Black (17%) 1 Native Hawaiian or Other Pacific Islander (17%)
2 3 mg ABT-494	6	38.8 ± 12.9 (23 – 54)	79.4 ± 14.7 (52 – 92)	172 ± 11.8 (151 – 185)	4 M (67%) 2 F (33%)	6 White (100%)
3 6 mg ABT-494	6	25.5 ± 6.7 (20 – 36)	70.9 ± 7.5 (61 – 80)	174 ± 10.6 (154 – 182)	5 M (83%) 1 F (17%)	5 White (83%) 1 Black (17%)
4 12 mg ABT-494	6	35.8 ± 12.3 (20 – 52)	73.3 ± 9.1 (58 – 75)	172 ± 10.5 (160 – 191)	5 M (83%) 1 F (17%)	4 White (67%) 2 Black (33%)
5 24 mg ABT-494	6	25.7 ± 3.4 (21 – 31)	74.1 ± 12.2 (59 – 85)	174 ± 8.8 (161 – 188)	6 M (100%)	4 White (67%) 2 Black (33%)
7 36 mg ABT-494	6	32.3 ± 9.9 (19 – 47)	80.1 ± 7.9 (71 – 89)	173 ± 7.0 (164 – 180)	6 M (100%)	5 White (83%) 1 Black (17%)
8 48 mg ABT-494	6	29.5 ± 5.2 (22 – 34)	72.5 ± 8.3 (64 – 86)	167 ± 6.7 (155 – 174)	4 M (67%) 2 F (33%)	2 White (33%) 3 Black (50%) 1 Asian (17%)

	Group 6 Overall	
	Mean ± SD (N = 12)	Minimum – Maximum
Age	30.1 ± 9.8	20 – 55
Weight	67.0 ± 8.3	58 – 84
Height	168 ± 6.7	159 – 177
Sex	10 Males (83%), 2 Females (17%)	
Race	9 White (75%), 3 Black (25%)	

診断と主要な組入れ基準：

1) 18 歳以上 55 歳以下の男性及び女性

2) 被験者は，既往歴，臨床検査，身体検査，胸部 X 線検査及び 12 誘導心電図に基づき，治験責任医師により健康状態が良好と判断された者

3) 閉経後 2 年以上経過又は避妊手術を受け，妊娠中及び授乳中でない女性

4) 治験薬の初回投与から最終投与後 30 日まで，精子を提供せず，コンドームを使用する男性

被験薬，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号：

	ABT-494		
Mode of Administration	Oral	Oral	
Dosage Form	Capsule	Capsule	
Strength (mg)	0.5	3	
Bulk Product Lot Number	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Finishing Lot	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Retest Date	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]
Manufacturer	AbbVie	AbbVie	AbbVie
	Ketoconazole	**Placebo for ABT-494**	
Mode of Administration	Oral	Oral	
Dosage Form	Tablet	Capsule for 0.5 mg and 3 mg placebo	
Strength (mg)	200	0	
Bulk Product Lot Number	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Finishing Lot	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Retest Date	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]
Manufacturer	Mylan Pharmaceuticals, Inc.	AbbVie	AbbVie

投与期間：

Substudy 1 では，1 日目に治験薬（ABT-494 又はプラセボ）を単回投与した。Substudy 2 では，期間 1 及び 2 の 1 日目に ABT-494 を単回投与した。Substudy 2 の期間 3 には，4 日目に ABT-494 を単回投与し，ケトコナゾールを投与 1–6 日目に 1 日 1 回投与した。

評価基準：

薬物動態：ノンコンパートメント法を用いて ABT-494 の薬物動態パラメータを求めた：最高血漿中濃度（C_{max}），C_{max} 到達時間（T_{max}），見かけの終末相の消失速度定数（β），終末相の消失半減期（$t_{1/2}$），時間 0 から血漿中薬物濃度が測定可能な最終時点時間 t までの濃度－時間曲線下面積（AUC_t），時間 0 から∞時間までの濃度－時間曲線下面積（AUC_∞），経口クリアランス（CL/F），見かけの分布容積（$V_{d\beta}/F$），用量補正した C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞。Substudy 1 では更に，時間 0 から投与 72 時間後までの AUC（$AUC_{0–72}$），用量補正した C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞，未変化体の尿中排泄率（f_e）及び腎クリアランス（CL_r）を求めた。

安全性：

有害事象，身体検査，バイタルサイン，心電図及び臨床検査の結果に基づいて，安全性を評価した。

統計手法：

薬物動態：

Substudy 1（SAD）

線形薬物動態及び用量比例性を検討するため，β 並びに自然対数変換した用量補正 C_{max} 及び AUC について共分散分析（ANCOVA）を実施した。被験者は用量別にクラス分けした。体重に関しては，回帰係数が有意水準 0.10 で統計学的に有意であったことから，モデルに組み入れることとした。最終モデルの枠内で，最高用量と最低用量で差がないとする仮説を検定した。検定は，ほぼ線形の用量関数に対して感度を確保するため，用量効果を対照として検定を実施した。グループ 1（1 mg）のデータは，すべての被験者で，投与後 16 時間に採取した検体の大多数が定量限界を下回ったため，β 及び AUC の統計解析から除外した。

線形薬物動態及び用量比例性を検討するため，次の 2 つの用量範囲について，高用量と低用量の比較と線形傾向の評価も実施した：1）3–36 mg，2）6–36 mg。

Substudy 2（FE/KTZ）

食事の影響を評価するため，期間 1 及び 2 のデータ（絶食及び非絶食レジメン）から求めた T_{max}，終末相の消失速度定数，並びに自然対数変換した C_{max} 及び AUC について ANOVA を実施した。モデルには，系列（投与順序），時期及びレジメンを固定効果として含めた。被験者はランダムサンプルとみなした。C_{max} 及び AUC について，中心値の「非絶食 / 絶食」比の点推定値と 90%信頼区間を示した。これら信頼区間は，ANOVA モデルの枠内で得られた対数平均の差の信頼区間をべき乗することにより求めた。これら信頼区間は，2 つの片側検定を行う際に用いた。ABT-494 単剤投与と ABT-494 とケトコナゾールの併用投与間の T_{max}，β，並びに自然対数変換した C_{max} 及び AUC の差異を，対応のある t 検定により解析した。ABT-494 単剤投与の値は，期間 1 又は 2 に絶食条件下で得られたものである。ABT-494 単剤投与に対する ABT-494 とケトコナゾール併用投与の中心値の 90%信頼区間を，C_{max} 及び AUC について示した。

欠測値もモデル違反も認められなかった。

安全性：

有害事象

各 Substudy について，治験薬投与後に有害事象が認められた被験者数及び割合を，各用量又はレジメンに対して，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の基本語及び器官別大分類別に一覧にした。プラセボを投与した被験者は一覧ではひとつのグループに統合した。有害事象（MedDRA 用語）が認められた被験者数を，更に重症度（軽度，中等度，高度）及び治験薬との因果関係別にした一覧も示した。すべての死亡，その他の重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至ったものを含むその他の重要な有害事象をそれぞれ特定した。

臨床検査データ，バイタルサイン及び心電図

あらかじめ規定した基準に従い，臨床的に意義があるものと判断されるバイタルサイン測定値を特定した。心電図の QT 及び QTc 間隔が 470 msec 超，並びにベースラインからの変化が 30 msec 超及び 60 msec 超の値を特定した。

血圧，脈拍数及び心電図の間隔変数については，規定した治験薬投与後最初の 24 時間の測定に対し，線形混合効果モデルの分析を実施した。モデルでは，測定結果を用量（プラセボは用量 0 mg とみなす）及び測定時間別に分類し，用量と測定時間の相互作用効果を含めた。ベースライン値を治験薬投与前日の測定値と 1 日目の治験薬投与前の測定値の平均値と定義した場合，ベースライン値の効果が認められた。

薬力学：

Substudy 1 及び 2（絶食グループのみ）にて，全血の *ex vivo* 分析で IL-6 誘導性 STAT3 リン酸化及び IL-7 誘導性 STAT5 リン酸化の測定データを得た。解析は各変数について実施した。規定の評価時点におけるリン酸化の測定値について，用量別（プラセボも 1 用量とみなす）に記述統計量を示した。プラセボを投与した被験者は 1 つのグループに統合した。投与後の各評価時点について，治験薬投与前の測定値をベースライン値とし，リン酸化阻害率の記述統計量も示した。

血圧及び脈拍数に対して実施した分析と同様の反復測定分析を，リン酸化の測定値に対して実施した。リン酸化のベースライン値を共変量として含めた。

要約 / 結論：

薬物動態の結果：

Substudy 1 で単回投与したときの ABT-494 の薬物動態パラメータの平均値 ± 標準偏差を下表に示す。

Pharmacokinetic Parameters (Units)	Group 1 1 mg ABT-494 (N = 6)	Group 2 3 mg ABT-494 (N = 6)	Group 3 6 mg ABT-494 (N = 6)	Group 4 12 mg ABT-494 (N = 6)
C_{max} (ng/mL)	7.72 ± 2.36	25.0 ± 6.88	38.9 ± 9.96	82.9 ± 12.1
T_{max} (h)	1.3 ± 0.4	1.1 ± 0.2	1.1 ± 0.2	1.2 ± 0.4
$t_{1/2}$ (h)[a]	2.6 ± 0.4	5.9 ± 2.4	11.0 ± 3.4	12.1 ± 7.4
AUC_t (ng•h/mL)	29.8 ± 5.78	102 ± 27.5	159 ± 37.5	329 ± 48.9
AUC_∞ (ng•h/mL)	30.1 ± 5.72	103 ± 27.6	160 ± 37.6	331 ± 49.8
CL/F (L/h)	34.3 ± 6.89	31.3 ± 10.4	39.1 ± 9.06	37.0 ± 6.32
$V_{d\beta}$/F (L)	128 ± 18.3	295 ± 129	666 ± 262	821 ± 429
C_{max}/Dose (ng/mL)/mg	7.72 ± 2.36	8.33 ± 2.29	6.48 ± 1.66	6.91 ± 1.01
AUC_t/Dose (ng•h/mL)/mg	29.8 ± 5.78	34.1 ± 9.18	26.5 ± 6.24	27.4 ± 4.07
AUC_∞/Dose (ng•h/mL)/mg	30.1 ± 5.72	34.3 ± 9.20	26.7 ± 6.27	27.6 ± 4.15
CL_r (L/h)	5.80 ± 2.87	4.60 ± 1.07	5.89 ± 0.38	7.35 ± 1.00
f_e (%)	17.7 ± 9.58	15.6 ± 4.44	15.6 ± 3.49	19.9 ± 2.26

a. Harmonic mean ± pseudo-standard deviation.

Pharmacokinetic Parameters (Units)	Group 5 24 mg ABT-494 (N = 6)	Group 7 36 mg ABT-494 (N = 6)	Group 8 48 mg ABT-494 (N = 6)
C_{max} (ng/mL)	158 ± 18.4	277 ± 44.5	314 ± 81.9
T_{max} (h)	1.3 ± 0.3	0.8 ± 0.3	0.8 ± 0.3
$t_{1/2}$ (h)[a]	14.5 ± 9.0	6.4 ± 4.0	12.2 ± 3.52
AUC_t (ng•h/mL)	612 ± 78.6	909 ± 201	1032 ± 174
AUC_∞ (ng•h/mL)	615 ± 78.1	911 ± 202	1035 ± 174
CL/F (L/h)	39.5 ± 4.92	41.1 ± 8.35	47.6 ± 8.97
$V_{d\beta}$/F (L)	981 ± 400	446 ± 176	872 ± 177
C_{max}/Dose (ng/mL)/mg	6.58 ± 0.77	7.69 ± 1.24	6.54 ± 1.71
AUC_t/Dose (ng•h/mL)/mg	25.5 ± 3.27	25.3 ± 5.60	21.5 ± 3.62
AUC_∞/Dose (ng•h/mL)/mg	25.6 ± 3.25	25.3 ± 5.62	21.6 ± 3.63
CL_r (L/h)	7.29 ± 0.55	8.05 ± 2.29	7.60 ± 2.30
f_e (%)	18.6 ± 3.08	20.8 ± 9.25	16.4 ± 5.48

a. Harmonic mean ± pseudo-standard deviation.

薬物動態の結果（続き）：

Substudy 2 において，絶食条件下及び非絶食条件下で投与したときの ABT-494 の薬物動態パラメータの平均値 ± 標準偏差を下表に示す。

Pharmacokinetic Parameters (Units)	3 mg ABT-494 Nonfasting Alone[a] (N = 12)	3 mg ABT-494 Fasting Alone[a] (N = 12)
C_{max} (ng/mL)	16.4 ± 3.56[c]	21.4 ± 4.18
T_{max} (h)	2.7 ± 1.0[c]	1.1 ± 0.3
$t_{1/2}$ (h)[b]	7.6 ± 4.1	8.5 ± 3.8
AUC_t (ng•h/mL)	85.8 ± 12.0	86.5 ± 12.8
AUC_∞ (ng•h/mL)	86.9 ± 12.5	87.7 ± 12.6

a. ABT-494 administered as one 3 mg capsule under nonfasting or fasting conditions on Study Day 1 of Period 1 or Period 2.

b. Harmonic mean ± pseudo-standard deviation; evaluations of $t_{1/2}$ were based on statistical tests for β.

c. Statistically significantly different from reference fasting alone regimen (ANOVA, $p < 0.05$).

対数変換した C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞の解析に基づく，ABT-494 の中心値の比（非絶食 / 絶食）の点推定値及び 90%信頼区間を下表に示す。

Regimens Test vs. Reference	Pharmacokinetic Parameter	Central Value[a]		Ratio of Central Values (Test/Reference)	
		Test	Reference	Point Estimate[b]	90% Confidence Interval
Nonfasting vs. Fasting	C_{max}	16.08	21.01	0.766	0.662 – 0.885
	AUC_t	85.13	85.70	0.993	0.933 – 1.057
	AUC_∞	86.11	86.91	0.991	0.929 – 1.056

a. Antilogarithm of the least squares means for logarithms.

b. Antilogarithm of the difference (test minus reference) of the least squares means for logarithms.

Note: ABT-494 administered as one 3 mg capsule under nonfasting or fasting conditions on Study Day 1 of Period 1 or Period 2.

薬物動態の結果（続き）：

Substudy 2 において，ケトコナゾールとの併用及び非併用により投与したときの ABT-494 の薬物動態パラメータの平均値 ± 標準偏差を下表に示す。

Pharmacokinetic Parameters (Units)	3 mg ABT-494 Fasting Alone[a] (N = 12)	3 mg ABT-494 Fasting with Ketoconazole[b] (N = 11)
C_{max} (ng/mL)	21.4 ± 4.18	36.3 ± 6.34[d]
T_{max} (h)	1.1 ± 0.3	0.9 ± 0.2[d]
$t_{1/2}$ (h)[c]	8.5 ± 3.8	7.4 ± 3.0
AUC_t (ng•h/mL)	86.5 ± 12.8	155 ± 31.6[d]
AUC_∞ (ng•h/mL)	87.7 ± 12.6	156 ± 31.8[d]

a. ABT-494 administered as one 3 mg capsule under fasting conditions on Study Day 1 of Period 1 or Period 2.

b. Ketoconazole administered as two 200 mg tablets under fasting conditions once a day for 6 days on Study Days 1 – 6 and a single dose of ABT-494 administered as one 3 mg capsule on Study Day 4 in Period 3.

c. Harmonic mean ± pseudo-standard deviation; evaluations of $t_{1/2}$ were based on statistical tests for β.

d. Statistically significantly different from reference fasting alone regimen (ANOVA, $p < 0.05$).

対数変換した C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞の解析に基づく ABT-494 の中心値の比（ABT-494 とケトコナゾールの併用投与 / ABT-494 単剤投与）の点推定値及び 90%信頼区間を下表に示す。

Regimens Test vs. Reference	Pharmacokinetic Parameter	Central Value[c]		Ratio of Central Values (Test/Reference)	
		Test[a]	Reference[b]	Point Estimate[d]	90% Confidence Interval
ABT-494 Administered with Ketoconazole vs. ABT-494 Administered Alone	C_{max}	35.63	21.01	1.696	1.546 – 1.886
	AUC_t	150.82	85.70	1.760	1.633 – 1.897
	AUC_∞	151.64	86.91	1.745	1.620 – 1.879

a. Ketoconazole administered as two 200 mg tablets under fasting conditions once a day for 6 days on Study Days 1 – 6 and a single dose of ABT-494 administered as one 3 mg capsule on Study Day 4 in Period 3.

b. ABT-494 administered as one 3 mg capsule under nonfasting or fasting conditions on Study Day 1 of Period 1 or Period 2.

c. Antilogarithm of the least squares means for logarithms.

d. Antilogarithm of the difference (test minus reference) of the least squares means for logarithms.

安全性の結果：

絶食条件下での 48 mg までの ABT-494 単回投与，絶食，非絶食及び絶食かつケトコナゾールとの併用による 3 mg の ABT-494 単回投与は，健康被験者においておおむね良好な忍容性を示した。

高い頻度で認められた（ひとつのレジメンで被験者 2 名が発現）有害事象は，頭痛，悪心及び浮動性めまいであった。報告された有害事象に特定の傾向はみられなかった。有害事象の大多数は，治験責任医師により治験薬との因果関係なしと判断され，いずれも軽度であった。

試験期間中に，治験責任医師又はメディカルモニターが，臨床的に意義があると判断した身体検査所見，バイタルサイン，臨床検査値及び心電図パラメータにおける個々の被験者の変化はなかった。バイタルサイン及び心電図の統計解析から，用量 48 mg までの ABT-494 投与の安全性変数に，プラセボ投与と比較して統計学的に有意な傾向は認められなかった。

試験期間中に，死亡，その他の重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象の発現はなかった。

薬力学の結果：

ABT-494 による IL-6 及び IL-7 誘導性 STAT リン酸化の阻害は，1–48 mg の ABT-494 単回投与後 1 時間及び 6 時間で用量依存的に増加した。

結論：

ABT-494 は絶食条件下で速やかに吸収され，平均 T_{max} は約 1 時間であった。ABT-494 は，最高濃度に到達後，二相性に減少し，ABT-494 濃度は T_{max} 以降急速に低下した後，消失相に移行し，見かけの消失半減期は約 3–15 時間であった。ABT-494 の AUC に対する食事の影響は認められなかった。強力な CYP3A 阻害剤であるケトコナゾールは，ABT-494 の AUC 及び C_{max} を約 1.7–1.8 倍増加させた。

ABT-494 による IL-6 及び IL-7 誘導性 STAT リン酸化の阻害は，1–48 mg の ABT-494 単回投与後 1 時間及び 6 時間で用量依存的に増加した。

絶食条件下での 48 mg までの ABT-494 単回投与，絶食，非絶食及び絶食かつケトコナゾールとの併用による 3 mg の ABT-494 単回投与は，健康被験者においておおむね良好な忍容性を示した。

高い頻度で認められた有害事象は，頭痛，悪心及び浮動性めまいであった。報告された有害事象に特定の傾向はみられなかった。有害事象の大多数は，治験責任医師によって治験薬との因果関係なしと判断され，いずれも軽度であった。

試験期間中に，治験責任医師又はメディカルモニターが，臨床的に意義があると判断した身体検査所見，バイタルサイン，臨床検査値及び心電図パラメータにおける個々の被験者の変化はなかった。バイタルサイン及び心電図の統計解析から，用量 48 mg までの ABT 投与の安全性変数に，プラセボ投与と比較して統計学的に有意な傾向は認められなかった。

試験期間中に，死亡，その他の重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象の発現はなかった。

M13-845 試験

治験の標題： 健康成人被験者及び関節リウマチ成人被験者を対象とした ABT-494 反復投与時の安全性，忍容性及び薬物動態を評価する試験	
治験実施施設： 3 施設	
治験責任医師： 1 名	
公表文献（参考資料）： なし	
治験期間（年数）： 最初の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発のフェーズ：I

目的：

主要目的：

- Substudy 1 で，健康成人被験者を対象とした ABT-494 反復漸増経口投与時の安全性，忍容性及び薬物動態を評価する。
- Substudy 2 で，一定用量のメトトレキサート（MTX）レジメン治療を受けている関節リウマチ（RA）被験者を対象とした ABT-494 反復経口投与時の安全性，忍容性及び薬物動態を評価する。

副次目的：

- Substudy 2 で，MTX の薬物動態に及ぼす ABT-494 反復投与の影響を検討する。
- Substudy 2 で，ABT-494 反復投与時の薬物動態に及ぼす MTX の影響を検討する。

探索的目的：

- Substudy 1 及び 2 で，ABT-494 による Jak キナーゼ（Jak）活性の阻害が，特定のリンパ球サブセット（ナチュラルキラー［NK］細胞），転写シグナル変換活性化因子（STAT）リン酸化及びその他の可能性のある探索的バイオマーカーに及ぼす影響を検討する。
- Substudy 2 で，炎症及び作用機序に関連する伝令リボ核酸（mRNA）に及ぼす ABT-494 の影響を検討する。
- Substudy 2 で，可能性のある疾患応答シグナル伝達を探索する。
- Substudy 3 でリンパ球サブセット（NK 細胞），STAT リン酸化及びその他の可能性のある探索的バイオマーカーに及ぼすトファシチニブの影響を検討する。

治験方法：

良好な健康状態の成人男性及び女性被験者（N = 53）並びに一定用量の MTX を服薬している軽症から中等症の成人男性及び女性 RA 被験者（N = 14）が本試験に参加した。被験者は，ひとつの Substudy 内で複数の用量群で投与されることはなかった。各 Substudy で，朝投与は朝食後，夕投与は夕食 / 軽食の摂取後に治験薬を投与（入院の場合）又は服用（外来の場合）した。治験薬は約 240 mL の水と共に経口投与した。

治験方法（続き）：

Substudy 1－健康被験者を対象とした反復漸増投与（MAD / HV）：

健康被験者を対象とした ABT-494 反復漸増経口投与時の安全性，忍容性及び薬物動態の評価を目的とするランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験。本試験に 44 名（N = 44）が参加し，被験者を 4 つの投与群（グループ 1–4）に 11 名ずつランダムに割り付けた。各グループ内では，被験者に ABT-494 又は外観上識別不能なプラセボを食後 1 日 2 回（BID）13 日間反復投与後，14 日目の朝食後に単回投与するように 8 : 3 でランダムに割り付けた。ABT-494 用量は，グループ 1，2，3 及び 4 でそれぞれ 3，6，12 及び 24 mg を BID 投与とした。ABT-494 測定用血液検体を 1 日目の朝投与前及び朝投与後 12 時間（夕投与前）まで採取した。14 日目では，ABT-494 測定用血液検体を朝投与前及び朝投与後 72 時間まで採取した。血液検体を 5，6，7 及び 13 日目の朝投与前にも採取し，ABT-494 トラフ濃度を測定した。

Substudy 2－一定用量の MTX を服薬している RA 被験者を対象とした反復投与（MD / RA）：

軽症から中等症の RA を有し，一定用量の MTX を服薬しているが，他は良好な健康状態の被験者を対象とした ABT-494 反復経口投与時の安全性，忍容性及び薬物動態の評価を目的とするランダム化，二重盲検，並行群間，プラセボ対照試験。本試験に 14 名（N = 14）が参加し，被験者を 4 つの投与群（グループ 1–4）のひとつにランダムに割り付けた。被験者にグループ 1，2 及び 3 には ABT-494 をそれぞれ 6，12 及び 24 mg を BID 投与，グループ 4 にはプラセボを投与した。被験者に，治験薬（ABT-494 又はプラセボ）を食後に 26 日間（3 日目–28 日目）反復投与後，29 日目の朝に単回投与した。被験者は，3 日目の治験薬初回投与の 4 週間以上前に，3 ヵ月以上 MTX 療法を受け，一定用量の MTX を 10–25 mg / 週で服薬した。また，1，8，15，22 及び 29 日目に一定用量の MTX の週 1 回服薬を継続した。MTX 測定用血液検体を 1 日目の朝投与前から MTX 投与後 48 時間（治験薬の初回投与前）まで，並びに 29 日目の朝投与前から MTX 投与後 48 時間まで経時的に採取した。ABT-494 測定用血液検体を 3 及び 28 日目の朝投与前から治験薬投与後 12 時間（治験薬の夕投与前）まで，並びに 29 日目の朝投与前から治験薬投与後 48 時間まで経時的に採取した。

Substudy 3－健康被験者を対象としたトファシチニブの反復投与（Tofa / HV）：

健康被験者を対象としたトファシチニブ反復投与時の安全性，忍容性，薬物動態及びバイオマーカーに関する情報の収集を目的とする単群，非盲検試験であった。本試験に 9 名（N = 9）が参加した。被験者にトファシチニブ 5 mg BID 13 日間（1 日目–13 日目）反復投与後，14 日目の朝に単回投与した。トファシチニブ測定用 PK 検体を投与 1 日目の朝投与前から治験薬投与後 12 時間（治験薬の夕投与前）まで，並びに 14 日目の朝投与前から投与後 72 時間まで経時的に採取した。

測定：

ABT-494，トファシチニブ及び MTX の血漿中濃度は，バリデートされた液体クロマトグラフィー（LC）質量分析（MS）検出法を用いて測定した。ABT-494，トファシチニブ及び MTX の血漿中濃度の定量下限（LLOQ）は，それぞれ 0.0503 ng/mL，0.637 ng/mL 及び 1.00 ng/mL であった。ABT-494 及び MTX の尿中濃度は，バリデートされた LC / MS 法を用いて測定した。ABT-494 及び MTX の尿中濃度の LLOQ は，それぞれ 1.01 ng/mL 及び 0.0500 µg/mL であった。

被験者数（計画時と解析時）：
計画時：85 名，登録：67 名，完了：67 名，安全性評価：67 名，薬物動態評価：51 名，薬力学評価：67 名

Substudy 1

		Mean ± SD (Minimum – Maximum)			
Group	N	Age (Years)	Weight (kg)	Height (cm)	BMI (kg/m^2)
Placebo	12	30.7 ± 5.0 (25 – 40)	78.4 ± 13.6 (57 – 96)	177 ± 6.2 (167 – 187)	25.0 ± 3.4 (20 – 30)
3 mg BID ABT-494	8	33.6 ± 9.4 (23 – 48)	70.8 ± 7.4 (59 – 80)	171 ± 9.8 (155 – 185)	24.4 ± 3.0 (21 – 29)
6 mg BID ABT-494	8	37.0 ± 11.1 (26 – 54)	75.7 ± 13.6 (56 – 89)	173 ± 8.5 (157 – 181)	25.3 ± 3.2 (21 – 29)
12 mg BID ABT-494	8	34.0 ± 7.3 (25 – 48)	73.7 ± 8.6 (62 – 92)	169 ± 6.5 (159 – 180)	25.9 ± 2.5 (22 – 29)
24 mg BID ABT-494	8	28.4 ± 11.3 (22 – 56)	76.1 ± 9.9 (62 – 91)	175 ± 6.4 (165 – 184)	24.9 ± 3.0 (20 – 28)
Total ABT-494	32	33.3 ± 9.9 (22 – 56)	74.1 ± 9.9 (56 – 92)	172 ± 7.9 (155 – 185)	25.1 ± 2.9 (20 – 29)

Substudy 2

		Mean ± SD (Minimum – Maximum)			
Group	N	Age (Years)	Weight (kg)	Height (cm)	BMI (kg/m^2)
Placebo	3	58.7 ± 14.3 (43 – 71)	62.5 ± 6.9 (55 – 67)	165 ± 9.9 (154 – 173)	22.9 ± 0.5 (22 – 23)
6 mg BID ABT-494	4	54.0 ± 9.4 (44 – 62)	76.7 ± 17.6 (57 – 93)	171 ± 11.4 (160 – 187)	26.1 ± 4.5 (22 – 32)
12 mg BID ABT-494	3	57.7 ± 4.7 (54 – 63)	71.3 ± 11.7 (63 – 85)	168 ± 6.0 (162 – 173)	25.2 ± 4.1 (21 – 29)
24 mg BID ABT-494	4	65.8 ± 5.4 (58 – 70)	85.7 ± 14.6 (71 – 101)	172 ± 3.9 (166 – 174)	29.0 ± 4.5 (23 – 33)
Total ABT-494	11	59.3 ± 8.3 (43 – 71)	78.5 ± 14.9 (57 – 101)	171 ± 7.3 (160 – 187)	26.9 ± 4.3 (21 – 33)

Substudy 3

		Mean ± SD (Minimum – Maximum)			
Group	N	Age (Years)	Weight (kg)	Height (cm)	BMI (kg/m^2)
5 mg BID Tofacitinib	9	33.2 ± 8.9 (20 – 47)	71.2 ± 9.2 (60 – 83)	169 ± 9.4 (156 – 185)	25.0 ± 2.4 (20 – 28)

SD = Standard Deviation

診断と主要な組入れ基準：

1) Substudy 1 及び 3 の被験者は 18 歳以上 55 歳以下，Substudy 2 の被験者は 18 歳以上 75 歳以下の男性及び女性（年齢はスクリーニング時）

2) 既往歴，身体検査，バイタルサイン，臨床検査値及び 12 誘導心電図の結果に基づき，良好な健康状態（Substudy 2 の被験者は，6 ヵ月以上の RA 罹患を除く）と判断された者

3) 閉経後 2 年以上経過している又は不妊手術を受けており，妊娠中又は授乳中ではない女性

4) 治験薬の初回投与から治験薬最終投与後 90 日まで精子を提供せず，コンドームを使用する男性

被験薬，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号：

	Substudy 1		Substudy 2	
	ABT-494	Placebo for ABT-494	ABT-494	Placebo for ABT-494
Mode of Administration	Oral	Oral	Oral	Oral
Dosage Form	Capsule	Capsule	Capsule	Capsule
Strength (mg)	3	0	3	0
Bulk Product Lot Number	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Finishing Lot	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Retest Date	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]20[redacted]	
Manufacturer	AbbVie	AbbVie	AbbVie	

	Substudy 3
	Tofacitinib (Xeljanz)
Mode of Administration	Oral
Dosage Form	Tablet
Strength (mg)	5
Bulk Product Lot Number	[redacted]
Finishing Lot	[redacted]
Retest Date	[redacted]20[redacted]
Manufacturer	Pfizer

投与期間：

Substudy 1（MAD / HV）：ABT-494 又は外観上識別不能なプラセボを 1 日 2 回 13 日間反復投与後，14 日目の朝に単回投与

Substudy 2（MD / RA）：ABT-494 又は外観上識別不能なプラセボを食後（3 日目から 28 日目）1 日 2 回 26 日間反復投与後，投与 29 日目の朝に単回投与

Substudy 3（Tofa / HV）：トファシチニブを 1 日 2 回 13 日間反復投与後，14 日目の朝に単回投与

評価基準：

薬物動態：

ABT-494，MTX 及びトファシチニブの薬物動態パラメータは，ノンコンパートメント法を用いて算出した。

ABT-494 のパラメータとして（Substudy 1 及び 2），最高血漿中濃度（C_{max}），C_{max} 到達時間（T_{max}），定常状態で投与期間の終了時に測定したトラフ血漿中濃度（C_{trough}），終末相の消失速度定数（β），終末相の消失半減期（$t_{1/2}$），終末相の functional $t_{1/2}$（$t_{1/2F}$），時間 0 から投与 12 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-12}），見かけのクリアランス（CL/F），終末相の見かけの分布容積（$V_{d\beta}/F$），未変化体の尿中排泄率（f_e）及び腎クリアランス（CL_r）を算出した。更に薬物動態パラメータとして，累積比（R_{ac}）を算出した。

MTX のパラメータとして（Substudy 2），C_{max}，T_{max}，C_{trough}，β，$t_{1/2}$，$t_{1/2F}$，時間 0 から血漿中薬物濃度が測定可能な最終時点時間 t までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_t），時間 0 から∞時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_∞），時間 0 から投与 48 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-48}），CL/F，$V_{d\beta}/F$，R_{ac}，f_e 及び CL_r を算出した。

トファシチニブのパラメータとして（Substudy 3），C_{max}，T_{max}，C_{trough}，β，$t_{1/2}$，$t_{1/2F}$，AUC_{0-12}，CL/F 及び $V_{d\beta}/F$ を算出した。

薬力学：

薬力学評価は，*ex vivo*，*in vivo*，疾患応答バイオマーカー及び臨床評価とした。*Ex vivo* 評価項目として（Substudy 1，2 及び 3），インターロイキン（IL）-6 誘導性 STAT3 リン酸化，IL-7 誘導性 STAT5 リン酸化及び顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GMCSF）誘導性 STAT5 リン酸化とした。*In vivo* 評価項目として（Substudy 1，2 及び 3），NK，ナチュラルキラーT（NKT）細胞，B 細胞，総 T 細胞及び網状赤血球とした。また，Substudy 2 では，疾患応答バイオマーカー及び臨床評価として，腫脹関節数（SJC），圧痛関節数（TJC），視覚アナログ尺度（VAS）を用いた医師による疾患活動性の全般的評価，VAS を用いた患者による疾患活動性の全般的評価，VAS を用いた疼痛の患者評価及び健康評価質問票-障害指数（HAQ-DI）スコアを収集した。

安全性：

安全性は，有害事象，バイタルサイン，身体検査及び臨床検査に基づき評価した。

統計手法：

Substudy 2 の登録は早期に中止した。したがって，Substudy 2 における安全性，薬力学及び薬物動態については，利用可能なデータが限られたため，統計学的解析は実施せず，要約統計量のみ算出した。ただし，Substudy 1 の健康被験者を Substudy 2 の RA 被験者と比較するため，ABT-494 薬物動態パラメータの共分散分析（ANCOVA）は実施した。

薬物動態：

Substudy 1 及び 2 における ABT-494 の薬物動態パラメータは，試験日別及び用量別に要約した。Substudy 2 においては，MTX の薬物動態パラメータを，試験日別及び ABT-494 用量別に要約した。Substudy 3 においては，トファシチニブの薬物動態パラメータを，試験日別に要約した。

Substudy 1 における解析は，ABT-494 の定常状態への到達，ABT-494 の動態の線形性及び用量比例性，ABT-494 の蓄積性を評価することを目的として実施した。また，Substudy 1 の健康被験者及び Substudy 2 の RA 被験者を比較するために，ANCOVA を実施した。

薬力学：

バイオマーカー：全血 *ex vivo* 測定により，IL-6 誘導性 STAT3 リン酸化，IL-7 誘導性 STAT5 リン酸化及び GMCSF 誘導性 STAT5 リン酸化についてそれぞれ解析した。Substudy 1 では，共変量としてリン酸化のベースライン測定値を用いて，14 日目に得られたリン酸化の阻害率について反復測定分析を実施し，ABT-494 レジメン開始後の各測定時点におけるそれぞれの項目について解析した。

疾患応答バイオマーカー及び臨床評価：疾患応答バイオマーカー及び関節リウマチ活性の臨床評価は，Substudy 2 のみで収集し，要約統計量を示した。

統計手法（続き）：

薬物動態 / 薬力学モデリング：

ABT-494 又はトファシチニブ投与後の ABT-494 及びトファシチニブの血漿中薬物動態を明らかにし，*ex vivo* IL-6 及び IL-7 誘導性 STAT リン酸化と薬物動態プロファイルを関連付けるため，母集団 PK / PD 解析を実施した。解析は，混合効果モデリングアプローチを用いて実施した。ひとつのモデルは，健康被験者及び RA 被験者を対象とした ABT-494 の薬物動態を記述するために構築した。もうひとつのモデルは，健康被験者を対象としたトファシチニブの薬物動態を記述するために構築した。曝露－反応モデルの構築においては，最終薬物動態モデルから得た経験ベイズの個体別薬物動態パラメータを用い，ABT-494 及びトファシチニブのデータを同時に当てはめた。共変量とパラメータの関連性に関しては，各モデルで変数増加 / 変数減少法を用いて検討した。

安全性：

治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者を安全性解析に含めた。有害事象名は，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いた。治験薬投与後に有害事象が認められた被験者数と割合を，各用量に対して，MedDRA の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に一覧にした。基準範囲を上回る又は下回る臨床検査値及びバイタルサイン測定値を特定した。Substudy 1 について， 14 日目の血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査データについて，ANCOVA を実施した。心電図，血圧及び心拍数について，ABT-494 初回投与後 12 時間までの測定値について線形混合効果モデル解析を実施した。レジメンの最終投与後（14 日目）12 時間までの測定値について副次解析を実施した。Substudy 3 について，レジメンの終了時の臨床検査の項目についてベースラインからの変化量を要約した。

要約 / 結論：

薬物動態の結果：

Substudy 1 で健康被験者に ABT-494 を BID 投与したときの ABT-494 の薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差）を以下の表に示す。

	Substudy 1[a]			
ABT-494 Pharmacokinetic Parameters (Units)	Group 1 3 mg BID ABT-494 (N = 8)	Group 2 6 mg BID ABT-494 (N = 8)	Group 3 12 mg BID ABT-494 (N = 8)	Group 4 24 mg BID ABT-494 (N = 8)
	Study Day 1			
C_{max} (ng/mL)	19.0 ± 5.02	29.4 ± 3.16	58.1 ± 10.9	126 ± 18.1
T_{max} (h)	1.6 ± 0.8	2.0 ± 0.3	1.9 ± 0.7	1.9 ± 0.4
$AUC_{0\text{-}12}$ (ng•h/mL)	75.3 ± 20.5	134 ± 15.9	270 ± 63.2	540 ± 74.0
C_{max}/Dose (ng/mL)/mg	6.33 ± 1.67	4.91 ± 0.53	4.84 ± 0.91	5.25 ± 0.75
$AUC_{0\text{-}12}$/Dose (ng•h/mL)/mg	25.1 ± 6.83	22.3 ± 2.64	22.5 ± 5.26	22.5 ± 3.08

a. ABT-494 administered BID under non-fasting conditions on Study Days 1 – 13, single dose administered on Study Day 14.

薬物動態の結果（続き）：

ABT-494 Pharmacokinetic Parameters (Units)	Substudy 1[a]			
	Group 1 3 mg BID ABT-494 (N = 8)	Group 2 6 mg BID ABT-494 (N = 8)	Group 3 12 mg BID ABT-494 (N = 8)	Group 4 24 mg BID ABT-494 (N = 8)
	Study Day 14			
C_{max} (ng/mL)	18.5 ± 5.41	28.8 ± 3.67	57.6 ± 11.0	119 ± 16.9
T_{max} (h)	1.7 ± 0.9	2.1 ± 0.4	2.2 ± 0.5	1.8 ± 0.3
AUC_{0-12} (ng•h/mL)	78.3 ± 20.3	138 ± 16.7	271 ± 52.7	529 ± 62.6
C_{trough} (ng/mL)	1.46 ± 0.50	2.29 ± 0.41	4.54 ± 1.55	9.50 ± 2.57
$t_{1/2}$ (h)[b,c]	15.7 ± 10.6	13.6 ± 8.5	7.6 ± 4.8	8.0 ± 4.2
$t_{1/2F}$ (h)[b,d]	3.2 ± 0.4	3.3 ± 0.3	3.2 ± 0.5	3.3 ± 0.4
CL/F (L/h)	40.7 ± 10.6	43.9 ± 5.35	45.5 ± 8.04	46.1 ± 6.40
C_{max}/Dose (ng/mL)/mg	6.16 ± 1.80	4.80 ± 0.61	4.80 ± 0.91	4.95 ± 0.71
AUC_{0-12}/Dose (ng•h/mL)/mg	26.1 ± 6.75	23.1 ± 2.78	22.6 ± 4.39	22.0 ± 2.61
C_{trough}/Dose (ng•h/mL)/mg	0.49 ± 0.17	0.38 ± 0.07	0.38 ± 0.13	0.40 ± 0.11
CL_r (L/h)	7.46 ± 2.34	8.05 ± 1.83	9.70 ± 2.28	8.58 ± 2.78
f_e (%)	18.8 ± 4.99	18.7 ± 5.76	21.4 ± 3.80	18.7 ± 5.92
R_{ac} C_{max}[e]	0.9 (0.7 – 1.3)	1.0 (0.8 – 1.1)	1.0 (0.8 – 1.3)	1.0 (0.8 – 1.0)
R_{ac} AUC_{0-12}[f]	1.1 (0.9 – 1.2)	1.0 (0.9 – 1.2)	1.0 (0.9 – 1.1)	1.0 (0.8 – 1.3)

a. ABT-494 administered BID under non-fasting conditions on Study Days 1 – 13, single dose administered on Study Day 14.

b. Harmonic mean ± pseudo-standard deviation.

c. Terminal elimination half-life.

d. Functional half-life calculated as: $\ln(2)/(\ln[C_{max}/C_{trough}]/12)$.

e. R_{ac} C_{max} = Accumulation ratio (calculated as the ratio of C_{max} on Study Day 14 to C_{max} on Study Day 1); median and range (minimum to maximum) are presented.

f. R_{ac} AUC_{0-12} = Accumulation ratio (calculated as the ratio of AUC_{0-12} on Study Day 14 to AUC_{0-12} on Study Day 1); median and range (minimum to maximum) are presented.

薬物動態の結果（続き）：

Substudy 2 で一定用量の MTX（併用投与の有無にかかわらず）を服薬している軽症から中等症の RA 被験者を対象に ABT-494 を BID 投与したときの ABT-494 の薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差）を以下の表に示す。

	Substudy 2[a]		
ABT-494 Pharmacokinetic Parameters (Units)	Arm 1: 6 mg BID ABT-494 (N = 4)	Arm 2: 12 mg BID ABT-494 (N = 3)	Arm 3: 24 mg BID ABT-494 (N = 3)
	Study Day 3		
C_{max} (ng/mL)	39.4 ± 17.7	66.3 ± 6.77	150 ± 8.39
T_{max} (h)	2.3 ± 1.3	1.8 ± 0.3	1.3 ± 0.3
$AUC_{0\text{-}12}$ (ng•h/mL)	169 ± 43.1	296 ± 43.8	492 ± 111
C_{max}/Dose (ng/mL)/mg	6.56 ± 2.94	5.53 ± 0.56	6.24 ± 0.35
$AUC_{0\text{-}12}$/Dose (ng•h/mL)/mg	28.2 ± 7.18	24.7 ± 3.65	20.5 ± 4.62
CL_r (L/h)	5.82 ± 2.06	3.57 ± 0.40[b]	8.58 ± 1.02
f_e (%)	15.7 ± 4.3	8.38 ± 0.69[b]	17.3 ± 2.16

a. ABT-494 administered BID under non-fasting conditions on Study Days 3 – 28, single dose administered on Study Day 29; weekly stable doses of MTX administered on Study Days 1, 8, 15, 22 and 29.

b. N = 2.

薬物動態の結果（続き）：

ABT-494 Pharmacokinetic Parameters (Units)	Substudy 2[a]		
	Arm 1: 6 mg BID ABT-494 (N = 4)	Arm 2: 12 mg BID ABT-494 (N = 3)	Arm 3: 24 mg BID ABT-494 (N = 3)
	Study Day 28		
C_{max} (ng/mL)	47.1 ± 7.47	71.1 ± 14.8	129 ± 39.0
T_{max} (h)	1.5 ± 0.4	1.8 ± 0.3	2.3 ± 1.4
AUC_{0-12} (ng•h/mL)	231 ± 48.5	334 ± 49.4	637 ± 143
C_{trough} (ng/mL)	5.81 ± 3.06	5.41 ± 0.98	15.3 ± 1.86
CL/F (L/h)	26.7 ± 4.96	36.4 ± 5.44	39.1 ± 9.79
C_{max}/Dose (ng/mL)/mg	7.84 ± 1.25	5.93 ± 1.23	5.37 ± 1.62
AUC_{0-12}/Dose (ng•h/mL)/mg	38.5 ± 8.09	27.9 ± 4.12	26.5 ± 5.94
C_{trough}/Dose (ng•h/mL)/mg	0.97 ± 0.51	0.45 ± 0.08	0.64 ± 0.08
CL_r (L/h)	6.94 ± 4.04	6.27 ± 2.79	6.31 ± 0.96
f_e (%)	24.7 ± 13.7	17.4 ± 7.81	16.7 ± 4.56
R_{ac} C_{max}[b]	1.3 (0.9 – 1.9)	1.1 (0.9 – 1.2)	0.8 (0.7 – 1.1)
R_{ac} AUC_{0-12}[c]	1.4 (1.0 – 1.8)	1.2 (0.9 – 1.4)	1.3 (1.2 – 1.4)

a. ABT-494 administered BID under non-fasting conditions on Study Days 3 – 28, single dose administered on Study Day 29; weekly stable doses of MTX administered on Study Days 1, 8, 15, 22 and 29.

b. R_{ac} C_{max} = Accumulation ratio (calculated as the ratio of C_{max} on Study Day 28 to C_{max} on Study Day 3); median and range (minimum to maximum) are presented.

c. R_{ac} AUC_{0-12} = Accumulation ratio (calculated as the ratio of AUC_{0-12} on Study Day 28 to AUC_{0-12} on Study Day 3); median and range (minimum to maximum) are presented.

薬物動態の結果（続き）：

ABT-494 Pharmacokinetic Parameters (Units)	Substudy 2[a]		
	Arm 1: 6 mg BID ABT-494 (N = 4)	Arm 2: 12 mg BID ABT-494 (N = 3)	Arm 3: 24 mg BID ABT-494 (N = 3)
	Study Day 29		
C_{max} (ng/mL)	42.4 ± 8.85	60.8 ± 4.01	154 ± 39.5
T_{max} (h)	2.1 ± 0.8	2.2 ± 0.8	1.0 ± 0.5
AUC_{0-12} (ng•h/mL)	215 ± 49.2	338 ± 14.5	665 ± 89.8
C_{trough} (ng/mL)	4.63 ± 3.48	6.44 ± 1.09	14.9 ± 4.37
$t_{1/2}$ (h)[b, c]	9.5 ± 3.6	14.4 ± 5.3	11.5 ± 7.6
$t_{1/2F}$ (h)[b, d]	3.5 ± 0.9	3.7 ± 0.2	3.6 ± 0.1
CL/F (L/h)	29.0 ± 5.92	35.6 ± 1.56	36.5 ± 4.70
C_{max}/Dose (ng/mL)/mg	7.06 ± 1.48	5.07 ± 0.33	6.40 ± 1.64
AUC_{0-12}/Dose (ng•h/mL)/mg	35.8 ± 8.19	28.1 ± 1.21	27.7 ± 3.74
C_{trough}/Dose (ng•h/mL)/mg	0.77 ± 0.58	0.54 ± 0.09	0.62 ± 0.18
CL_r (L/h)	4.93 ± 2.41	4.96 ± 3.34	8.60 ± 1.30
f_e (%)	16.1 ± 5.33	14.2 ± 9.76	23.6 ± 1.80
Day 29/Day 28 C_{max} Ratio[e]	0.9 (0.8 – 1.1)	0.9 (0.7 – 1.0)	1.2 (1.1 – 1.4)
Day 29/Day 28 AUC_{0-12} Ratio[e]	0.9 (0.9 – 1.0)	1.0 (0.9 – 1.1)	1.0 (0.9 – 1.2)

a. ABT-494 administered BID under non-fasting conditions on Study Days 3 – 28, single dose administered on Study Day 29; weekly stable dose of MTX administered on Study Days 1, 8, 15, 22 and 29.

b. Harmonic mean ± pseudo-standard deviation.

c. Terminal elimination half-life.

d. Functional half-life.

e. Median and range (minimum to maximum) are presented.

薬物動態の結果（続き）：

Substudy 2 で，軽症から中等症の RA 被験者に ABT-494 併用投与の有無にかかわらず一定用量の MTX を投与したときの MTX の薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差）を以下の表に示す。

MTX Pharmacokinetic Parameters (Units)	Substudy 2[a]			
	Arm 1: 6 mg BID ABT-494 (N = 4)	Arm 2: 12 mg BID ABT-494 (N = 3)	Arm 3: 24 mg BID ABT-494 (N = 3)	Arm 4: ABT-494 Placebo (N = 4)
	Study Day 1			
C_{max} (ng/mL)	245 ± 63.6	278 ± 44.0	196 ± 58.6	318 ± 138
T_{max} (h)	3.1 ± 2.0	2.7 ± 0.6	2.0 ± 1.7	2.0 ± 0.7
AUC_t (ng•h/mL)	1450 ± 510	1640 ± 381	945 ± 350	1620 ± 479
AUC_∞ (ng•h/mL)	1470 ± 494	1670 ± 393	966 ± 365	1640 ± 470
$t_{1/2}$ (h)[b]	4.0 ± 2.6	4.0 ± 0.3	3.0 ± 1.1	3.9 ± 0.5
CL/F (L/h)	11.8 ± 6.43	8.36 ± 1.28	16.9 ± 8.89	11.2 ± 3.81
C_{max}/Dose (ng/mL)/mg	18.0 ± 10.0	20.7 ± 4.61	13.9 ± 4.29	18.8 ± 9.50
AUC_t/Dose (ng•h/mL)/mg	97.2 ± 36.0	120 ± 19.7	67.8 ± 27.4	97.4 ± 39.3
AUC_∞/Dose (ng•h/mL)/mg	98.9 ± 35.6	122 ± 20.0	69.3 ± 28.1	98.7 ± 38.8
CL_r (L/h)	6.63 ± 3.79	6.13 ± 1.93	7.46 ± 0.70	4.32 ± 1.12
f_e (%)	58.0 ± 28.6	74.3 ± 18.6	53.9 ± 25.1	44.9 ± 25.1

a. ABT-494 or placebo administered BID under non-fasting conditions on Study Days 3 – 28, single dose administered on Study Day 29; weekly stable doses of MTX administered on Study Days 1, 8, 15, 22 and 29.

b. Harmonic mean ± pseudo-standard deviation.

薬物動態の結果（続き）：

MTX Pharmacokinetic Parameters (Units)	Substudy 2[a]			
	Arm 1: 6 mg BID ABT-494 (N = 4)	Arm 2: 12 mg BID ABT-494 (N = 3)	Arm 3: 24 mg BID ABT-494 (N = 3)	Arm 4: ABT-494 Placebo (N = 4)
	Study Day 29			
C_{max} (ng/mL)	228 ± 23.0	255 ± 99.9	256 ± 29.3	354 ± 182
T_{max} (h)	1.6 ± 0.5	2.7 ± 0.3	2.5 ± 0.5	2.1 ± 1.4
AUC_t (ng•h/mL)	1480 ± 426	1750 ± 784	1340 ± 315	1570 ± 462
AUC_∞ (ng•h/mL)	1490 ± 424	1780 ± 791	1373 ± 324	1590 ± 458
$t_{1/2}$ (h)[b]	4.7 ± 1.3	4.2 ± 0.6	3.1 ± 1.3	3.8 ± 0.3
CL/F (L/h)	10.9 ± 3.43	8.14 ± 1.03	10.6 ± 1.61	11.3 ± 2.66
C_{max}/Dose (ng/mL)/mg	16.2 ± 7.21	18.0 ± 2.11	18.1 ± 1.75	21.3 ± 13.1
AUC_t/Dose (ng•h/mL)/mg	96.5 ± 25.4	122 ± 14.4	94.1 ± 16.0	92.1 ± 28.9
AUC_∞/Dose (ng•h/mL)/mg	97.5 ± 25.4	124 ± 14.7	96.4 ± 16.1	93.2 ± 28.4
CL_r (L/h)	5.43 ± 2.02	4.78 ± 2.28	6.43 ± 0.75	5.80 ± 1.08
f_e (%)	51.1 ± 20.1	58.8 ± 25.8	62.6 ± 3.99	56.5 ± 26.4
C_{max} Ratio[c]	1.0 (0.8 – 1.1)	0.8 (0.8 – 1.1)	1.2 (1.0 – 2.2)	1.1 (1.0 – 1.2)
AUC_∞ Ratio[d]	1.0 (0.8 – 1.4)	0.9 (0.9 – 1.3)	1.1 (1.0 – 3.1)	0.9 (0.8 – 1.2)

a. ABT-494 or placebo administered BID under non-fasting conditions on Study Days 3 – 28, single dose administered on Study Day 29; weekly stable doses of MTX administered on Study Days 1, 8, 15, 22 and 29.

b. Harmonic mean ± pseudo-standard deviation.

c. C_{max} Ratio = calculated as the ratio of C_{max} on Study Day 29 to C_{max} on Study Day 1; median and range (minimum to maximum) are presented.

d. AUC_∞ Ratio = calculated as the ratio of AUC_∞ on Study Day 29 to AUC_∞ on Study Day 1; median and range (minimum to maximum) are presented.

薬物動態の結果（続き）：

Substudy 3 で，健康被験者にトファシチニブを BID 投与したときのトファシチニブの薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差）を以下の表に示す。

Substudy 3[a]		
Tofacitinib Pharmacokinetic Parameters (Units)	5 mg BID Tofacitinib (N = 9)	
	Day 1	Day 14
C_{max} (ng/mL)	42.0 ± 10.0	40.9 ± 6.29
T_{max} (h)	0.8 ± 0.3	0.9 ± 0.5
$AUC_{0\text{-}12}$ (ng•h/mL)	139 ± 13.4	135 ± 14.2
C_{trough} (ng/mL)	--	1.23 ± 0.44
$t_{1/2}$ (h)[b]	--	2.3 ± 0.4
CL/F (L/h)	--	37.4 ± 4.05
C_{max}/Dose (ng/mL)/mg	8.39 ± 2.00	8.19 ± 1.26
$AUC_{0\text{-}12}$/Dose (ng•h/mL)/mg	27.8 ± 2.68	27.0 ± 2.84
C_{trough}/Dose (ng•h/mL)/mg	--	0.25 ± 0.09

a. Tofacitinib was administered BID on Study Days 1 through 13; single dose of Tofacitinib was administered in the morning on Study Day 14.

b. Harmonic mean ± pseudo-standard deviation.

本試験で評価した健康被験者と限られた人数の RA 被験者の併合データセットの母集団薬物動態解析から，ABT-494 のクリアランスは，健康被験者と比較して一定用量の MTX を服薬している RA 被験者で約 20%低かった。

薬力学の結果：

健康被験者に ABT-494 を反復投与したとき，IL-6 誘発性 STAT3 リン酸化及び IL-7 誘発性 STAT5 リン酸化は，投与後 1 時間で最大の阻害がみられた。すべての ABT-494 BID 投与群で，投与後 1 時間の IL-6 及び IL-7 誘発性 STAT リン酸化の阻害は，IL-6 で 52%–80%，IL-7 で 21%–82%であった。

ABT-494 用量の増加に伴い，ベースラインからの NK 及び NKT 細胞数の減少に統計学的に有意な傾向が認められ，プラセボと比較し，12 mg 及び 24 mg 投与群で大きな減少が認められた。15 日目のプラセボ投与群で NK 細胞数にベースラインからの顕著な増加（+65.6%）がみられたのは，注目すべきである。35 日目で，ABT-494 投与による NK 及び NKT 細胞数の変化に統計学的に有意な傾向は認められなかった。これらの測定値は被験者数が少ないことや個体差があり，このデータセットからの結論は限定的である。

薬物動態 / 薬力学のモデリングの結果：

IL-6 及び IL-7 誘導性 STAT リン酸化に及ぼす ABT-494 又はトファシチニブの影響を E_{max} モデルによって記述した。IL-6 誘発性リン酸化の阻害についてモデルから推定した EC_{50} 値は，ABT-494 で 23.1 ng/mL，トファシチニブで 37.1 ng/mL であった。ABT-494 の分子量 380.4 及びトファシチニブの分子量 312.4 より，EC_{50} 推定値はそれぞれ 60.7 nM 及び 119 nM であることから，ABT-494 はトファシチニブに比べ，IL-6 誘発性リン酸化を強力に阻害することが示唆された。IL-7 誘発性リン酸化の阻害についてモデルから推定した EC_{50} 値が ABT-494 で 47.7 ng/mL（125 nM），トファシチニブで 24.7 ng/mL（79.1 nM）であることから，トファシチニブは ABT-494 に比べ，IL-7 誘発性 STAT リン酸化を強力に阻害することが示唆された。

安全性の結果：

Substudy 1 では，健康被験者を対象に ABT-494 を最高 24 mg BID 投与で 14 日間反復投与し，Substudy 2 では，一定用量の MTX を服薬している RA 被験者を対象に ABT-494 を 28 日間反復投与した。Substudy 3 では，健康被験者にトファシチニブを 5 mg BID 投与で 14 日間反復投与した。

全体として，健康被験者と RA 被験者のいずれにおいても，ABT-494 反復投与による用量制限毒性はなく，ABT-494 に関する安全性の懸念は認められなかった。報告された有害事象に特定の傾向はみられなかった。すべての有害事象は，軽度又は中等度であった。本試験中に死亡，その他の重篤な有害事象及び有害事象による投与中止はなかった。頭痛は，ABT-494 レジメンで 2 名以上に認められた唯一の有害事象であり（2 / 8 名［25%］，Substudy 1：ABT-494 3 mg BID 投与及び 12 mg BID 投与），Substudy 1 及び 2 の ABT-494 BID 投与レジメンにおいて，その他の有害事象は，いずれも 1 名に認められた。健康被験者にトファシチニブ 5 mg BID 投与したとき，Substudy 3 でそう痒症が 1 名（1 / 9 名，11.1%）に認められた。

バイタルサイン，心電図及び臨床検査における個々の被験者の変化，経時的変化及び臨床的に意義のあると判断された値を含むその他の安全性解析の結果について，各投与群で特に問題はなかった。

結論：

健康被験者に反復経口投与後，ABT-494 の定常状態濃度は，投与 13 日目までに到達したが，5 日目と 13 日目との間の投与前の血漿中 ABT-494 濃度の平均値の差は小さかった（約 13%）。ABT-494 の定常状態における曝露量（AUC，C_{max} 及び C_{trough}）において，3–24 mg BID 投与の用量範囲でほぼ用量比例性を示した。BID 投与での ABT-494 の蓄積はほとんど認められなかった。定常状態の C_{max} 及び C_{trough} 比から推定した ABT-494 の $t_{1/2F}$ は約 3 時間であった。ABT-494 の $t_{1/2}$ は 8–16 時間であった。ABT-494 未変化体の尿中排泄率は，19%–21%であった。

一定用量の MTX を服薬している RA 被験者において，ABT-494 の T_{max} の平均値は，非絶食条件下で約 2 時間であり，健康被験者と類似していた。ABT-494 BID 投与時の累積比の中央値は 0.8–1.4 であった。ABT-494 の $t_{1/2F}$ は約 4 時間，$t_{1/2}$ は 9–14 時間であった。ABT-494 の曝露量は，MTX 併用時と非併用時で同程度であった。MTX の曝露量も同様に，ABT-494 併用時と非併用時で同程度であった。

健康被験者を対象にトファシチニブを 5 mg BID 投与したとき，トファシチニブの血漿中濃度は，1 日目及び 14 日目において，投与後約 1 時間で C_{max} に到達した。トファシチニブの $t_{1/2}$ の調和平均値は 2.3 時間であった。

本試験で評価された健康被験者及び限られた人数の RA 被験者の併合データセットの母集団薬物動態解析により，ABT-494 のクリアランスは，健康被験者と比較して一定用量の MTX を服薬している RA 被験者で約 20%低かった。

健康被験者に ABT-494 を反復投与したとき，IL-6 誘発性 STAT3 リン酸化及び IL-7 誘発性 STAT5 リン酸化は，最大阻害が投与後 1 時間に認められた。投与後 1 時間の IL-6 及び IL-7 の阻害は，すべての ABT-494 BID 投与群間でそれぞれ 52%–80%及び 21%–82%であった。検討した低用量範囲（3 mg BID 及び 6 mg BID）では，IL-6 阻害の程度は IL-7 阻害の程度と比較して大きかった。検討した最高用量（24 mg BID）で，IL-6 阻害の程度は IL-7 阻害の程度と類似していた。これは，ABT-494 の Jak1 選択性と一致していた。この臨床的意義は明らかではない。

ABT-494 又はトファシチニブ投与後の IL-6 及び IL-7 誘発性 STAT リン酸化の母集団 PK / PD モデルリングにより，これらのバイオマーカーへの作用は血漿中濃度に依存し，ABT-494 は，トファシチニブと比較して IL-6 誘発性 STAT リン酸化を強力に阻害し，IL-7 誘発性 STAT リン酸化を弱く阻害することが示された。

健康被験者において 14 日間の ABT-494 用量漸増に伴って，NK 及び NKT 細胞数が減少する傾向が認められた。これら所見の臨床的意義は不明である。ABT-494 の既知の作用機序に基づくと，ABT-494 の高用量での変化は予想可能であった。B 細胞，T 細胞及び網状赤血球の変化について，統計学的に有意な傾向は認められなかった。

M13-845 試験における ABT-494 の安全性及び忍容性は，初めてヒトに ABT-494 を投与した単回用量漸増試験（M13-401 試験）での所見と一致した。すべての ABT-494 投与群と有害事象の明確な関連性は認められなかった。高度，重篤又は死亡に至る有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象も認められなかった。

M13-548 試験

治験の標題： 健康男性被験者を対象に[^{14}C]ABT-494 を単回経口投与したときの吸収，分布，代謝及び排泄試験	
治験実施施設： 1 施設	
治験責任医師： 1 名	
公表文献（参考資料）： なし	
治験期間（年数）： 最初の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発のフェーズ：I
目的： 健康男性被験者に[^{14}C]ABT-494 を単回経口投与したときの吸収，分布，代謝及び排泄（ADME）を評価する。	
治験方法： 本試験は，第 I 相，単回投与，非盲検，単施設，ADME，マスバランス試験であった。選択基準に従い，健康状態の良好な成人男性被験者 4 名を選択し，本試験に参加させた。 試験 1 日目の朝に，[^{14}C] ABT-494 約 100 μCi（実測値：108 μCi）を含む ABT-494 30 mg を，非絶食条件下で被験者に単回投与した。総放射能測定用，ABT-494 測定用並びに代謝物プロファイリング及び同定用の血液，血漿，尿及び糞試料を投与後 168 時間以上 216 時間まで経時的に採取した。	
被験者数（計画時と解析時）： 計画時：4 名，登録：4 名，完了：4 名，安全性評価：4 名，薬物動態評価：4 名	
診断と主要な組入れ基準： 18 歳以上 55 歳以下の健康な男性	
被験薬，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号： [^{14}C] ABT-494 経口用溶液，遊離塩基として 30 mg。治験薬を経口投与した。	
投与期間：治験薬を単回投与した。	
評価基準： 薬物動態： C_{max}，T_{max}，AUC_t，AUC_∞，CL/F 安全性： 有害事象，身体検査，バイタルサイン，心電図（ECG），臨床検査	

統計手法：

薬物動態：

ABT-494 及び総放射能の薬物動態パラメータ，並びに尿中及び糞中に回収された総放射能の割合を一覧にした。また，要約統計量を示した。

安全性：

有害事象名は，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いた。治験薬投与後に有害事象が認められた被験者数と割合を，MedDRA の基本語及び器官別大分類別に一覧にした。あらかじめ規定した基準に従い，臨床的な意義があるものと判断する臨床検査値，バイタルサイン測定値及び ECG 測定値を特定した。

要約 / 結論：

薬物動態の結果：

健康被験者に ABT-494 30 mg を単回投与したときの血液中及び血漿中放射能の薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差）を以下の表に示す。

		Total Radioactivity N = 4	
Pharmacokinetic Parameters (units)		Blood	Plasma
C_{max}	(ng eq/g)	144 ± 40.4	165 ± 48.8
T_{max}	(h)	1.9 ± 1.7	1.6 ± 1.7
AUC_t	(ng eq•h/g)	894 ± 186	1130 ± 205
AUC_∞	(ng eq•h/g)	1050 ± 163	1250 ± 219

ABT-494 及びその主要代謝物を以下の表に示す。

Compound[a]	Identification
A-1293543 (ABT-494)[b]	Parent, $C_{17}H_{20}F_3N_6O^+$
M4[c]	$C_{23}H_{28}F_3N_6O_8^+$

M4 = Metabolite 4

a. Only compounds that represent > 10% of the total drug related radioactive materials in circulation are listed.

b. Observed in plasma, urine, and feces.

c. Observed in plasma and urine.

安全性の結果：

本治験薬は良好な忍容性を示し，治験薬投与後に認められた有害事象は軽度であった。本試験では重篤な有害事象は認められなかった。試験期間中に，臨床的な意義があると判断された臨床検査値，バイタルサイン及び ECG は認められなかった。

結論：

[^{14}C]ABT-494 30 mg（100 μCi）を単回経口投与したとき，投与後 216 時間以内に放射能の 96%が尿中及び糞中に回収された。投与総放射能の約 53%が糞中に，43%が尿中に回収された。

ABT-494 の未変化体は血漿中総放射能の 79%を占め，代謝物 M4（1 酸素付加後にグルクロン酸抱合によって産生）及び M11（1 酸素付加後に開環によって産生）は，それぞれ血漿中総放射能の 13%及び 7.1%を占めた。

投与放射能の約 61%が ABT-494 未変化体として，34%が代謝物として尿中及び糞中に排泄された。尿中に投与放射能の約 24%が未変化体として回収され，9.6%及び 3.6%がそれぞれ代謝物 M4 及び M10（1 酸素付加によって産生）として回収された。糞中に投与放射能の約 38%が未変化体として回収され，6.3%が代謝物 M11 として回収された。

M13-543 試験

治験の標題： 日本人及び中国人の健康成人被験者を対象に ABT-494 を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二重盲検，ランダム化，プラセボ対照，第 I 相試験	
治験実施施設： 1 施設	
治験責任医師： 1 名	
公表文献（参考資料）： なし	
治験期間（年数）： 最初の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発のフェーズ：I
目的： 本試験の目的は，日本人及び中国人の健康成人被験者において，ABT-494 を非絶食条件下で単回漸増投与及び反復投与したときの ABT-494 の安全性，忍容性及び薬物動態を評価することであった。	
治験方法： 本試験は ABT-494 を単回漸増投与及び反復投与する第 I 相，二重盲検，単施設試験であった。本試験は 2 つのパートで構成された。パート 1 では，ABT-494（3，6，24 mg）を 3 群（グループ 1–3）に順次増量して単回投与した。各群は 8 名の日本人被験者で構成され，3 : 1 の割合で ABT-494 又はプラセボ投与にランダム化された。増量前又は反復投与群での投与前に各群の安全性，忍容性及び薬物動態を評価した。パート 2 では，日本人及び中国人被験者のグループ（グループ 4 及び 5）において，ABT-494 18 mg の 1 日 2 回（BID）14 日間反復投与を検討した。各群は 11 名で構成され，8 : 3 の割合で ABT-494 又はプラセボ投与にランダム化された。安全性，忍容性及び薬物動態を評価した。 パート 1 では，投与 1 日目の投与前（0 時間），投与後 0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，6，8，12，16，20，24，30，36，48 及び 72 時間に，ABT-494 測定用の血液検体を採取した。パート 2 では，次の各時点で ABT-494 測定用の血液検体を採取した。 ・投与 1 日目：投与 1 日目の朝投与前（0 時間），投与後 0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，6，8，10 及び 12 時間に採取した。投与後 12 時間の検体は夕投与前に採取した。 ・投与 5，6，7，13 日目：朝投与前に採取した。 ・投与 14 日目：投与 14 日目の朝投与前（0 時間），投与後 0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，6，8，10，12，16，20，24，30，36，48 及び 72 時間に採取した。	
被験者数（計画時と解析時）： パート 1：計画時：24 名，登録：24 例，完了：24 名，安全性評価：24 名，薬物動態評価：18 名 パート 2：計画時：22 名，登録：21 例，完了：20 名，安全性評価：21 名，薬物動態評価：15 名	
診断と主要な組入れ基準： 1）日系人 1 世（両親がいずれも日本人）又は中国系人 1 世（両親がいずれも中国人）で，それぞれ日本又は中国以外の居住期間が 5 年未満で，健康状態が良好，食事を含め典型的な日本又は中国の生活スタイルを維持している者，あるいは，両親が日本人又は中国人である日系人 2 世又は中国系人 2 世（すなわち，両親の両方及び 4 人の祖父母全員が日本又は中国で生まれた日本人又は中国人）で，典型的な日本又は中国の生活スタイルを維持している者（本被験者の組入れは 20%まで） 2）同意取得日に 18 歳以上 55 歳以下である男性又は女性	

被験薬，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号：

	ABT-494		Placebo
Dosage Form	Capsule	Capsule	Capsule
Strength (mg)	12	3	0
Mode of Administration	Oral	Oral	Oral
Finishing Lot	[redacted]	[redacted]	[redacted]

投与期間：

パート 1：投与 1 日目に ABT-494 又はプラセボを単回投与

パート 2：投与 1 日目から 14 日目まで ABT-494 又はプラセボを BID にて反復投与

評価基準：

薬物動態：

以下の ABT-494 の薬物動態パラメータを，ノンコンパートメント法により求めた。

パート 1：

最高血漿中濃度（C_{max}），C_{max} 到達時間（T_{max}），時間 0 から血漿中薬物濃度が測定可能な最終時点時間 t までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_t），時間 0 から∞時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_∞），終末相の消失速度定数（β）及び消失半減期（$t_{1/2}$）。見かけのクリアランス（CL/F）及び見かけの分布容積（V_β/F）を算出した。これらの各薬物動態パラメータを投与量で除算し，用量で補正した C_{max} 及び AUC 値を算出した。また，ABT-494 未変化体の尿中排泄率（f_e）及び腎クリアランス（CL_R）を算出した。

パート 2：

投与 1 日目の朝投与後，C_{max}，T_{max} 及び時間 0 から投与 12 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}12}$）をノンコンパートメント法により求めた。

投与 14 日目の朝投与後，C_{max}，T_{max}，定常状態で投与期間の終了時に測定したトラフ血漿中濃度（C_{trough}），β，$t_{1/2}$，$AUC_{0\text{-}12}$，CL/F，V_β/F，f_e 及び CL_R をノンコンパートメント法により求めた。定常状態での投与間隔で ABT-494 の濃度が半減する時間として定義した functional half-life（$t_{1/2F}$）を，$\ln(2)/(\ln[C_{max}/C_{trough}]/12)$として計算した。また，累積比（$R_{ac}$）を投与 1 日目の C_{max} 又は $AUC_{0\text{-}12}$ に対する投与 14 日目の C_{max} 又は $AUC_{0\text{-}12}$ の比として算出した。

安全性：

有害事象，バイタルサイン，身体検査，胸部 X 線検査，心電図及び臨床検査に基づき安全性を評価した。

統計手法：

薬物動態：

パート 1：

血漿中 ABT-494 濃度及び薬物動態パラメータの値を被験者ごとに一覧に示し，検体採取時点別及びパラメータ別に要約統計量を算出した。分散分析（ANOVA）を実施して，用量比例性及び薬物動態の線形性の有無を検討した。

パート 2：

血漿中 ABT-494 濃度及び薬物動態パラメータの値を被験者ごとに一覧に示し，検体採取時点別及びパラメータ別に要約統計量を算出した。反復測定分析を実施し，投与 5，6，7，13 及び 14 日目に測定したトラフ濃度のデータを用い，ABT-494 の定常状態を評価した。被験者は日本人と中国人に分け，結果を示した。

安全性：

治験薬が投与されたすべての被験者を安全性解析に含めた。有害事象名は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いた。治験薬投与後に有害事象（ランダム化した治験薬の投与開始後に発現又は重症度が悪化したすべての事象）が認められた被験者数及び割合を，MedDRA の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に，ABT-494 の各用量（プラセボは用量 0 mg とみなす）に対して，一覧にした。

臨床検査値及びバイタルサインに関しては，基準値範囲外の測定値を特定した。

要約 / 結論：

薬物動態の結果：

パート 1：

日本人健康被験者に ABT-494 を単回投与したときの ABT-494 の薬物動態パラメータを以下に要約する。

		Regimens		
Pharmacokinetic Parameters (units)		Group 1 ABT-494 3 mg (N = 6)	Group 2 ABT-494 6 mg (N = 6)	Group 3 ABT-494 24 mg (N = 6)
C_{max}	(ng/mL)	19.5 ± 5.3	42.5 ± 5.4	173 ± 36.6
T_{max}	(h)	1.9 ± 0.8	2.0 ± 0.4	1.5 ± 0.4
AUC_t	(ng•h/mL)	87.9 ± 14.8	185 ± 21.4	723 ± 229
AUC_∞	(ng•h/mL)	88.8 ± 14.8	187 ± 21.8	728 ± 228
$t_{1/2}$[a]	(h)	6.63 ± 2.07	5.53 ± 2.19	9.12 ± 9.65
f_e[b]	(%)	25.4 ± 3.48	24.4 ± 3.73	26.9 ± 4.89
CL_R[c]	(L/h)	8.76 ± 1.48	7.99 ± 1.55	9.46 ± 2.58

a. Harmonic mean ± pseudo-standard deviation.

b. f_e calculated as the amount recovered in urine divided by ABT-494 dose.

c. CL_R calculated as the amount recovered in urine within 72 hour interval divided by $AUC_{0\text{-}72}$.

薬物動態の結果（続き）：

パート 2：

日本人及び中国人健康被験者に ABT-494 を反復投与したときの ABT-494 の薬物動態パラメータを以下に要約する。

Pharmacokinetic Parameters (units)		Group 4[a] Japanese Subjects	Group 5[a] Chinese Subjects
		Study Day 1	
N		8	7
C_{max}	(ng/mL)	107 ± 38.9	116 ± 45.3
T_{max}	(h)	2.1 ± 0.6	1.7 ± 0.5
AUC_{0-12}	(ng•h/mL)	440 ± 80.2	410 ± 87.6
		Study Day 14	
N		8	6
C_{max}	(ng/mL)	128 ± 23.4	118 ± 26.9
T_{max}	(h)	2.1 ± 0.5	1.6 ± 0.6
C_{trough}	(ng/mL)	8.61 ± 2.83	7.70 ± 1.68
AUC_{0-12}	(ng•h/mL)	522 ± 76.2	466 ± 48.2
CL/F	(L/h)	35.2 ± 5.38	39.0 ± 3.81
$t_{1/2}$[b]	(h)	9.5 ± 6.6	6.9 ± 3.7
$t_{1/2F}$[b,c]	(h)	3.1 ± 0.52	3.1 ± 0.46
R_{ac} C_{max}[d]		1.21 (0.62 – 1.97)	1.07 (0.68 – 1.30)
R_{ac} AUC_{0-12}[e]		1.19 (1.03 – 1.47)	1.15 (0.98 – 1.33)
f_e[f]	(%)	25.7 ± 9.81	30.9 ± 5.01
CL_R[g]	(L/h)	8.84 ± 3.26	12.0 ± 1.97

a. ABT-494 was administered in both groups as 18 mg BID dose.

b. Harmonic mean ± pseudo standard deviation.

c. Functional half-life calculated as: $\ln(2)/[\ln(C_{max}/C_{trough})/12]$.

d. R_{ac} C_{max} = Accumulation ratio (calculated as the ratio of C_{max} on Study Day 14 to C_{max} on Study Day 1); median and range (minimum to maximum) are presented.

e. R_{ac} AUC_{0-12} = Accumulation ratio (calculated as the ratio of AUC_{0-12} on Study Day 14 to AUC_{0-12} on Study Day 1) median and range (minimum to maximum) are presented.

f. f_e calculated as the amount recovered in urine divided by ABT-494 dose 18 mg.

g. CL_R calculated as the amount recovered in urine within AM dosing interval divided by AUC_{0-12} on Study Day 14.

安全性の結果：

パート 1（ABT-494 3，6 及び 24 mg を単回漸増投与）とパート 2（ABT-494 18 mg BID 投与）の双方において，検討した投与レジメンの忍容性はおおむね良好であった。本試験中，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。

パート 1（グループ 1–3）において，ABT-494 を投与した被験者のうち ABT-494 24 mg を投与した被験者（グループ 3）6 名中 4 名（67%），及びプラセボを投与した被験者 6 名中 2 名（33%）で，ウイルス感染の有害事象が報告された。

パート 2（グループ 4 及び 5）において，有害事象が報告された被験者は，ABT-494 18 mg BID 投与した日本人被験者 8 名中 6 名（75%）及び中国人被験者 7 名中 4 名（57%）であった。ABT-494 を投与した被験者で高い頻度で認められた有害事象は，被験者 15 名中 7 名（47%）で報告された上気道感染であった。プラセボを投与した被験者 1 名（16.7%）に上気道感染が発現した。

本試験において死亡又はその他の重篤な有害事象の報告はなかった。1 名の被験者は上気道感染の有害事象が発現したため，治験参加を中止した。

結論：

ABT-494 3–24 mg を日本人健康被験者に単回投与したとき，ABT-494 の曝露量は用量比例的に増加した。ABT-494 の T_{max} は約 2 時間，終末相 $t_{1/2}$ は 6–9 時間であった。ABT-494 の f_e はすべての投与群で一定であり，24%–27%であった。

日本人及び中国人健康被験者に BID で反復投与したとき，5 日以内に定常状態に到達した。ABT-494 の functional half-life（定常状態での C_{max} と C_{trough} の比より計算）は両グループともに 3 時間であり，終末相 $t_{1/2}$ は日本人と中国人でそれぞれ 10 時間と 7 時間であった。ABT-494 は BID の反復投与で顕著な蓄積を示さず，定常状態の ABT-494 の f_e は日本人と中国人でそれぞれ 26%と 31%であった。

日本人及び中国人被験者における用量で補正した ABT-494 の曝露量は，欧米人における以前の結果と同程度であったことから，ABT-494 の薬物動態はアジア人と欧米人被験者間の民族差の影響を受けにくいと考えられた。

検討した投与レジメンの忍容性はおおむね良好であった。本試験中，死亡又はその他の重篤な有害事象の発現はなく，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も認められなかった。有害事象のうち上気道感染が最も高い頻度で認められ，ABT-494 投与被験者における上気道感染の頻度は，数値上，プラセボ投与被験者より高かった。この上気道感染の発現の偏りが偶発的なものか，又は実薬とプラセボの意味のある違いによるものかは，被験者数が少なかったため，不明であった。

M13-539 試験

治験の標題： 軽度又は中等度肝機能障害被験者を対象として ABT-494 単回投与したときの安全性及び薬物動態を評価する第 I 相試験	
治験実施施設： 2 施設	
治験責任医師： 1 名	
公表文献（参考資料）： なし	
治験期間（年数）： 最初の被験者の初回来院日： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発のフェーズ：I
目的： 本試験の目的は，肝機能障害被験者にウパダシチニブを単回経口投与したときのウパダシチニブの薬物動態及び安全性を評価することであった。	
治験方法： 軽度又は中等度肝機能障害被験者にウパダシチニブ 15 mg を単回経口投与したときのウパダシチニブの安全性及び薬物動態を，健康被験者に投与した場合と比較する単回投与，非盲検，多施設共同試験。 ウパダシチニブ測定用の血液検体を経時的に投与後 120 時間にわたって採取した。	
被験者数（計画時と解析時）： 計画時：18 名，登録：18 名，完了：18 名，安全性評価：18 名，薬物動態評価：18 名	
診断と主要な組入れ基準： 1) 18 歳以上 75 歳以下の男性及び女性 2) 肝機能正常被験者 6 名，軽度肝機能障害被験者 6 名及び中等度肝機能障害被験者 6 名	
被験薬，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号： ウパダシチニブ 15 mg フィルムコート錠（BW*）を経口投与した。	
投与期間： 試験 1 日目の朝にウパダシチニブ 15 mg を単回投与した。	
評価基準： 薬物動態： C_{max}，T_{max}，β，$t_{1/2}$，AUC_t，AUC_{inf}，CL/F 安全性： バイタルサイン，身体検査，心電図，臨床検査，有害事象	

*新薬承認情報提供時に置換

統計手法：

薬物動態：

ウパダシチニブの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを被験者別及び肝機能群別に一覧表にし，各測定時点及び各パラメータについて要約統計量を算出した。

ウパダシチニブの T_{max}，終末相の消失速度定数（β），自然対数変換した C_{max} 及び AUC について共分散分析（ANCOVA）を実施した。体重，年齢，性別及び喫煙の有無を共変量候補とした。これら変数候補を最終モデルに組み入れる必要条件は，回帰係数が有意水準 0.10 で有意であることとした。ANCOVA の枠組内で，各肝機能障害群の影響を評価し，有意水準 0.05 で肝機能正常群と比較した。C_{max} 及び AUC については，肝機能正常群の平均値に対する各肝機能障害群の平均値の比の推定値と 90%信頼区間を示した。

中等度肝機能障害被験者 1 名（被験者番号 [redacted]）において，ウパダシチニブの AUC が肝機能正常被験者よりも 72%低かった。また，当該被験者の C_{max} 及び AUC は中等度肝機能障害群（第 3 群）の他のすべての被験者よりも顕著に低かった。ウパダシチニブ曝露量に対する肝機能障害の影響を保守的に評価するため，中等度肝機能障害群（第 3 群）から被験者番号 [redacted] を除外して肝機能正常群（第 1 群）と比較する，サブグループ感度分析を実施した。感度分析では，最大の解析対象集団のデータに行った同じ方法で，肝機能障害の影響を評価するために ANCOVA を実施した。

要約 / 結論：

薬物動態の結果：

すべての被験者：

Hepatic Function Test vs. Reference	Pharmacokinetic Parameter	Central Value		Ratio of Central Values	
		Test	Reference	Point Estimate	90% Confidence Interval
Mild vs. Normal[a]	C_{max}	26.4	25.4	1.038	0.702, 1.536
	AUC_t	312	245	1.274	0.796, 2.038
	AUC_{inf}	316	248	1.278	0.800, 2.041
Moderate vs. Normal[b]	C_{max}	30.1	25.4	1.185	0.800, 1.753
	AUC_t	243	245	0.991	0.620, 1.586
	AUC_{inf}	243	248	0.983	0.616, 1.570

a. Upadacitinib 15 mg single dose in subjects with mild hepatic impairment (Test) relative to upadacitinib 15 mg single dose in subjects with normal hepatic function (Reference).

b. Upadacitinib 15 mg single dose in subjects with moderate hepatic impairment (Test) relative to upadacitinib 15 mg single dose in subjects with normal hepatic function (Reference).

薬物動態の結果（続き）：

中等度肝機能障害群の低曝露の外れ値を除外した感度分析：

Hepatic Function Test vs. Reference	Pharmacokinetic Parameter	Central Value		Ratio of Central Values	
		Test	Reference	Point Estimate	90% Confidence Interval
Mild vs. Normal[a]	C_{max}	26.4	25.4	1.038	0.773, 1.394
	AUC_t	303	238	1.274	0.909, 1.787
	AUC_{inf}	307	240	1.278	0.913, 1.789
Moderate vs. Normal[b]	C_{max}	36.4	25.4	1.431	1.051, 1.950
	AUC_t	296	238	1.248	0.875, 1.779
	AUC_{inf}	297	240	1.237	0.870, 1.760

a. Upadacitinib 15 mg single dose in subjects with mild hepatic impairment (Test) relative to upadacitinib 15 mg single dose in subjects with normal hepatic function (Reference).

b. Upadacitinib 15 mg single dose in subjects with moderate hepatic impairment (Test) relative to upadacitinib 15 mg single dose in subjects with normal hepatic function (Reference).

安全性の結果：

検討した被験者において，ウパダシチニブの忍容性はおおむね良好であった。本試験中，臨床的に意義があると判断されるバイタルサイン又は血液学的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なく，本試験で新たな安全性の問題は認められなかった。

結論：

軽度及び中等度肝機能障害被験者におけるウパダシチニブの C_{max} 及び AUC は，肝機能正常被験者と比較し，統計学的に有意な差は認められなかった。軽度及び中等度肝機能障害被験者におけるウパダシチニブの AUC の中心値は，肝機能正常被験者と比較してそれぞれ 28%及び 24%高かった（中等度肝機能障害群の低曝露の 1 名の外れ値を除外した保守的な解析に基づく）。ウパダシチニブの C_{max} の中心値は，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。

M13-551 試験

治験の標題：
腎機能正常被験者及び腎機能障害被験者を対象に ABT-494 を単回投与したときの安全性及び薬物動態を評価する第 I 相試験

治験実施施設：
3 施設

治験責任医師：
1 名

公表文献（参考資料）：
なし

治験期間（年数）：
最初の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

開発のフェーズ：I

目的：
本試験の目的は，腎機能正常被験者並びに軽度，中等度及び高度腎機能障害被験者を対象にウパダシチニブを単回投与したときの薬物動態及び安全性を評価することであった。

治験方法：
本試験は，ウパダシチニブ 15 mg を単回投与したときの薬物動態及び安全性を，軽度，中等度及び高度腎機能障害被験者と腎機能正常被験者で比較評価することを目的とする単回投与，非盲検，多施設共同試験であった。
登録された被験者を以下のように腎機能に基づいて 4 群のうち 1 群に割り付けた。

Group	Description	eGFR (mL/min/1.73 m^2)	N
1	Normal renal function	≥ 90	6
2	Mild renal impairment	60 – 89	6
3	Moderate renal impairment	30 – 59	6
4	Severe renal impairment	15 – 29	6

eGFR = Glomerular filtration rate as calculated by the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equation
各群で，ウパダシチニブ測定用血液及び尿検体を投与後 120 時間にわたり経時的に採取した。

被験者数（計画時と解析時）：
計画時：24 名，登録：24 名，完了：24 名，安全性評価：24 名，薬物動態評価：24 名

診断と主要な組入れ基準：

全被験者

1）同意取得日に 18 歳以上 75 歳以下の男性又は女性

2）被験者の体格指数（BMI）が 18.0 kg/m^2 以上 38.0 kg/m^2 以下

腎機能正常被験者（第 1 群）

3）既往歴，身体検査，バイタルサイン，臨床検査，12 誘導心電図（ECG）の結果に基づき，良好な健康状態である

4）スクリーニング時の eGFR が 90 mL/min/1.73 m^2 以上

腎機能障害被験者（第 2，3 及び 4 群）

5）状態が安定しており，既往歴，身体検査，臨床検査，ECG の結果に基づき試験参加が可能と判断される

6）被験者を腎機能障害群（第 2 群［軽度］，第 3 群［中等度］及び第 4 群［高度］）に割り付けるため，スクリーニング時の eGFR が 90 mL/min/1.73 m^2 未満の臨床的に重要な腎障害であること

被験薬，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号：

ウパダシチニブ 15 mg 徐放錠を経口投与した。

投与期間：被験者にウパダシチニブを単回投与した。

評価基準：

薬物動態：

C_{max}，T_{max}，AUC_t，AUC_{inf}，$t_{1/2}$，ウパダシチニブ未変化体の尿中排泄率（f_e），腎クリアランス（CL_R）

安全性：

有害事象，バイタルサイン，ECG，臨床検査

統計手法：

薬物動態：

対数変換した C_{max} 及び AUC に対する eGFR 及びクレアチニンクリアランス（CL_{cr}）について回帰分析を行った。主要評価要因は eGFR とした。更に，C_{max}，AUC_t，AUC_{inf}，CL/F，T_{max} 及び β について共分散分析（ANCOVA）を行った。回帰分析及び ANCOVA で年齢，性別，体重及び喫煙状況を共変量候補として評価した。

中等度腎機能障害群の被験者 1 名（被験者 3002）は，腎機能正常群（第 1 群）の被験者と比較し，ウパダシチニブの AUC が 77%低かった。当該被験者の C_{max} 及び AUC は，他のすべての中等度腎機能障害被験者（第 3 群）と比較しても，著しく低かった。ウパダシチニブの曝露量に及ぼす腎機能障害の影響を保守的に推定するため，被験者 3002 を除いたサブグループ解析を実施した。

要約 / 結論：

薬物動態の結果：

相対的バイオアベイラビリティの点推定値及びその 90%信頼区間（全被験者及び中等度腎機能障害群の低曝露の外れ値を除外した感度分析）

全被験者：

		Regression Analysis of eGFR		Regression Analysis of CL_{cr}		ANCOVA	
Group Test vs. Reference	Parameter	Point Estimate	90% CI	Point Estimate	90% CI	Point Estimate	90% CI
Mild vs Normal	C_{max}	1.060	0.899 – 1.250	1.102	0.947 – 1.281	1.071	0.789 – 1.453
	AUC_t	1.150	0.966 – 1.371	1.202	1.029 – 1.404	1.211	0.846 – 1.735
	AUC_{inf}	1.146	0.961 – 1.367	1.201	1.027 – 1.404	1.224	0.854 – 1.755
Moderate vs Normal	C_{max}	1.102	0.837 – 1.451	1.175	0.914 – 1.511	0.702	0.514 – 0.960
	AUC_t	1.263	0.943 – 1.691	1.358	1.048 – 1.760	0.885	0.612 – 1.278
	AUC_{inf}	1.255	0.936 – 1.683	1.357	1.046 – 1.759	0.882	0.610 – 1.275
Severe vs Normal	C_{max}	1.134	0.793 – 1.622	1.233	0.890 – 1.710	1.225	0.900 – 1.668
	AUC_t	1.355	0.927 – 1.980	1.489	1.063 – 2.085	1.432	0.996 – 2.059
	AUC_{inf}	1.344	0.917 – 1.968	1.487	1.060 – 2.084	1.424	0.989 – 2.050

CI = Confidence Interval

薬物動態の結果（続き）：

中等度腎機能障害群の低曝露の外れ値を除外した感度分析：

		Regression Analysis of eGFR		Regression Analysis of CL_{cr}		ANCOVA	
Group Test vs. Reference	Parameter	Point Estimate	90% CI	Point Estimate	90% CI	Point Estimate	90% CI
Mild vs Normal	C_{max}	1.064	0.923 – 1.226	1.097	0.964 – 1.249	1.046	0.765 – 1.430
	AUC_t	1.187	1.064 – 1.325	1.200	1.088 – 1.322	1.229	0.952 – 1.588
	AUC_{inf}	1.184	1.062 – 1.319	1.198	1.088 – 1.320	1.248	0.970 – 1.605
Moderate vs Normal	C_{max}	1.109	0.875 – 1.404	1.167	0.941 – 1.448	0.926	0.667 – 1.285
	AUC_t	1.331	1.108 – 1.598	1.354	1.151 – 1.593	1.359	1.042 – 1.772
	AUC_{inf}	1.325	1.106 – 1.587	1.352	1.150 – 1.589	1.348	1.038 – 1.750
Severe vs Normal	C_{max}	1.144	0.841 – 1.555	1.223	0.924 – 1.619	1.127	0.824 – 1.541
	AUC_t	1.450	1.143 – 1.839	1.483	1.201 – 1.832	1.326	1.029 – 1.708
	AUC_{inf}	1.441	1.140 – 1.822	1.480	1.200 – 1.826	1.323	1.031 – 1.699

CI = Confidence Interval

安全性の結果：

ウパダシチニブ 15 mg は，すべての腎機能障害被験者及び腎機能正常被験者で，良好な忍容性を示した。発現した有害事象に特定のパターンはなく，本試験で新たな安全性の問題は認められなかった。

結論：

ウパダシチニブの AUC_{inf} の中心値は，腎機能正常被験者と比較し，軽度，中等度及び高度腎機能障害被験者でそれぞれ 18%，33%及び 44%高かった（中等度腎機能障害群で低曝露を示した 1 名の外れ値を除外した保守的解析に基づく）。ウパダシチニブの C_{max} の中心値は，腎機能正常被験者と軽度，中等度及び高度腎機能障害被験者で類似していた。

M15-558 試験

治験の標題： 中国人健康成人を対象に ABT-494 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二重盲検，ランダム化，プラセボ対照，第 I 相試験	
治験実施施設： 1 施設	
治験責任医師： 1 名	
公表文献（参考資料）： なし	
治験期間（年数）： 最初の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発のフェーズ：I
目的： 中国人健康被験者を対象にウパダシチニブ（ABT-494）を 1 日 1 回反復経口投与したときの安全性，忍容性及び薬物動態を評価する。	
治験方法： 本試験は，中国に滞在する中国人健康成人被験者を対象とした第 I 相，二重盲検，ランダム化，プラセボ対照試験であった。被験者に非絶食条件下でウパダシチニブ 15 mg，30 mg，45 mg を QD で反復投与した。本試験は 3 群からなり，各投与群は 12 名，合計 36 名で構成された。各投与群の被験者を 3：1 の割合でウパダシチニブ又はプラセボ投与にランダム化した。安全性，忍容性及び薬物動態を評価した。 ウパダシチニブ測定用血液検体は以下の時点で採取した。 • 1 日目：投与前（0 時間）及び投与後 0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，10，12，16，24 時間 • 7 日目：投与前（0 時間）及び投与後 0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，10，12，16，24，36，48，72 時間 • 3，4，5，6 日目の投与前 ウパダシチニブ測定用尿検体は以下の間隔で採取した。 7 日目の投与後 0–6，6–12，12–24 時間	
被験者数（計画時と解析時）： 計画時：36 名，登録：36 名，完了：36 名，安全性評価：36 名，薬物動態評価：36 名	
診断と主要な組入れ基準： 18 歳以上 45 歳以下の健康な中国人男性及び女性	
被験薬，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号：	
投与期間： 被験者にウパダシチニブ又はプラセボを 7 日間反復投与した。	

	Upadacitinib (ABT-494)		
Formulation	Tablet	Tablet	Placebo
Dosage Form	Tablet (BW*)	Tablet (BX*)	Tablet
Strength (mg)	15	30	N/A
Mode of Administration	Oral	Oral	Oral

*新薬承認情報提供時に置換

評価基準：

薬物動態：

1 日目投与後のウパダシチニブの薬物動態パラメータ（C_{max}，C_{min}，T_{max}，C_{24}，AUC_{0-24}）をノンコンパートメント法により求めた。

7 日目投与後のウパダシチニブの薬物動態パラメータ（C_{max}，T_{max}，C_{24}，C_{min}，AUC_{0-24}，CL/F，β，$t_{1/2}$，用量補正した C_{max}，用量補正した C_{24}，用量補正した AUC_{0-24}，DFL［degree of fluctuation［$(C_{max}- C_{min})/C_{average}$］］，$f_e$ [%]，CL_R）をノンコンパートメント法により求めた。また，累積比（R_{ac}）は，1 日目の C_{max} 又は AUC_{0-24} に対する 7 日目の C_{max} 又は AUC_{0-24} の比としてそれぞれ算出した。

安全性：

有害事象，バイタルサイン，身体検査，胸部 X 線検査，12 誘導心電図，臨床検査

統計手法：

薬物動態：

ウパダシチニブの血漿及び尿中濃度並びに薬物動態パラメータを被験者別及び投与群別に一覧にし，各採取時点及び各パラメータについて投与群別に要約統計量を算出した。用量比例性を検討するために，7 日目の最終投与後のウパダシチニブ薬物動態パラメータ（用量補正した C_{max}，用量補正した AUC_{0-24}，用量補正した C_{24}，β）について解析した。2 日目から 7 日目までの朝投与前の血漿中ウパダシチニブ濃度における定常状態を評価するため，反復測定分析を用いた。7 日目と 1 日目の C_{max} 及び AUC_{0-24} の累積比を推定するため，一元配置分散分析（ANOVA）を実施した。中国人被験者と欧米人被験者（M14-680 試験から得られた）でウパダシチニブ曝露量を比較するため，7 日目投与後のウパダシチニブの各薬物動態パラメータ（用量補正した C_{max}，用量補正した AUC_{0-24}，用量補正した C_{24}，β）について，2 標本 t 検定を実施した。

安全性：

有害事象名は，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いた。治験薬投与後に有害事象が認められた被験者数と割合を，投与群ごとに，MedDRA の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に一覧にした。臨床的に意義があるものと判断する臨床検査値及びバイタルサイン測定値を特定した。

要約 / 結論：

薬物動態の結果：

中国人被験者に徐放錠剤を用いてウパダシチニブ 15 mg，30 mg 及び 45 mg を QD 反復投与したときのウパダシチニブの薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差）を以下に示す。

Pharmacokinetic Parameters (units)	Group 1: 15 mg QD (N = 9)	Group 2: 30 mg QD (N = 9)	Group 3: 45 mg QD (N = 9)
	Study Day 1		
C_{max} (ng/mL)	52.3 ± 11.1	99.2 ± 30.8	157 ± 25.0
T_{max}[a] (h)	4.0 (1.5 - 6.0)	3.0 (3.0 - 4.0)	3.0 (3.0 - 6.0)
C_{24} (ng/mL)	2.17 ± 1.20	5.71 ± 2.66	5.69 ± 1.35
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	386 ± 98.7	798 ± 273	1070 ± 223
	Study Day 7		
C_{max} (ng/mL)	56.2 ± 9.76	103 ± 24.5	168 ± 28.5
T_{max}[a] (h)	3.0 (1.5 - 6.0)	4.0 (3.0 - 6.0)	4.0 (1.5 - 6.0)
C_{24} (ng/mL)	3.52 ± 1.42	6.37 ± 3.68	7.93 ± 2.72
C_{min} (ng/mL)	2.99 ± 1.71	5.92 ± 3.59	6.87 ± 2.67
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	431 ± 93.2	878 ± 241	1220 ± 241
CL/F (L/h)	36.4 ± 8.47	35.8 ± 7.01	38.3 ± 7.85
$t_{1/2}$[b] (h)	9.81 (5.15)	7.82 (3.69)	6.63 (2.63)
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	3.74 ± 0.65	3.43 ± 0.82	3.74 ± 0.63
C_{24}/Dose (ng/mL/mg)	0.24 ± 0.09	0.21 ± 0.12	0.18 ± 0.06
AUC_{0-24}/Dose (ng•h/mL/mg)	28.7 ± 6.22	29.3 ± 8.03	27.0 ± 5.35
DFL	3.03 ± 0.61	2.69 ± 0.33	3.21 ± 0.28
R_{ac} AUC_{0-24}[c]	1.07 (0.92 - 1.70)	1.06 (0.96 - 1.37)	1.12 (0.98 - 1.37)
R_{ac} C_{max}[d]	1.02 (0.89 - 1.38)	1.03 (0.87 - 1.37)	1.05 (0.92 - 1.43)
f_e[e] (%)	20.0 ± 5.04	24.0 ± 7.86	21.0 ± 5.31
CL_R[f] (L/h)	7.08 ± 1.44	8.26 ± 2.20	7.96 ± 2.20

a. Median (minimum through maximum).

b. Harmonic mean (pseudo-standard deviation).

c. R_{ac} AUC_{0-24} = AUC_{0-24}_Day 7/AUC_{0-24}_Day 1; median and range (minimum through maximum) are presented.

d. R_{ac} C_{max} = C_{max}_Day 7/C_{max}_Day 1; median and range (minimum through maximum) are presented.

e. f_e calculated as the amount recovered in urine on Day 7 divided by upadacitinib dose.

f. CL_R calculated as the amount recovered in urine on Day 7 within the dosing interval of 24 hours divided by AUC_{0-24}.

薬物動態の結果（続き）：

本試験で認められた中国人被験者でのウパダシチニブの用量補正した $AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} を，以前 M14-680 試験（15 mg 及び 30 mg QD，パート 3）にて非絶食条件下，反復投与後に欧米被験者で認められた曝露量と比較した。用量補正した定常状態における C_{max}，$AUC_{0\text{-}24}$ の点推定値及び 95%信頼区間について，中国人集団と欧米人集団でウパダシチニブ薬物動態パラメータを比較した t 検定の結果を，2 試験間の測定法の差異を考慮し，以下に示す。

Test vs. Reference	Pharmacokinetic Parameter[a]	Central Values		Point Estimate	95% Confidence Interval
		Test	Reference		
Healthy Chinese (Test) vs. Healthy Western (Reference)	Dose-normalized C_{max}	3.19	2.42	1.316	1.142, 1.516
	Dose-normalized $AUC_{0\text{-}24}$	24.7	19.6	1.256	1.101, 1.433
	Dose-normalized C_{24}	0.168	0.174	0.965	0.739, 1.259

a. Dose-normalized C_{max} and C_{24} units are (ng/mL)/mg and dose-normalized AUC units are (ng•h/mL)/mg.

ウパダシチニブ 1 日 1 回錠剤の 15 mg，30 mg 及び 45 mg を QD で反復投与したとき，ウパダシチニブの尿中排泄率の平均値は 20%–24%であった。腎クリアランスの平均値は 7.1–8.3 L/h であった。

安全性の結果：

検討した 3 投与群はいずれも良好な忍容性を示した。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，本試験で新たな安全性の問題は認められなかった。

結論：

中国人健康被験者におけるウパダシチニブの薬物動態は，欧米人健康被験者を対象とした過去の試験と一致した。中国人健康被験者に徐放錠剤を用いてウパダシチニブ 15 mg，30 mg 及び 45 mg を QD 反復投与したとき，ウパダシチニブ曝露量は用量に比例して増加した。ウパダシチニブの T_{max} の中央値は 3–4 時間であり，終末相の消失半減期の調和平均値は 6.6–9.8 時間であった。ウパダシチニブの尿中排泄率の平均値は 20%–24%であった。定常状態には 2 日以内に到達し，ウパダシチニブの QD 反復投与で顕著な蓄積は認められなかった。

血漿中ウパダシチニブ濃度測定でのわずかな試験間バイアスを考慮すると，中国人被験者におけるウパダシチニブの定常状態における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は，以前に欧米人被験者で認められた曝露量と比べ，それぞれ 32%及び 26%高く，定常状態における C_{24} は類似していた。

検討した 3 投与群の忍容性はいずれも良好であった。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，本試験で新たな安全性の問題は認められなかった。

M13-540 試験

治験の標題： 健康成人被験者を対象としたリファンピシン併用による ABT-494 単回投与時の薬物動態及び安全性への影響を評価する第 I 相試験	
治験実施施設： 1 施設	
治験責任医師： 1 名	
公表文献 （参考資料）： なし	
治験期間（年数）： 最初の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発のフェーズ：I
目的： • 健康成人被験者を対象として，リファンピシン併用投与時の ABT-494 の薬物動態（PK）を評価する。 • 健康成人被験者を対象として，リファンピシン併用投与時の ABT-494 の安全性及び忍容性を評価する。	
治験方法： 本試験は，2 期逐次デザインで実施した第 I 相，非盲検試験であった。選択基準に従い，健康状態の良好な成人男性及び女性被験者 12 名を選択し，本試験に参加させた。 期間 1 は，1 日目の朝に ABT-494 12 mg を単回投与した。期間 2 では，1 日目及び 8 日目の朝に ABT-494 12 mg を単回投与し，1 日目から 9 日目の朝にリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回（QD）投与した（1 日目及び 8 日目は，リファンピシン及び ABT-494 を同時に投与した）。被験者を期間 1 及び 2 の約 16 日間にわたって実施医療機関に入院させ，管理した。 ABT-494 測定用血液検体は，期間 1 の 1 日目並びに期間 2 の 1 日目及び 8 日目の ABT-494 投与前（0 時間），投与後 0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，6，8，10，12，15，18，24，30，36 時間に採取した。ABT-494 測定用血液検体は，エチレンジアミン四酢酸（EDTA）カリウム入り真空採血管 4 mL に採取した。各血液検体から血漿約 2 mL を得るために十分な量の血液を採取した。期間 2 の 1，4，6，8 日目のリファンピシン投与後 2 時間に，リファンピシン測定用血液検体を採取した。リファンピシン測定用血液検体は，EDTA 二カリウム（K_2）入り真空採血管 2 mL に採取した。各血液検体から血漿約 0.8 mL を得るために十分な量の血液を採取した。ABT-494 及びリファンピシンの血漿中濃度は，バリデートされた液体クロマトグラフィー質量分析法を用いて測定した。ABT-494 及びリファンピシンの定量下限（LLOQ）は，それぞれ 0.0557 ng/mL 及び 50 ng/mL であった。	
被験者数（計画時と解析時）： 計画時：12 名，登録：12 名，完了：11 名，安全性評価：12 名，薬物動態評価：12 名	

診断と主要な組入れ基準：

1）18 歳以上 55 歳以下の男性及び女性

2）既往歴，臨床検査，身体検査，胸部 X 線検査，12 誘導心電図（ECG）の結果に基づき，良好な健康状態であると治験責任（担当）医師により判断された者

3）閉経後 2 年以上経過又は不妊手術を受けている女性並びに妊娠中又は授乳中ではない女性

4）治験薬の初回投与から最終投与後 30 日まで精子提供せず，コンドームを使用する男性

被験薬，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号：

	Study Drugs	
	ABT-494	Rifampin
Mode of Administration	Oral	Oral
Dosage Form	Capsule	Capsule
Strength (mg)	12	300
Bulk Product Lot Number	[redacted]	[redacted]
Finishing Lot	[redacted]	[redacted]
Expiration/Retest Date	[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]
Manufacturer	AbbVie	Sanofi Aventis

投与期間：期間 1 は，被験者に ABT-494 を単回投与した。期間 2 では，被験者に ABT-494 の単回投与を 2 回，リファンピシンの QD 投与を 9 日間行った。

評価基準：

薬物動態：

期間 1 及び 2 における ABT-494 の薬物動態パラメータとして，最高血漿中濃度（C_{max}），C_{max} 到達時間（ピーク時間，T_{max}），時間 0 から血漿中薬物濃度が測定可能な最終時点時間 t までの濃度－時間曲線下面積（AUC_t），時間 0 から∞時間までの AUC（AUC_∞），外挿した AUC の寄与率（AUC_{ext}），終末相の消失速度定数（β），終末相の消失半減期（$t_{1/2}$），見かけのクリアランス（CL/F），終末相の見かけの分布容積（$V_{d\beta}$/F）をノンコンパートメント法で算出した。投与後 2 時間のリファンピシン濃度を示した。

安全性：

安全性は有害事象，バイタルサイン，身体検査，臨床検査に基づき評価した。

統計手法：

薬物動態：

ABT-494 の血漿中濃度及び薬物動態パラメータを被験者別及びレジメン別に一覧にし，各検体採取時間及び各パラメータについて要約統計量を算出した。リファンピシンの血漿中濃度を同様に一覧にした。

リファンピシンの有無での ABT-494 の薬物動態を比較するために，T_{max}，β 並びに自然対数変換した C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞について分散分析（ANOVA）を行った。本モデルには，ABT-494 単独投与レジメン（期間 1 の 1 日目），リファンピシン単回投与時の ABT-494 の併用投与（期間 2 の 1 日目）及びリファンピシン反復投与時の ABT-494 の併用投与（期間 2 の 8 日目）を固定効果として含めた。被験者は，ANOVA モデルの枠内でランダム効果とみなし，ABT-494 単独投与（期間 1 の 1 日目）と，リファンピシンと ABT-494 の併用投与（期間 2 の 1 日目及び 8 日目で別々に）との間に差がないという帰無仮説を有意水準 0.05 で検定した。

更に，C_{max} 及び AUC については，ABT-494 単独投与に対して，リファンピシンと ABT-494 の併用投与の相対的バイオアベイラビリティを評価した。ABT-494 単独投与（期間 1 の 1 日目）に対するリファンピシンと ABT-494 の併用投与（期間 2 の 1 日目及び 8 日目）の比の点推定値及び 90%信頼区間を示した。点推定値は，対数平均値の差の推定値をべき乗して求めた。90%信頼区間は，同様に ANOVA モデルの枠内で得られた対数平均値の差の信頼区間のエンドポイントをべき乗して求めた。

安全性：

有害事象名は，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いた。治験薬投与後に有害事象が認められた被験者数と割合を，本試験を 4 つのパートに分け，MedDRA の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に一覧にした。なお，4 つのパートは，ABT-494 単独投与（期間 1 の 1 日目の投与から期間 2 の 1 日目の投与まで），リファンピシン単回投与時の ABT-494 の併用投与（期間 2 の 1 日目の投与から期間 2 の 2 日目の投与まで），リファンピシン反復投与（期間 2 の 2 日目の投与から期間 2 の 8 日目の投与まで），リファンピシン反復投与時の ABT-494 の併用投与（期間 2 の 8 日目の投与から期間 2 の 10 日目の試験手順終了まで）とした。更に重症度別（軽度，中等度，高度又は高度 / 生命を脅かす可能性がある）及び治験薬との因果関係別に分類した被験者数の一覧を示した。また，死亡，その他の重篤な有害事象及びその他の重大な有害事象（中止に至ったものも含む）もそれぞれ評価した。あらかじめ規定した基準に従い，臨床的な意義があるものと判断する臨床検査値及びバイタルサインを特定し，要約した。

要約 / 結論：

薬物動態の結果：

ABT-494 単独投与後並びにリファンピシン 1 日 1 回投与の初回投与時及び 8 回目投与時に ABT-494 を併用投与したときの ABT-494 の薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差）を以下の表に示す。

Pharmacokinetic Parameters (Units)		Regimens[a]		
		ABT-494 Alone Period 1, Day 1 (N = 12)	ABT-494 + Rifampin (Single Dose) Period 2, Day 1 (N = 12)	ABT-494 + Rifampin (QD) Period 2, Day 8 (N = 12)
C_{max}	(ng/mL)	62.0 ± 10.9	71.3 ± 15.5	31.7 ± 11.5[d]
T_{max}	(h)	2.9 ± 1.1	2.8 ± 1.0	2.8 ± 0.9
AUC_t	(ng•h/mL)	329 ± 74.1	355 ± 80.2	130 ± 28.1[d]
AUC_∞	(ng•h/mL)	334 ± 76.1	357 ± 80.9	131 ± 27.9[d]
$t_{1/2}$[b]	(h)	6.5 ± 3.0	5.9 ± 3.1	4.9 ± 2.7
CL/F[c]	(L/h)	37.3 ± 6.64	34.9 ± 6.48	95.2 ± 19.4

a. ABT-494 was administered as a single 12 mg tablet in Period 1 on Study Day 1 and in Period 2 on Study Days 1 and 8; two 300 mg rifampin capsules were administered once daily on Study Days 1 through 9 in Period 2.

b. Harmonic mean ± pseudo-standard deviation; evaluations of $t_{1/2}$ were based on statistical tests for β.

c. Parameter was not tested statistically.

d. Statistically significantly different from reference regimen (ABT-494 Alone, ANOVA, $p < 0.05$).

ABT-494 の C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞の対数変換値を用いた相対的バイオアベイラビリティ評価；バイオアベイラビリティを評価するための点推定値及び 90%信頼区間を以下の表に示す。

Regimens[a] Test vs. Reference	Pharmacokinetic Parameter[b]	Relative Bioavailability			
		Central Value[c]		Point Estimate[d]	90% Confidence Interval
		Test	Reference		
ABT-494 + Rifampin SD vs. ABT-494 Alone	C_{max}	69.7	61.1	1.142	1.015 – 1.284
	AUC_t	348	323	1.078	1.014 – 1.147
	AUC_∞	350	327	1.070	1.006 – 1.138
ABT-494 + Rifampin QD vs. ABT-494 Alone	C_{max}	30.0	61.1	0.491	0.436 – 0.552
	AUC_t	128	323	0.395	0.372 – 0.420
	AUC_∞	129	327	0.393	0.369 – 0.418

SD = Single Dose; QD = Multiple Dose

a. ABT-494 was administered as a single 12 mg tablet in Period 1 on Study Day 1 and in Period 2 on Study Days 1 and 8; two 300 mg rifampin capsules were administered once daily on Study Days 1 through 9 in Period 2.

b. Units presented for C_{max} and AUC are ng/mL and ng•h/mL, respectively.

c. Antilogarithm of the least squares means for logarithms.

d. Antilogarithm of the difference (test minus reference) of the least squares means for logarithms.

薬物動態の結果（続き）：

期間 2 の 1，4，6 及び 8 日目の投与後 2 時間のリファンピシン血漿中濃度の平均値（標準偏差）は，それぞれ 2.68（3.47），5.09（4.19），4.30（4.84）及び 2.32（3.64）µg/mL であった。

安全性の結果：

ABT-494 単回投与後に有害事象が被験者 12 名中 3 名（25.0%）に認められ，疲労，睡眠障害及び発疹がそれぞれ 1 名に認められた。リファンピシン単回投与と ABT-494 の併用投与後，有害事象は 12 名中 12 名（100%）に認められ，全被験者（100%）に着色尿が認められた。リファンピシンは尿や他の体液の変色を引き起こすことが知られているため，1 件を除くすべての着色尿は，治験責任（担当）医師によりリファンピシンに起因するとみなされた。他のすべての有害事象はそれぞれ 12 名中 1 名（8.3%）に認められた。

すべての有害事象は治験責任（担当）医師により軽度と評価された。着色尿，頻尿，耳鳴を含む有害事象の大半はリファンピシンと関連ありと治験責任（担当）医師により評価された。ABT-494 と関連あるかもしれないと治験責任（担当）医師により評価された有害事象は，疲労，睡眠障害，着色尿であった。

試験期間中に高度，重篤及び死亡に至った有害事象は認められなかった。有害事象による中止も認められなかった。試験期間中に，治験責任（担当）医師又はメディカルモニターにより臨床的に意義があると判断された身体的所見，バイタルサイン，臨床検査値及び ECG パラメータにおける個々の被験者の変化はなかった。

結論：

リファンピシン 9 日間投与レジメンの 8 日目に ABT-494 を併用投与したとき，ABT-494 の C_{max} 及び AUC の中心値はそれぞれ約 50%及び約 60%減少した。これらの結果は，ABT-494 が CYP3A の基質であることを示すデータと整合し，強い CYP3A 誘導薬の反復投与時に ABT-494 を併用すると，ABT-494 の曝露量が中程度減少することが示唆された。

リファンピシン単回投与は，ABT-494 の曝露量に対して，臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。ABT-494 を単独投与したときに対する，リファンピシン初回投与時に併用投与したときの ABT-494 AUC の中心値の比の 90%信頼区間は，影響がないとされる 0.80 から 1.25 の範囲内であった。

健康被験者を対象とした ABT-494 とリファンピシンの併用投与で，用量制限毒性は認められなかった。試験期間中に高度，重篤又は死亡に至った有害事象は認められなかった。有害事象による中止も認められなかった。試験期間中に，治験責任（担当）医師又はメディカルモニターにより臨床的な意義があると判断された身体的所見，バイタルサイン，臨床検査値及び ECG パラメータにおける個々の被験者の変化はなかった。

M13-541 試験

治験の標題： ABT-494 の併用投与が一部のスタチン系薬剤の薬物動態に及ぼす影響を評価する第 I 相試験	
治験実施施設： 1 施設	
治験責任医師： 1 名	
公表文献（参考資料）： なし	
治験期間（年数）： 最初の被験者の初回来院日： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発のフェーズ：I
目的： 本試験の目的は，健康被験者に ABT-494 を併用投与したときのロスバスタチン及びアトルバスタチンの薬物動態及び安全性を評価するとともに，健康被験者において ABT-494 の定常状態での薬物動態に対するロスバスタチン及びアトルバスタチンの単回投与の影響を評価することであった。	
治験方法： 本試験は，ABT-494 併用投与が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，並びに両スタチン系薬剤の単回投与が ABT-494 の定常状態での薬物動態に及ぼす影響を評価する第 I 相，単施設，2 パート試験であった。各試験パートは，単一系列，2 期，非盲検のデザインで実施した。 パート 1：期間 1 の 1 日目及び期間 2 の 7 日目にロスバスタチン 5 mg を投与し，期間 2 の 1–10 日目に ABT-494 30 mg を QD 投与した。 パート 2：期間 1 の 1 日目及び期間 2 の 7 日目にアトルバスタチン 10 mg を投与し，期間 2 の 1–10 日目に ABT-494 30 mg を QD 投与した。 ABT-494 は標準的な朝食開始後 30 分に投与した。ロスバスタチン及びアトルバスタチンは標準的な朝食開始後 90 分に投与した。これは期間 2 の 7 日目の投与では，ABT-494 の投与後 1 時間に相当する。 期間 2 の 6，7 日目の投与後 24 時間にわたり ABT-494 の測定用に，また，期間 1 の 1 日目及び期間 2 の 7 日目の投与後 96 時間にわたりロスバスタチン，又はアトルバスタチン及び o-ヒドロキシアトルバスタチンの測定用に経時的に血液検体を採取した。	
被験者数（計画時と解析時）： 計画時：36 名，登録：36 名，完了：36 名，安全性評価：36 名，薬物動態評価：36 名	
診断と主要な組入れ基準： 18 歳以上 55 歳以下の健康な男性及び女性	
被験薬，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号： ABT-494 30 mg フィルムコート錠，ロスバスタチン 5 mg 錠，アトルバスタチン 10 mg 錠 すべての治験薬は経口投与した。	
投与期間： パート 1：被験者に，期間 1 及び 2 にロスバスタチンを単回投与した。更に，期間 2 に ABT-494 を 10 回反復投与した。 パート 2：被験者に，期間 1 及び 2 にアトルバスタチンを単回投与した。更に，期間 2 に ABT-494 を 10 回反復投与した。	

評価基準：

薬物動態：

C_{max} 及び T_{max}（ABT-494，ロスバスタチン，アトルバスタチン及び o-ヒドロキシアトルバスタチン），C_{24} 及び AUC_{0-24}（ABT-494）及び β，$t_{1/2}$，AUC_t 及び AUC_{inf}（ロスバスタチン，アトルバスタチン及び o-ヒドロキシアトルバスタチン），CL/F（ABT-494，ロスバスタチン及びアトルバスタチン），AUC_t 及び AUC_{inf} の代謝物 / 未変化体比（アトルバスタチンに対する o-ヒドロキシアトルバスタチン）

安全性：

バイタルサイン，身体検査，心電図，臨床検査，有害事象

統計手法：

薬物動態：

ABT-494 及びロスバスタチン，並びにアトルバスタチン及び o-ヒドロキシアトルバスタチンの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを被験者別及び期間 / 日別に一覧表にした。各検体採取時点及び各パラメータの要約統計量を期間 / 日別に算出した。

ロスバスタチン及びアトルバスタチンに対する ABT-494 の影響を評価するため，期間 1 の 1 日目及び期間 2 の 7 日目のデータを用いて，T_{max}，$t_{1/2}$，終末相の消失速度定数，自然対数変換した C_{max} 及び AUC 並びにアトルバスタチンに対する o-ヒドロキシアトルバスタチンの AUC 比について反復測定分析を行った。ABT-494 の定常状態に対するロスバスタチン又はアトルバスタチン単回投与の影響を評価するため，期間 2 の 6 及び 7 日目のデータを用いて同様の分析を行った。分析は試験パートごとに分けて実施した。

ロスバスタチン又はアトルバスタチンを ABT-494 と併用投与したときのロスバスタチン又はアトルバスタチンの単剤投与に対する相対的バイオアベイラビリティを求めた。ロスバスタチン又はアトルバスタチンと ABT-494 の併用投与時（期間 2 の 7 日目）のロスバスタチン又はアトルバスタチンの単剤投与時（期間 1 の 1 日目）に対する比の点推定値及び 90%信頼区間を示した。

同様に，ロスバスタチン又はアトルバスタチンを ABT-494 と併用投与したときの ABT-494 の単剤投与に対する相対的バイオアベイラビリティも求めた。ロスバスタチン又はアトルバスタチンと ABT-494 の併用投与時（期間 2 の 7 日目）の ABT-494 単剤投与時（期間 2 の 6 日目）に対する比の点推定値及び 90%信頼区間を示した。

要約 / 結論：

薬物動態の結果：

Compound	Regimens Test vs. Reference	Pharmacokinetic Parameter	Central Value		Ratio of Central Values	
			Test	Reference	Point Estimate	90% Confidence Interval
Rosuvastatin	Period 2, Day 7 vs. Period 1 Day 1[a]	C_{max}	1.37	1.78	0.770	0.628, 0.943
		AUC_t	11.8	16.5	0.714	0.642, 0.794
		AUC_{inf}	14.7	21.8	0.673	0.556, 0.815
Atorvastatin	Period 2, Day 7 vs. Period 1 Day 1[b]	C_{max}	1.33	1.51	0.878	0.791, 0.974
		AUC_t	10.6	13.8	0.767	0.693, 0.848
		AUC_{inf}	12.4	16.0	0.771	0.698, 0.852
Ortho-hydroxyatorvastatin	Period 2, Day 7 vs. Period 1 Day 1[b]	C_{max}	1.45	1.46	0.988	0.935, 1.044
		AUC_t	17.6	17.3	1.014	0.937, 1.098
		AUC_{inf}	20.8	21.0	0.988	0.921, 1.060
Ortho-hydroxyatorvastatin to Atorvastatin Ratio	Period 2, Day 7 vs. Period 1 Day 1[b]	AUC_t	1.66	1.25	1.323	1.227, 1.427
		AUC_{inf}	1.68	1.31	1.281	1.186, 1.385

a. Period 2, Day 7: ABT-494 30 mg QD + rosuvastatin 5 mg single dose (Test) versus Period 1, Day 1: Rosuvastatin 5 mg single dose (Reference).

b. Period 2, Day 7: ABT-494 30 mg QD + atorvastatin 10 mg single dose (Test) versus Period 1, Day 1: Atorvastatin 10 mg single dose (Reference).

Compound (Part)	Regimens Test vs. Reference	Pharmacokinetic Parameter	Central Value		Ratio of Central Values	
			Test	Reference	Point Estimate	90% Confidence Interval
ABT-494 (Part 1)	Period 2, Day 7 vs. Period 2 Day 6[a]	C_{max}	78.3	69.6	1.124	0.982, 1.287
		AUC_{0-24}	552	567	0.975	0.880, 1.080
ABT-494 (Part 2)	Period 2, Day 7 vs. Period 2 Day 6[b]	C_{max}	71.5	74.9	0.954	0.898, 1.013
		AUC_{0-24}	524	536	0.977	0.916, 1.042

a. Period 2, Day 7: ABT-494 30 mg QD + rosuvastatin 5 mg single dose (Test) versus Period 2, Day 6: ABT-494 30 mg QD (Reference).

b. Period 2, Day 7: ABT-494 30 mg QD + atorvastatin 10 mg single dose (Test) versus Period 2, Day 6: ABT-494 30 mg QD (Reference).

安全性の結果：

検討したレジメンの忍容性は良好であった。本試験中，臨床的に意義があると判断されるバイタルサイン又は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なく，本試験で新たな安全性の問題は認められなかった。

結論：

ABT-494 の 10 日間反復投与レジメン（1 日 1 回用製剤を用いて 30 mg を QD 投与）の 7 日目にロスバスタチン又はアトルバスタチンを投与しても，ロスバスタチン又はアトルバスタチンの曝露量は増加しなかった。単剤投与時と比較した ABT-494 併用投与時のロスバスタチンの C_{max}，AUC_t 及び AUC_{inf} の中心値はそれぞれ 0.77，0.71 及び 0.67，アトルバスタチンの C_{max}，AUC_t 及び AUC_{inf} の中心値はそれぞれ 0.88，0.77 及び 0.77 であった。

o-ヒドロキシアトルバスタチンの AUC 及び C_{max} は，アトルバスタチンと ABT-494 を併用投与した場合とアトルバスタチンを単剤投与した場合を比較して変化せず，アトルバスタチンに対する o-ヒドロキシアトルバスタチンの AUC_t 及び AUC_{inf} の比はそれぞれ 1.32 及び 1.28 であった。

ロスバスタチン及びアトルバスタチンの単回投与は ABT-494 の定常状態における曝露量（AUC_{0-24}）に影響を及ぼさなかった。

M14-624 試験

治験の標題： 健康成人被験者を対象に，ABT-494 の反復投与がチトクローム P450 の基質であるミダゾラム，カフェイン，ワルファリン，オメプラゾール及びデキストロメトルファンの薬物動態及び安全性に及ぼす影響を評価する第 I 相試験	
治験実施施設： 1 施設	
治験責任医師： 1 名	
公表文献（参考資料）： なし	
治験期間（年数）： 最初の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発のフェーズ：I
目的： ABT-494 の反復投与がチトクローム P450（CYP）酵素の特異的基質の薬物動態に及ぼす影響を評価する。	
治験方法： 本試験は，健康成人被験者を対象に ABT-494 の反復投与が併用した様々な CYP 酵素の特異的プローブ基質である薬剤に及ぼす影響を評価する第 I 相，単施設，反復投与，非盲検，単群試験であった。 本試験は 2 期にわたって実施した。期間 1 には，絶食条件下で 1 日目にミダゾラムの単回経口投与を， 2 日目にカフェイン，ワルファリン，ビタミン K，オメプラゾール及びデキストロメトルファンの単回経口投与を行った。期間 2 には，絶食条件下で 11 日目にミダゾラムの単回経口投与を，12 日目にカフェイン，ワルファリン，ビタミン K，オメプラゾール及びデキストロメトルファンの単回経口投与を行った。被験者には，投与 1–10 日目及び投与 13–15 日目の標準的な朝食後，並びに 11 及び 12 日目に絶食条件下で ABT-494 を経口投与した。 治験薬投与後，CYP プローブ及び代謝物の測定用に経時的に血液検体を採取した。デキストロメトルファンの投与後 12 時間にわたり，デキストロメトルファン及びデキストロルファンの測定用に尿検体を採取した。	
被験者数（計画時と解析時）： 計画時：20 名，登録：20 名，完了：20 名，安全性評価：20 名，薬物動態評価：20 名	
診断と主要な組入れ基準： 18 歳以上 55 歳以下の健康な男性又は女性	
被験薬，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号： ABT-494 30 mg 徐放錠 カフェイン 200 mg コーティング錠 ワルファリンナトリウム 10 mg 錠 ビタミン K（フィトナジオン）10 mg，5 mg 錠 オメプラゾール 40 mg 徐放カプセル ミダゾラム塩酸塩 5 mg/mL，2 mg/mL シロップ デキストロメトルファン臭化水素酸塩 30 mg/15 mL，15 mg/15 mL 液 治験薬は経口投与した。	

投与期間： ミダゾラム，カフェイン，ワルファリン，ビタミン K，オメプラゾール及びデキストロメトルファンを期間 1 及び期間 2 に単回投与した。更に，ABT-494 を 15 回反復投与した。
評価基準： 薬物動態： C_{max}，T_{max}，$t_{1/2}$，AUC_t，AUC_∞，未変化体に対する代謝物の AUC 比及び尿中モル回収率（R_u） 安全性： 有害事象，バイタルサイン，身体検査，心電図，臨床検査
統計手法： 薬物動態： ABT-494 の反復投与が併用する CYP 基質に与える影響を評価するため，自然対数変換した C_{max}，AUC_t 及び AUC_∞について反復測定分析を実施した。オメプラゾールに対する 5-ヒドロキシオメプラゾールの AUC 比及びデキストロルファンに対するデキストロメトルファンの尿中モル比についても，同様の分析を行った。 安全性： 治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者を安全性解析に含めた。有害事象名は，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）19.1 版を用いた。治験薬投与後に有害事象が認められた被験者数と割合を，各期間に対し，MedDRA の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に一覧にした。 あらかじめ規定した基準に従って，臨床的に意義があるものと判断する臨床検査値及びバイタルサイン測定値を特定した。

要約 / 結論：

薬物動態の結果：

相対的バイオアベイラビリティの点推定値及びその 90%信頼区間を以下に示す。

Regimens Test vs. Reference	Pharmacokinetic Parameter	Central Value		Relative Bioavailability	
		Test	Reference	Point Estimate	90% Confidence Interval
Midazolam (CYP3A Probe Substrate)					
Administration with ABT-494[a] vs. Administration without ABT-494[b]	C_{max}	22.2	30.1	0.737	0.680 – 0.799
	AUC_t	58.3	78.9	0.738	0.683 – 0.798
	AUC_∞	59.4	80.8	0.735	0.680 – 0.795
Caffeine (CYP1A2 Probe Substrate)					
Administration with ABT-494[c] vs. Administration without ABT-494[d]	C_{max}	4640	4100	1.131	1.051 – 1.216
	AUC_t	39700	32700	1.212	1.147 – 1.282
	AUC_∞	40700	33400	1.216	1.149 – 1.286
S-Warfarin (CYP2C9 Probe Substrate)					
Administration with ABT-494[c] vs. Administration without ABT-494[d]	C_{max}	665	624	1.065	1.018 – 1.114
	AUC_t	19900	18300	1.090	1.058 – 1.124
	AUC_∞	25000	22600	1.105	1.066 – 1.146
Dextromethorphan (CYP2D6 Probe Substrate)					
Administration with ABT-494[c] vs. Administration without ABT-494[d]	C_{max}	2.76	2.54	1.086	0.978 – 1.206
	AUC_t	34.6	31.5	1.101	0.974 – 1.246
	AUC_∞	41.4	38.6	1.073	0.947 – 1.217
Omeprazole					
Administration with ABT-494[c] vs. Administration without ABT-494[d]	C_{max}	580	667	0.870	0.719 – 1.052
	AUC_t	1440	1650	0.874	0.770 – 0.992
	AUC_∞	1510	1830	0.824	0.720 – 0.944
5-Hydroxy-Omeprazole					
Administration with ABT-494[c] vs. Administration without ABT-494[d]	C_{max}	374	405	0.922	0.798 – 1.066
	AUC_t	1130	1220	0.919	0.852 – 0.991
	AUC_∞	1140	1240	0.922	0.857 – 0.993

薬物動態の結果（続き）：

Regimens Test vs. Reference	Pharmacokinetic Parameter	Central Value Test	Central Value Reference	Relative Bioavailability Point Estimate	Relative Bioavailability 90% Confidence Interval
	Dextromethorphan to Dextrorphan Molar Urine Recovery Ratio (CYP2D6 Activity Marker)				
Administration with ABT-494[c] vs. Administration without ABT-494[d]	Ratio	0.361	0.309	1.171	0.972 – 1.410
	5-Hydroxy-Omeprazole to Omeprazole AUC Ratio (CYP2C19 Activity Marker)				
Administration with ABT-494[c] vs. Administration without ABT-494[d]	AUC_t Ratio	0.851	0.808	1.053	0.974 – 1.138
	AUC_∞ Ratio	0.834	0.764	1.091	0.998 – 1.192

a. Period 2 Day 11 (P2D11): midazolam 5 mg + ABT-494 30 mg QD (test).

b. Period 1 Day 1 (P1D1): midazolam 5 mg (reference).

c. Period 2 Day 12 (P2D12): CYP cocktail (caffeine 200 mg + omeprazole 40 mg + warfarin 10 mg + dextromethorphan 30 mg) + ABT-494 30 mg QD (test).

d. Period 1 Day 2 (P1D2): CYP cocktail (caffeine 200 mg + omeprazole 40 mg + warfarin 10 mg + dextromethorphan 30 mg) (reference).

安全性の結果：

検討したレジメンは，おおむね良好な忍容性を示した。本試験期間中に臨床的に意義があると判断し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なく，本試験で新たな安全性の問題は認められなかった。

結論：

ABT-494 30 mg QD の反復投与は，高感度な CYP3A 基質であるミダゾラムの曝露量に対して限定的な影響しか及ぼさず（AUC 及び C_{max} が 26%低下），また，CYP1A2，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP2D6 の *in vivo* プローブ基質 / マーカーの曝露量に対しては，意味のある影響は及ぼさなかった。

M14-625 試験

治験の標題： ABT-494 を反復投与したときの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第 I 相試験	
治験実施施設： 1 施設	
治験責任医師： 1 名	
公表文献（参考資料）： なし	
治験期間（年数）： 最初の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発のフェーズ：I
目的： 本試験の目的は，健康女性被験者を対象としてウパダシチニブを反復投与したときの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ことであった。	
治験方法： 本試験は，ウパダシチニブの反復投与が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，第 I 相，単施設，非盲検試験であった。選択基準に従って，健康状態が良好な成人女性被験者（N = 22）を選定し，試験に参加させた。 期間 1 の 1 日目に，10 時間以上の絶食条件下でエチニルエストラジオール / レボノルゲストレル（0.03 / 0.15 mg）を投与し，更に昼食前 4 時間以上絶食とした。期間 2 の 1–11 日目及び 13–14 日目に，標準的な朝食開始後 30 分の非絶食条件下で，ウパダシチニブ 30 mg の 1 日 1 回製剤（BX*）を投与した。期間 2 の 12 日目の朝，10 時間以上の絶食後かつ昼食前 4 時間以上の絶食条件下で，エチニルエストラジオール / レボノルゲストレル（0.03 / 0.15 mg）の単回投与をウパダシチニブ 30 mg の 1 日 1 回製剤（BX*）と併用した。すべての投与は約 240 mL の水とともに行った。エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル測定用の血液検体を，期間 1 の 1 日目及び期間 2 の 12 日目の治験薬投与前と治験薬投与後 96 時間まで採取した。	
被験者数（計画時と解析時）： 計画時：20 名，登録：22 名，完了：20 名，安全性評価：22 名，薬物動態評価：22 名	
診断と主要な組入れ基準： 18 歳以上 55 歳以下の健康な女性	
被験薬，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号： エチニルエストラジオール / レボノルゲストレル 0.03 / 0.15 mg 錠及びウパダシチニブ 30 mg フィルムコート錠。すべての治験薬を経口投与した。	
投与期間： 期間 1 の 1 日目及び期間 2 の 1–14 日目に治験薬を投与した。	
評価基準： 薬物動態： C_{max}，T_{max}，AUC 安全性： バイタルサイン，身体検査，心電図，臨床検査，有害事象	

*新薬承認情報提供時に置換

統計手法：

薬物動態：

エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの単剤投与レジメンに対する併用投与レジメンの相対的バイオアベイラビリティを，自然対数変換した C_{max} 及び AUC の反復測定分析から得られた最小二乗平均の差の 90%信頼区間を用いて評価した。

要約 / 結論：

薬物動態の結果：

Compound	Regimens Test vs. Reference	Pharmacokinetic Parameter	Central Value		Ratio of Central Values	
			Test	Reference	Point Estimate	90% Confidence Interval
Ethinylestradiol	Period 2/ Day 12 vs. Period 1/ Day 1[a]	C_{max}	55.3	57.9	0.955	0.893, 1.022
		AUC_t	390	348	1.121	1.043, 1.205
		AUC_{inf}	445	402	1.108	1.036, 1.186
Levonorgestrel	Period 2/ Day 12 vs. Period 1/ Day 1[a]	C_{max}	3.59	3.74	0.961	0.873, 1.059
		AUC_t	36.3	39.6	0.916	0.828, 1.014
		AUC_{inf}	45.5	47.6	0.955	0.851, 1.071

Period 2/Day 12: Upadacitinib 30 mg QD + ethinylestradiol/levonorgestrel 0.03/0.15 mg (Test)

Period 1/Day 1: Ethinylestradiol/levonorgestrel 0.03/0.15 mg (Reference)

安全性の結果：

検討したレジメンは，おおむね良好な忍容性を示した。本試験期間中，臨床的に意義があると判断し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なく，本試験で新たな安全性の問題は認められなかった。

結論：

ウパダシチニブ 30 mg QD の反復投与は，エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの血漿曝露量に影響を与えなかった。14 日間のウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回投与レジメンの 12 日目に投与した場合と単剤投与した場合とを比較したエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの AUC 及び C_{max} の 90%信頼区間は，通常の同等性許容域である 0.8–1.25 の範囲内であった。

M17-221 試験

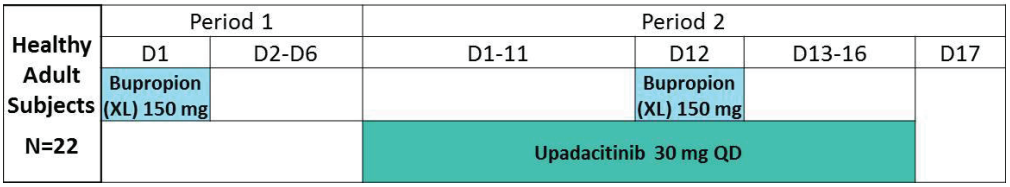
治験の標題： 健康成人被験者を対象にウパダシチニブを反復投与したときのブプロピオンの薬物動態に及ぼす影響を評価する第 I 相試験	
治験実施施設： 1 施設	
治験責任医師： 1 名	
公表文献（参考資料）： なし	
治験期間： 最初の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発のフェーズ：I
目的： 本試験の目的は，健康成人被験者を対象としてウパダシチニブを反復投与したときのブプロピオンの薬物動態に及ぼす影響を評価することであった。	
治験方法： 本試験は，第 I 相，単施設，反復投与，非盲検，2 期，1 系列試験であった。ブプロピオン測定用の血液検体を，1 日目の朝投与後 120 時間まで，並びに期間 2 の 12 日目の朝投与後 120 時間まで経時的に 2 回にわたって採取した。ウパダシチニブ測定用の血液検体を，期間 2 の 11 日目の朝投与後 24 時間まで経時的に採取した。試験中に安全性を評価した。	
被験者数（計画時と解析時）： 計画時：22 名，登録：22 名，完了：22 名，安全性評価：22 名，薬物動態評価：22 名	
診断と主要な組入れ基準： 18 歳以上 55 歳以下の健康な男性又は女性	

被験薬，用量 / 含量 / 濃度，投与方法及びロット番号：

	Upadacitinib	Bupropion®
Dosage Form	Film-Coated Tablet	Tablet
Formulation	BW*	Extended-Release
Strength (mg)	15 mg	150 mg
Mode of Administration	Oral	Oral

*新薬承認情報提供時に置換

投与期間：



期間 1 の 1 日目及び期間 2 の 12 日目にブプロピオン（150 mg 徐放性製剤）を絶食条件下で単回投与した。期間 2 の 1–11 日目及び 13–16 日目の朝にウパダシチニブ 30 mg（15 mg 1 日 1 回［QD］製剤 2 錠）を非絶食条件下で投与した。期間 2 の 12 日目にブプロピオンを併用投与する際は，ウパダシチニブを絶食条件下で投与した。各期の投与間隔は 5 日間とした。

評価基準：

薬物動態：

ノンコンパートメント法を用いてウパダシチニブ，ブプロピオン及びヒドロキシブプロピオンの薬物動態パラメータを求めた。薬物動態パラメータには，最高血漿中濃度（C_{max}），C_{max} 到達時間（T_{max}），時間 0 から血漿中薬物濃度が測定可能な最終時点時間 t までの濃度－時間曲線下面積（AUC）（ブプロピオン及びヒドロキシブプロピオン），時間 0 から∞時間までの濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）（ブプロピオン及びヒドロキシブプロピオン），時間 0 から投与 24 時間後までの濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-24}）（ウパダシチニブ），見かけの終末相の消失速度定数（β）及び終末相の消失半減期（$t_{1/2}$）（ブプロピオン及びヒドロキシブプロピオン）を含めた。

安全性：

有害事象，身体検査，バイタルサイン，12 誘導心電図（ECG）及び臨床検査に基づき安全性を評価した。

統計手法：

薬物動態：

ウパダシチニブの反復投与がブプロピオンの単回投与に及ぼす影響を評価するため，自然対数変換したブプロピオン及びヒドロキシブプロピオンの C_{max} 及び AUC について，期間 1 の 1 日目及び期間 2 の 12 日目のデータを用いて SAS®バージョン 9.3 PROC MIXED により反復測定分析を実施した。本モデルには投与期を固定効果として含めた。REPEATED ステートメントを用いて投与期を効果に指定し，被験者内変動を構成することとした。自由度は Kenward-Roger 法により決定した。

ブプロピオン単剤投与レジメン（期間 1 の 1 日目）に対するブプロピオンとウパダシチニブの併用投与レジメン（期間 2 の 12 日目）の相対的バイオアベイラビリティは，自然対数変換した C_{max} 及び AUC の解析より求めた点推定値及び 90%信頼区間により評価した。これらの信頼区間は，反復測定分析枠内で対数スケールでの最小二乗平均の差の信頼区間の上限値及び下限値を逆対数変換して求めた。

安全性：

治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者を安全性解析に含めた。有害事象名は，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いた。治験薬投与後に有害事象が認められた被験者数と割合を，以下の投与期ごとに，MedDRA の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に一覧にした：

- ブプロピオンの単回投与（期間 1 の 1 日目～期間 2 の 1 日目の投与前）
- ウパダシチニブ 1 日 1 回（QD）の反復投与（期間 2 の 1–11 日目）
- ウパダシチニブ QD 反復投与とブプロピオンの併用投与（期間 2 の 12 日目～期間 2 の試験終了）

あらかじめ規定した基準に従い，臨床的に意義があるものと判断する臨床検査値及びバイタルサイン測定値を特定した。

要約 / 結論：

薬物動態の結果：

ウパダシチニブ 30 mg 16 日間反復投与レジメンの 12 日目にブプロピオンを投与したときの，ブプロピオン単剤投与時に対するブプロピオンの薬物動態パラメータの点推定値及び 90%信頼区間を以下に示す。

Compound	Regimens Test vs. Reference	Pharmacokinetic Parameter	Central Value		Ratio of Central Values	
			Test	Reference	Point Estimate	90% Confidence Interval
Bupropion	Period 2, Day 12 vs. Period 1 Day 1[a]	C_{max}	69.3	79.8	0.868	0.787, 0.957
		AUC_t	763	830	0.919	0.868, 0.974
		AUC_{inf}	794	859	0.924	0.873, 0.979

a. Period 2, Day 12: Upadacitinib 30 mg QD + Bupropion 150 mg single dose (Test) versus Period 1, Day 1: Bupropion 150 mg single dose (Reference).

安全性の結果：

被験者において，検討したレジメンの忍容性はおおむね良好であった。治験薬投与後に発現した有害事象の大半は軽度であり，有害事象による投与中止はなかった。最終投与日に無症候性の好中球数減少が 1 名で報告され，治験責任（担当）医師により本事象とウパダシチニブとの因果関係は関連ありとされた。減少した好中球数は 8 日後に正常値に復した。その他，臨床的に意義がある臨床検査値の異常又はバイタルサインの変化は本試験中に認められなかった。報告された有害事象に特定のパターンはなく，本試験で新たな安全性の問題は認められなかった。

結論：

ウパダシチニブ（1 日 1 回製剤を用いた 30 mg QD）16 日間反復投与レジメンの 12 日目にブプロピオンを投与したとき，ブプロピオンの C_{max} 又は AUC に対して臨床的に意味のある影響は認められなかった。ウパダシチニブ非併用時に対する併用時のブプロピオンの C_{max} 比及び AUC 比の中心値は，それぞれ 0.87 及び 0.92 であり，ブプロピオンの AUC 比の 90%信頼区間は，通常の同等性許容域である 0.80–1.25 の範囲内であった。全体として，これらの結果より，ウパダシチニブ 30 mg QD の投与は CYP2B6 活性を誘導しないことが確認された。被験者において，検討したレジメンの忍容性はおおむね良好であった。治験薬投与後に発現した有害事象の大半は軽度であり，有害事象による投与中止はなかった。好中球数減少が 1 名で報告され，本事象とウパダシチニブとの因果関係は治験責任（担当）医師により関連ありと判断された。絶対好中球数減少は，ウパダシチニブ及び他の JAK 阻害剤の臨床試験で既に報告されている。その他，臨床的に意義がある臨床検査値の異常又はバイタルサインの変化は本試験中に認められなかった。報告された有害事象に特定のパターンはなく，本試験で新たな安全性の問題は認められなかった。

M13-537 試験

治験の標題： メトトレキサート（以下「MTX」）単独療法で効果不十分な活動性関節リウマチ患者における一定用量の MTX 及びウパダシチニブ併用投与時の安全性及び有効性を検討する，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，第 II 相試験
治験実施施設： 米国（プエルトリコを含む），欧州，チリ，イスラエル，メキシコ及び南アフリカの 59 施設
治験調整医師： [redacted]
公表文献（参考資料）： なし

治験期間（年数）：	開発のフェーズ：II
最初の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	

目的： 本試験の主要目的は，MTX 単独療法で効果不十分であった，MTX を一定用量で投与中の中等症から重症の活動性関節リウマチ患者を対象に，ウパダシチニブ複数用量での安全性及び有効性をプラセボと比較することであった。
被験者数（計画時と解析時）： 計画時：270 名（プラセボ群 45 名，ウパダシチニブ群 225 名），解析時：299 名（プラセボ群 50 名，ウパダシチニブ群 249 名）
診断と主要な組入れ基準： 1）18 歳以上の成人男性及び女性，2）1987 年の米国リウマチ学会（以下「ACR」）分類基準又は 2010 年の ACR / 欧州リウマチ学会による分類基準に基づき，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，3）最小疾患活動性基準（スクリーニング及びベースライン来院時に圧痛関節数が 6 ヵ所以上［68 関節に基づく］，スクリーニング及びベースライン来院時に腫脹関節数が 6 ヵ所以上［66 関節に基づく］，スクリーニング時に高感度 C-反応性蛋白［以下「hsCRP」］が基準値上限［以下「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）に定義される活動性関節リウマチを有する，4）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，5）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，6）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，及び 7）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（以下「ALT」），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」），推定糸球体濾過率，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。
治験方法： 本試験は，MTX 単独療法で効果不十分であり，生物学的製剤による治療歴がない，中等症から重症の活動性関節リウマチ患者を対象に，複数のウパダシチニブ用量群を設定して 12 週間投与したときの安全性及び有効性をプラセボと比較する第 II 相，ランダム化，二重盲検，並行群間比較，プラセボ対照多施設共同試験であった。最長 30 日のスクリーニング期間及び 30 日の追跡調査来院が含まれた。適格性基準を満たした被験者を，プラセボ，又はウパダシチニブ 3 mg，6 mg，12 mg，18 mg（いずれも 1 日 2 回）若しくは 24 mg（1 日 1 回）のいずれかの群に 1:1:1:1:1:1 の割合でランダム化した。試験実施医療機関への来院は，投与 0 週時（ベースライン）及び投与 2，4，6，8 及び 12 週時（又は早期中止時），及び 30 日の追跡調査時に行われた。治験薬は，投与 1 日目から 12 週間経口投与し，投与 12 週時来院の前日の夕方に最後の治験薬を服用することとした。被験者は，それぞれの MTX の一定用量の投与（週 1 回）を継続することとした。投与 12 週時を完了した被験者は，M13-538

試験（非盲検継続投与試験）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。
被験薬，用量 / 含量 / 濃度，投与法，ロット番号： ウパダシチニブ 3 mg 速放カプセル剤（経口），バルクロット番号：[redacted]，[redacted] ウパダシチニブ 12 mg 速放カプセル剤（経口），バルクロット番号：[redacted]，[redacted] 治療期間：12 週間
対照薬，用量 / 含量 / 濃度，投与法，ロット番号： 対応するプラセボのカプセル剤（経口），バルクロット番号：[redacted]，[redacted]
評価基準： 有効性： 有効性の主要評価項目は投与 12 週時の ACR20%改善基準を達成した被験者の割合（以下「ACR20 反応率」）であった。被験者は，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［以下「PtGA」］，医師による疾患活動性の全般的評価［以下「PhGA」］，hsCRP，及び健康評価質問票-障害指数［以下「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）の達成に基づいて ACR20 レスポンダーと判断された。 副次的評価項目は以下のとおりであった。 • 投与 12 週時の ACR50 及び ACR70 反応率 • 投与 12 週時に，28 関節に基づく疾患活動性スコア（以下「DAS28」）（C-反応性蛋白［以下「CRP」］）及び Clinical Disease Activity Index（以下「CDAI」）基準に基づく，低疾患活動性（以下「LDA」）又は臨床的寛解（以下「CR」）を達成した被験者の割合 • 投与 12 週時に，DAS28（CRP）及び CDAI 基準に基づく CR を達成した被験者の割合 注：DAS28（CRP）スコアは，圧痛関節数（28 関節），腫脹関節数（28 関節），PtGA 及び hsCRP の評価項目を統合した連続スケールに基づいて判定した。複合指数（CRP を含まない）である CDAI は，PtGA と医師総合評価（以下「PGA」）に加えて 28 関節に基づく圧痛関節数及び腫脹関節数の総和で算出した。 追加の有効性評価項目には次の項目が含まれた。1）投与 2，4，6 及び 8 週時の ACR20 / 50 / 70 反応率，2）投与 2，4，6，8 及び 12 週時の DAS（CRP）のベースラインからの変化量，3）投与 2，4，6，8 及び 12 週時の CDAI のベースラインからの変化量，4）投与 12 週時の ACRn，5）投与 2，4，6，8 及び 12 週時の ACR の各項目（圧痛関節数，腫脹関節数，患者による疼痛度評価，PtGA，PGA，hsCRP，HAQ-DI）のベースラインからの変化量，及び 6）投与 4，8 及び 12 週時の HAQ-DI 以外の健康状態に関する患者報告アウトカム（すなわち，慢性疾患療法の機能的評価-倦怠感，関節リウマチの就業不安定尺度，健康評価 QOL スコア，及び Short Form 36 項目健康調査票［以下「SF-36」］）のベースラインからの変化量。 薬物動態： すべての被験者を対象に，投与 1 日目（ベースライン）から投与 12 週時までの各来院時の朝の投与前にウパダシチニブアッセイ用血液検体を採取した（計 6 検体）。intensive pharmacokinetic cohort に参加した被験者を対象に，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。 安全性： 試験期間を通して，有害事象，身体検査，バイタルサイン及び臨床検査（血液学的検査，生化学検査及び尿検査）データを評価した。
統計手法： 本試験では以下の 2 つの統計解析計画書を作成した。有効性の主要，副次及び探索的評価項目の解析の記載を含む統計解析計画書（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），及び主に有効性解析のデータ提示法に関する変更を含む統計解析計画書（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。データベース固定は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった（最後の被験者の 30 日の追跡調査来院完了は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，薬物動態用検体採取時点及び遺伝薬理用検体データを更新

するためにデータベースを更新（固定解除 / 再固定）した。

治験薬の投与を 1 回以上受けたすべてのランダム化された被験者（修正 intent-to-treat［以下「mITT」］集団，及び安全性解析対象集団と定義）を対象に，有効性及び安全性解析を実施した。ウパダシチニブ 24 mg 群にランダム化された被験者 1 名では，感染症（気管支炎）が持続し，治療を受けていたため（除外基準に該当），治験薬の投与を受けなかった。当該被験者はすべての有効性及び安全性解析から除外された。

有効性：

全体的に，統計検定は両側有意水準 0.05 で実施した。要約統計量（連続変数に対して標準偏差，中央値，最小値及び最大値，及びカテゴリー又は離散変数に対して被験者数及び割合を含む）を示した。主な補完法として最終観測値による欠測値補完法（以下「LOCF」）を用いた。欠測値に対して複数の補完法（ノンレスポンダーインピュテーション［以下「NRI」］，混合補定法）又は非補完（observed cases［以下「OC」］）を用いて ACR 反応の感度解析を実施した。主要評価項目の感度解析では，未評価又は置換関節に対して保守的な補完ルールを用いた。

主要評価項目である投与 12 週時の ACR20 反応率について，点推定値及び 95%信頼区間を用いて投与群別に要約した。カイ二乗検定又は Fisher の正確検定（セルの 25%以上で期待度数が 5 未満の場合）を用いて，各ウパダシチニブ群の投与 12 週時の ACR20 反応率をプラセボ群と比較した。各投与群間の反応率の差に対して点推定値及び両側 95%信頼区間を算出し，各比較に対して未調整 *P* 値を示した。投与 12 週時より前に試験を中止した被験者は LOCF 補完法に従って分類した。

副次評価項目について，投与 12 週時の ACR50 / 70 反応率，並びに投与 12 週時に DAS28（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%信頼区間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（セルの 25%以上で期待度数が 5 未満の場合）を用いて，各ウパダシチニブ群とプラセボ群を比較した。

追加の評価項目について，以下のとおりとした。

- 投与 12 週時を除くベースライン以降の各評価時点の ACR20 / 50 / 70 反応率について，副次評価項目の統計手法と同じ方法を用いた。
- ACR の各項目（離散変数）及びすべての患者報告健康アウトカムに対して，ベースラインからベースライン以降の各評価時点までの変化量を投与群別に要約し（点推定値，95%信頼区間），またベースライン値を共変量とする共分散分析（以下「ANCOVA」）モデルを用いて各ウパダシチニブ群とプラセボ群の治療効果の差を検討した（LOCF 補完データ，SF-36 のみ実測値）。
- 連続変数（すなわち，DAS28［CRP］疾患活動性スコア及び CDAI）に対して，ベースラインからベースライン以降の各評価時点までの変化量を投与群別に要約し（点推定値，95%信頼区間），またベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルを用いて各ウパダシチニブ群とプラセボ群の治療効果の差を検討した（LOCF 補完データ）。

薬物動態：

すべての来院時の各ウパダシチニブ用量の血漿中ウパダシチニブ濃度を統合し，投与群別及び前回のウパダシチニブ投与からの時間別に要約した。投与 1 日目及び投与 8 週時に採取された intensive pharmacokinetic 検体から，薬物動態パラメータ（最高血漿中濃度到達時間［以下「T_{max}」］及び最高血漿中濃度［以下「C_{max}」］）を推定した。

安全性：

治験薬初回投与後から非盲検継続投与試験に移行しなかった被験者では治験薬最終投与 30 日後までの期間に発現した又は重症度が悪化した有害事象を治験薬投与後に発現した有害事象と定義した。各投与群に対して，ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）バージョン 17.1 の器官別大分類（以下「SOC」）及び基本語（以下「PT」）別に有害事象を一覧にした。治験薬投与中止から 30 日超過後に発現した有害事象は，投与後有害事象として別に要約した。本報告書に示す有害事象はすべて，治験薬投与後に発現した有害事象である。

特に注目すべき有害事象（死亡に至った有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，並びに MedDRA SOC 及び PT 別，治験薬との最大の因果関係別，及び最大の重症度別の有害事象）を含む有害事象の概要は，被験者数と割合を要約した。有害事象の重症度は以下の 2 つの異なる方法で要約した。1）最大の重症度について，重症度が不明である有害事象を「不明」として集計した。ただし，同一事象が最も重症度が高い（高度）事象として認められた被験者は例外とし，この場合，当該事象を高度とした，2）重症度の評価について，重症度が不明である有害事象を高度として集計した。因果関係の評価について，因果関係が不明又は評価不能であった有害事象は，治験薬と「関連あり」とした。同一 PT の有害事象が複数回報告された被験者は，最も程度が重い発現（すなわち，重症度と因果関係が最も高い事象）を 1 回のみ含めた。同一 SOC で異なる PT が 2 件以上報告された被験者は，その SOC の合計で 1 回のみ集計した。異なる SOC で 2 件以上の有害事象が報告された被験者は，すべての有害事象の合計で 1 回のみ集計した。

有害事象及び特に注目すべき有害事象を発現した被験者数と割合を投与群別に示した。各ウパダシチニブ群とプラセボ群を Fisher の正確検定を用いて比較した。すべての有害事象及び重篤な有害事象について，100 人年あたりの発現率を算出した。すべての有害事象（因果関係及び重症度別を含む），特に注目すべき有害事象，重篤な有害事象，死亡に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象も一覧にした。

臨床検査値及びバイタルサインのベースラインからの変化量を，要約統計量を用いて要約した。各ウパダシチニブ群とプラセボ群の群間差を，一元配置分散分析を用いて解析した。臨床検査値について，各臨床検査パラメータの基準値範囲に従って臨床検査値がベースラインから最小，最大及び最終値に推移した被験者数と割合を示し，解析する臨床検査値の基準値範囲を用いて，異常値の一覧を示した。バイタルサイン及び選択した臨床検査値について，臨床的に重要と判断される基準（臨床検査については，リウマチ分野の共通毒性規準バージョン 2.0）に該当した被験者数と割合を示した。これらの基準に該当したバイタルサイン又は臨床検査値を有するすべての被験者の一覧を，当該検査値の推移とともに示した。

要約 / 結論：

本報告書は，MTX 療法で効果不十分であった，生物学的製剤による治療歴がない中等症から重症の活動性関節リウマチ患者を対象に，投与期間終了（投与 12 週時）までの期間（非盲検継続投与試験に移行しなかった被験者では 30 日の追跡調査来院までの期間を含む）の，ウパダシチニブ経口投与のプラセボと比較した有効性及び安全性データを示す。mITT 集団（N = 299）では，大部分の被験者は女性，白人，非喫煙者及び非アルコール摂取者であり，体容量指数は 25 以上であった。また，プラセボ群及びウパダシチニブ群全体の多くの年齢は，45～65 歳未満（それぞれ 64.0%及び 57.8%）であり，65 歳以上はそれぞれ 18.0%及び 23.3%であった。人口統計学的特性に関して，投与群間に統計的に有意な差は認められなかった。

関節リウマチの罹病期間が 3 年以上の被験者の割合は，プラセボ群で 54.0%，ウパダシチニブ群全体で 63.5%であり，平均罹病期間は約 4～9 年であった。また，被験者は治験実施計画書に規定された組入れ基準による高い疾患活動性を有しており，ベースラインの圧痛関節数（68 関節に基づく）の平均値はプラセボ群で 28.7，ウパダシチニブ群全体で 27.6（以下同順），ベースラインの腫脹関節数（66 関節に基づく）の平均値は 18.8，17.3，及び hsCRP の平均値は 15.2 mg/L，13.0 mg/L であった。さらに，被験者の大部分（75%超）はベースライン以前に MTX 以外の疾患修飾性抗リウマチ薬の使用歴がなかった。

有効性の結果：

本プラセボ対照第 II 相試験において，中等症から重症の関節リウマチの被験者に対して，ウパダシチニブの各用量（3 mg，6 mg，12 mg，18 mg［いずれも 1 日 2 回］及び 24 mg［1 日 1 回］）で有効性が示された。本試験では主要評価項目が達成された。投与 12 週時の ACR20 反応率は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 6 mg，12 mg，18 mg 及び 24 mg 群（mITT 集団）で，統計学的に有意に高かった（$P \leq 0.05$，LOCF）。感度解析（NRI，混合補定法，及び OC［非補完］）でも，投与 12 週時の ACR20 反応率は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 6 mg，12 mg 及び 24 mg 群で統計学的に有意に高かった（$P \leq 0.05$）が，18 mg 群の NRI 及び混合補定法では統計学的有意差は認められなかった。同様に，投与 12 週時の ACR50 及び ACR70 反応率（12 mg 群の ACR70 反応率を除く），投与 12 週時の DAS28（CRP）又は CDAI に基づく LDA を達成した被験者の割合（LOCF）（24 mg 群の CDAI を除く），及び DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合（LOCF）（24 mg 群を除く）は，プラセボ群と比較して大部分のウパダシチニブ群で統計学的に有意に高かった（$P \leq 0.05$，LOCF）。その他の補完法を用いた副次評価項目の感度解析の結果は LOCF 法と同様であった。

プラセボ群と比較したウパダシチニブ群の有効性評価項目の経時的推移（ベースラインから投与 12 週時まで）では，おおむね，ACR20，ACR50 及び ACR70 反応率の増加，疾患活動性の改善（DAS28［CRP］，CDAI，PtGA，及び PhGA の減少），圧痛及び腫脹関節数の減少，疼痛の減少，及び機能及び疾患関連の障害（すなわち，疾患に起因する日常生活機能の能力）の改善が認められた。また，プラセボ群と比較して各ウパダシチニブ群で hsCRP 値の低下が統計学的に有意に大きかった（$P \leq 0.05$）。各ウパダシチニブ用量のうち，6 mg 1 日 2 回投与で一貫して頑健な有効性が認められ，複数の有効性アウトカムに対して，12 mg 1 日 2 回投与でさらにベネフィットがもたらされる可能性が示された。

投与 12 週時に，ウパダシチニブ群の被験者に，慢性疾患による倦怠及び機能・日常活動に及ぼす影響，関節リウマチに関連する就業の不安定性（仕事をしている被験者），現在の健康状態（移動能力，身の周りの管理，ふだんの活動，痛み / 不快感，不安 / ふさぎ込みの 5 項目に基づく）及び全般的な健康状態に関する各自の評価，並びに健康と幸福に対する考え方（すなわち，患者はどのように感じ，またどの程度日常活動を行えたか）の改善が認められた。全体的に，検討した患者報告健康アウトカム（倦怠感，就業の不安定性及び健康状態）に関して，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で数値的に良好な結果が認められた。身体的健康スコア（身体機能，体の痛み，全身状態，及び身体的サマリースコア）のベースラインからの平均値の増加は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 6 mg 群及び 12 mg 群で，一貫して統計学的に有意に高かった（$P \leq 0.05$）。

薬物動態の結果：

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，及び 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 では，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。

安全性の結果：

有害事象の全体的な発現割合は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群全体で高かった（ウパダシチニブ群全体 45.8%，プラセボ群 26.0%，以下同順）。ウパダシチニブ群全体に報告された主な有害事象は鼻咽頭炎（12 名，4.8%）であった。有害事象の発現割合が最も高かった SOC は，ウパダシチニブ群全体及びプラセボ群のいずれも感染症および寄生虫症であった（19.3%，12.0%）。治験責任（担当）医師によりウパダシチニブと関連ありと判断された主な有害事象（ウパダシチニブ群全体）は，頭痛（6 名，2.4%）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（5 名，2.0%）であった。

投与期間中に死亡は報告されなかった。ウパダシチニブ 6 mg 群の 1 名は，本試験で規定された最終来院の 11 日後に肺の悪性新生物と診断された。当該被験者は 3 ヵ月後（試験完了の 14 週間後）に死亡した。

ウパダシチニブ群全体でのすべての重篤な有害事象の発現割合は 3.2%（8 名）であった。ウパダシチニブ 12 mg 群の 1 名に認められた肺炎及び 18 mg 群の 1 名に認められた発熱は治験薬の投与中止に至った。ウパダシチニブ 3 mg 群及びプラセボ群では重篤な有害事象は認められなかった。個々の重篤な有害事象で複数の被験者に認められたものはなかった。全体的に，治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した被験者は少なく，プラセボ群で 1 名及び 18 mg 群を除く各ウパダシチニブ群で 1 名ずつであった。18 mg 群では，臨床検査値変化に関連した有害事象（高ビリルビン血症，ヘモグロビン減少，好中球数減少，及び白血球数減少［2 名］）が発現した 5 名中 4 名が治験薬の投与を中止した。

特に注目すべき有害事象のうち，日和見感染，非黒色腫皮膚癌，及び消化管穿孔が認められた被験者はいなかった。治験薬投与中に感染症が認められた被験者はウパダシチニブ群全体で 49 名（19.7%）であり，最も多く認められた感染症は鼻咽頭炎（12 名，4.8%），次いで尿路感染（8 名，3.2%）であった。帯状疱疹が被験者 3 名（3 mg 群 1 名，24 mg 群 2 名）に認められた。複数の皮膚分節に及ぶ帯状疱疹，並びに眼又は中枢神経系に影響する帯状疱疹は報告されなかった。いずれの事象も試験期間中に併用薬により消失し，帯状疱疹により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

ウパダシチニブ 12 mg 群の 1 名に重篤な感染症が 1 件（市中感染性肺炎，抗生物質による治療で回復），6 mg 群の 1 名に悪性腫瘍が 1 件（肺の悪性新生物），3 mg 群の 1 名及び 18 mg 群の 2 名に肝障害が各 1 件（肝嚢胞

［3 mg 群］，高ビリルビン血症［18 mg 群］，ALT 増加［18 mg 群］），18 mg 群の 1 名に貧血が 1 件，及び 12 mg 群の 1 名に脳梗塞が 1 件（事前に規定された心血管事象であり，独立心血管事象判定委員会により虚血性脳卒中と判定された）が認められた。その他に，18 mg 群の 1 名に非重篤な有害事象としてヘモグロビン減少（検索基準の「貧血」に含まれなかった用語）が認められ，試験中止に至った。肺の悪性新生物及び肺炎は重篤であった。肺炎及び高ビリルビン血症は試験中止に至った。ウパダシチニブ投与期間中，ヘモグロビン，好中球数及びリンパ球数の変化が認められ，これらは貧血（18 mg 群の 1 名）及び白血球減少症（12 mg 群の 3 名及び 18 mg の群 1 名の合計 4 名）の有害事象として報告された。その他に，リンパ球数減少及び好中球数減少が 24 mg 群及び 18 mg 群の各 1 名に報告された。投与 12 週来院時に，ウパダシチニブ群に好中球減少症の事象は報告されなかったが，プラセボ群では 1 件報告された。

ウパダシチニブ群では，低比重リポ蛋白コレステロール（以下「LDL-C」）及び高比重リポ蛋白コレステロール（以下「HDL-C」）のわずかな増加が認められたが，増加の程度は 6 mg 以上の用量群で一定となり，LDL-C / HDL-C の比は投与 12 週時まで変化しなかった。また，クレアチンホスホキナーゼに用量依存的な増加傾向が認められたが，試験期間中の各ウパダシチニブ群の平均値は基準値範囲内であった。ウパダシチニブ群全体 6 名及びプラセボ群 1 名の合計 7 名でクレアチンホスホキナーゼ値が ULN の 4 倍超となった。このうち，ウパダシチニブ群の 1 名に認められた血中クレアチンホスホキナーゼ増加は有害事象として報告された。クレアチンホスホキナーゼの増加が認められたすべての被験者（有害事象として報告された被験者を含む）は，無症候性（すなわち，脱力又は横紋筋融解症の徴候 / 症状は認められず，生命を脅かす可能性がない）であった。クレアチンホスホキナーゼ増加によって試験中止に至った被験者はいなかった。リウマチ分野の共通毒性規準の重症度に基づく判定では，ウパダシチニブ群全体の生化学検査パラメータ（ALT，AST 及び総ビリルビン）に単発的な変化がいくつか報告された（グレード 3 の ALT 増加 4 名，グレード 4 の ALT 増加 1 名，グレード 3 の AST 増加 3 名，グレード 3 の総ビリルビン増加 2 名及びグレード 4 の総ビリルビン増加 1 名）。しかし，ウパダシチニブ投与とこれらの増加の間に用量依存性は認められず，また Hy's law の基準に該当した被験者はいなかった。

結論：

本試験（M13-537 試験）では，主要評価項目が達成された。投与 12 週時の ACR20 反応率はプラセボ群と比較してウパダシチニブ群で統計学的に有意に高かった（$P \leq 0.05$）。同様に，投与 12 週時の ACR50 及び ACR70 反応率，DAS28（CRP）又は CDAI に基づく LDA を達成した被験者の割合，及び DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合は，プラセボ群と比較して大部分のウパダシチニブ群で有意に高かった（$P \leq 0.05$）。全体的に，有効性及び患者報告健康アウトカムデータは，MTX 療法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に対するウパダシチニブの良好な効果を示した。ウパダシチニブ 6 mg 1 日 2 回投与により，一貫して頑健な有効性及び患者報告アウトカムが認められ，12 mg 1 日 2 回投与によってさらなるベネフィットがもたらされる可能性が示された。有害事象，並びにバイタルサイン及び臨床検査値の変化から，関節リウマチ患者を対象としたウパダシチニブのさらなる評価に対する安全性の懸念は認められなかった。

M13-550 試験

治験の標題： 抗腫瘍壊死因子（以下「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おけるメトトレキサート（以下「MTX」）及びウパダシチニブ併用投与時の安全性及び有効性を検討する，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，第 II 相試験	
治験実施施設： 米国（プエルトリコを含む），オーストラリア，チェコ，ハンガリー，スペイン，英国，ポーランド，ベルギー，ニュージーランドの 82 施設	
治験調整医師： [redacted]	
公表文献（参考資料）： 1 件	
治験期間（年数）： 最初の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	開発のフェーズ：II
目的： 本試験の主要目的は，抗 TNF 薬（生物学的製剤）で効果不十分又は不耐容であり MTX を一定用量で投与中の中等症から重症の活動性関節リウマチ患者を対象に，ウパダシチニブ複数用量での安全性及び有効性をプラセボと比較することであった。	
被験者数（計画時と解析時）： 計画時：250 名（プラセボ群 50 名，ウパダシチニブ群 200 名），解析時：276 名（プラセボ群 56 名，ウパダシチニブ群 220 名）	
診断と主要な組入れ基準： 1）18 歳以上の成人男性及び女性，2）1987 年の米国リウマチ学会（以下「ACR」）分類基準又は 2010 年の ACR / 欧州リウマチ学会による分類基準に基づき，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，3）最小疾患活動性基準（スクリーニング及びベースライン来院時に圧痛関節数が 6 ヵ所以上［68 関節に基づく］，スクリーニング及びベースライン来院時に腫脹関節数が 6 ヵ所以上［66 関節に基づく］，スクリーニング時に高感度 C-反応性蛋白［以下「hsCRP」］が基準値上限［以下「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）に定義される活動性関節リウマチを有する，4）MTX の経口又は非経口投与を 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，5）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，6）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，及び 7）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（以下「ALT」），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」），推定糸球体濾過率，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。	
治験方法： 本試験は，抗 TNF 薬（生物学的製剤）で効果不十分又は不耐容な中等症から重症の活動性関節リウマチ患者を対象に，複数のウパダシチニブ用量群を設定して 12 週間投与したときの安全性及び有効性をプラセボと比較する第 II 相，ランダム化，二重盲検，並行群間比較，プラセボ対照多施設共同試験であった。最長 30 日のスクリーニング期間及び 30 日の追跡調査来院が含まれた。適格性基準を満たした被験者を，プラセボ，ウパダシチニブ 3 mg，6 mg，12 mg 又は 18 mg（いずれも 1 日 2 回）のいずれかの群に 1:1:1:1:1 の割合でランダム化した。試験実施医療機関への来院は，投与 0 週時（ベースライン）及び投与 2，4，6，8 及び 12 週時（又は早期中止時），及び 30 日の追跡調査時に行われた。治験薬は，投与 1 日目から 12 週間経口投与し，投与 12 週時来院の前日の夕方に最後の治験薬を服用することとした。被験者は，それぞれの MTX の一定用量の投与（週 1 回）を	

継続することとした。投与 12 週時を完了した被験者は，M13-538 試験（非盲検継続投与試験）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。

被験薬，用量 / 含量 / 濃度，投与法，ロット番号：
ウパダシチニブ 3 mg 速放カプセル剤（経口），バルクロット番号：[redacted]，[redacted]
ウパダシチニブ 12 mg 速放カプセル剤（経口），バルクロット番号：[redacted]，[redacted]
治療期間：12 週間

対照薬，用量 / 含量 / 濃度，投与法，ロット番号：
対応するプラセボのカプセル剤（経口），バルクロット番号：[redacted]，[redacted]

評価基準：

有効性：

有効性の主要評価項目は投与 12 週時の ACR20%改善基準を達成した被験者の割合（以下「ACR20 反応率」）であった。被験者は，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［以下「PtGA」］，医師による疾患活動性の全般的評価［以下「PhGA」］，健康評価質問票-障害指数［以下「HAQ-DI」］及び hsCRP）のうち 3 項目以上でベースラインから 20%以上減少（改善）の達成に基づいて ACR20 レスポンダーと判断された。

副次評価項目は以下のとおりであった。

- 投与 12 週時の ACR50 及び ACR70 反応率
- 投与 12 週時に，28 関節に基づく疾患活動性スコア（以下「DAS28」）（C-反応性蛋白［以下「CRP」］）2.6 以上 3.2 未満に基づく低疾患活動性（以下「LDA」）を達成した被験者の割合又は DAS28（CRP）2.6 未満に基づく臨床的寛解（以下「CR」）を達成した被験者の割合
- 投与 12 週時に，DAS28（CRP）2.6 未満に基づく CR を達成した被験者の割合

注：DAS28（CRP）スコアは，圧痛関節数（28 関節），腫脹関節数（28 関節），PtGA 及び hsCRP の評価項目を統合した連続スケールに基づいて判定した。

追加の有効性評価項目には次の項目が含まれた。1）投与 2，4，6 及び 8 週時の ACR20 / 50 / 70 反応率，2）投与 2，4，6，8 及び 12 週時の DAS28（CRP）のベースラインからの変化量，3）投与 12 週時の ACRn，4）投与 12 週時に LDA（Clinical Disease Activity Index［以下「CDAI」］が 2.8 超 10 以下）又は CR（CDAI が 2.8 以下）を達成した被験者の割合，5）投与 12 週時に CDAI が 2.8 以下に基づく CR を達成した被験者の割合，6）投与 2，4，6，8 及び 12 週時の ACR の各項目（圧痛関節数，腫脹関節数，患者による疼痛度評価，PtGA，PhGA，hsCRP，HAQ-DI）のベースラインからの変化量，及び 7）投与 4，8 及び 12 週時の健康状態に関する患者報告アウトカム（慢性疾患療法の機能的評価-倦怠感［以下「FACIT-F」］，関節リウマチの就業不安定尺度［以下「RA-WIS」］，健康評価 QOL スコア）のベースラインからの変化量。

注：複合指数（CRP を含まない）である CDAI は，PtGA と医師総合評価に加えて 28 関節に基づく圧痛関節数及び腫脹関節数の総和で算出した。

薬物動態：

すべての被験者を対象に，投与 1 日目（ベースライン）から投与 12 週時までの各来院時の朝の投与前にウパダシチニブアッセイ用血液検体を採取した（計 6 検体）。intensive pharmacokinetic cohort に参加した被験者を対象に，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。

安全性：

試験期間を通して，有害事象，身体検査，バイタルサイン及び臨床検査（血液学的検査，生化学検査及び尿検査）データを評価した。

統計手法：

本試験では以下の 2 つの統計解析計画書を作成した。有効性の主要，副次及び探索的評価項目の解析の記載を含

む統計解析計画書（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），及び主に有効性解析のデータ提示法に関する変更を含む統計解析計画書（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。データベース固定は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった（最後の被験者の30日の追跡調査来院完了は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に，薬物動態用の1検体のバーコード及び遺伝薬理用検体データを更新するためにデータベースを更新（固定解除 / 再固定）した。

治験薬の投与を1回以上受けたすべてのランダム化された被験者（修正 intent-to-treat［以下「mITT」］集団，及び安全性解析対象集団と定義）を対象に，有効性及び安全性解析を実施した。ランダム化されたすべての被験者が治験薬（プラセボ又はウパダシチニブ）の投与を1回以上受けた。

有効性：

全体的に，統計検定は両側有意水準0.05で実施した。要約統計量（連続変数に対して標準偏差，中央値，最小値及び最大値，及びカテゴリー又は離散変数に対して被験者数及び割合を含む）を示した。主な補完法として最終観測値による欠測値補完法（以下「LOCF」）を用いた。欠測値に対して複数の補完法（ノンレスポンダーインピュテーション［以下「NRI」］，混合補定法）又は非補完（observed cases［以下「OC」］）を用いてACR反応の感度解析を実施した。主要評価項目の感度解析では，未評価又は置換関節に対して保守的な補完ルールを用いた。

主要評価項目である投与12週時のACR20反応率について，点推定値及び95%信頼区間を用いて投与群別に要約した。カイ二乗検定又はFisherの正確検定（セルの25%以上で期待度数が5未満の場合）を用いて，各ウパダシチニブ群の投与12週時のACR20反応率をプラセボ群と比較した。各投与群間の反応率の差に対して点推定値及び両側95%信頼区間を算出し，各比較に対して未調整 *P* 値を示した。投与12週時より前に試験を中止した被験者はLOCF補完法に従って分類した。

副次評価項目について，投与12週時のACR50 / 70反応率，並びに投与12週時にDAS28（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%信頼区間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（セルの25%以上で期待度数が5未満の場合）を用いて，各ウパダシチニブ群とプラセボ群を比較した。

追加の評価項目について，以下のとおりとした。

- 投与12週時を除くベースライン以降の各評価時点のACR20 / 50 / 70反応率について，副次評価項目の統計手法と同じ方法を用いた。
- ACRの各項目（離散変数）及びすべての患者報告健康アウトカムに対して，ベースラインからベースライン以降の各評価時点までの変化量を投与群別に要約し（点推定値，95%信頼区間），またベースライン値を共変量とする共分散分析（以下「ANCOVA」）モデルを用いて各ウパダシチニブ群とプラセボ群の治療効果の差を検討した（LOCF補完データ）。
- 連続変数（すなわち，DAS28［CRP］疾患活動性スコア及びCDAI）に対して，ベースラインからベースライン以降の各評価時点までの変化量を投与群別に要約し（点推定値，95%信頼区間），またベースライン値を共変量とするANCOVAモデルを用いて各ウパダシチニブ群とプラセボ群の治療効果の差を検討した（LOCF補完データ）。

薬物動態：

すべての来院時の各ウパダシチニブ用量の血漿中ウパダシチニブ濃度を統合し，投与群別及び前回のウパダシチニブ投与からの時間別に要約した。投与1日目及び投与8週時に採取されたintensive pharmacokinetic検体から，薬物動態パラメータ（最高血漿中濃度到達時間［以下「T_{max}」］及び最高血漿中濃度［以下「C_{max}」］）を推定した。

安全性：

治験薬初回投与後から非盲検継続投与試験に移行しなかった被験者では治験薬最終投与30日後までの期間に発現した又は重症度が悪化した有害事象を治験薬投与後に発現した有害事象と定義した。各投与群に対して，ICH国際医薬用語集（以下「MedDRA」）バージョン17.1の器官別大分類（以下「SOC」）及び基本語（以下

「PT」）別に有害事象を一覧にした。治験薬投与中止から 30 日超過後に発現した有害事象は，投与後有害事象として別に要約した。本報告書に示す有害事象はすべて，治験薬投与後に発現した有害事象である。

特に注目すべき有害事象（死亡に至った有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，並びに MedDRA SOC 及び PT 別，治験薬との最大の因果関係別，及び最大の重症度別の有害事象）を含む有害事象の概要は，被験者数と割合を要約した。有害事象の重症度は以下の 2 つの異なる方法で要約した。1）最大の重症度について，重症度が不明である有害事象を「不明」として集計した。ただし，同一事象が最も重症度が高い（高度）事象として認められた被験者は例外とし，この場合，当該事象を高度とした，2）重症度の評価について，重症度が不明である有害事象を高度として集計した。因果関係の評価について，因果関係が不明又は評価不能であった有害事象は，治験薬と「関連あり」とした。同一 PT の有害事象が複数回報告された被験者は，最も程度が重い発現（すなわち，重症度と因果関係が最も高い事象）を 1 回のみ含めた。同一 SOC で異なる PT が 2 件以上報告された被験者は，その SOC の合計で 1 回のみ集計した。異なる SOC で 2 件以上の有害事象が報告された被験者は，すべての有害事象の合計で 1 回のみ集計した。

有害事象及び特に注目すべき有害事象を発現した被験者数と割合を投与群別に示した。各ウパダシチニブ群とプラセボ群を Fisher の正確検定を用いて比較した。すべての有害事象及び重篤な有害事象について，100 人年あたりの発現率を算出した。すべての有害事象（因果関係及び重症度別を含む），特に注目すべき有害事象，重篤な有害事象，死亡に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象も一覧にした。

臨床検査値及びバイタルサインのベースラインからの変化量を，要約統計量を用いて要約した。各ウパダシチニブ群とプラセボ群の群間差を，一元配置分散分析を用いて解析した。臨床検査値について，各臨床検査パラメータの基準値範囲に従って臨床検査値がベースラインから最小，最大及び最終値に推移した被験者数と割合を示し，解析する臨床検査値の基準値範囲を用いて，異常値の一覧を示した。バイタルサイン及び選択した臨床検査値について，臨床的に重要と判断される基準（臨床検査については，リウマチ分野の共通毒性規準バージョン 2.0）に該当した被験者数と割合を示した。これらの基準に該当したバイタルサイン又は臨床検査値を有するすべての被験者の一覧を，当該検査値の推移とともに示した。

要約 / 結論

本報告書は，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を対象に，投与終了（投与 12 週時）までの期間（非盲検継続投与試験に移行しなかった被験者では 30 日の追跡調査来院までの期間を含む）における，ウパダシチニブの複数用量を経口投与した時の有効性及び安全性をプラセボと比較したデータを示す。mITT 集団（N = 276）では，大部分の被験者は女性，白人，非喫煙者及び非アルコール摂取者であり，体容量指数は 25 以上であった。また，プラセボ群及びウパダシチニブ群全体の多くの被験者の年齢は，45～65 歳未満（それぞれ 57.1%及び 53.6%）であり，65 歳以上はそれぞれ 25.0%及び 30.0%であった。人口統計学的特性に関して，投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった。

関節リウマチの罹病期間が 3 年以上の被験者の割合は，プラセボ群で 89.3%，ウパダシチニブ群全体で 86.4%であり，平均罹病期間は約 10～12 年であった。また，被験者は治験実施計画書に規定された組入れ基準による高い疾患活動性を有しており，ベースラインの圧痛関節数（68 関節に基づく）の平均値はプラセボ群で 27.8，ウパダシチニブ群全体で 27.5（以下同順），ベースラインの腫脹関節数（66 関節に基づく）の平均値は 19.3，17.2，及び hsCRP の平均値は 10.1 mg/L，14.6 mg/L であった。ベースライン以前に抗 TNF 薬（生物学的製剤）を 1 種類のみ使用していた被験者の割合は 76.4%，70.5%，2 種類以上使用していた被験者の割合は 23.6%，29.5%であった。また，抗 TNF 薬以外の生物学的製剤を使用していた被験者の割合は 16.1%，20.5%であった。

有効性の結果：

本プラセボ対照第 II 相試験において，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関節リウマチの被験者に対して，ウパダシチニブの各用量（3 mg，6 mg，12 mg 及び 18 mg［いずれも 1 日 2 回］）で有効性が示された。本試験では主要評価項目（LOCF）が達成された。投与 12 週時の ACR20 反応率は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 3 mg，6 mg，12 mg 及び 18 mg 群（mITT 集団）で，統計学的に有意に高かった（$P \leq 0.05$）。感度解析（NRI，混合補定法，及び OC［非補完］）でも，投与 12 週時の ACR20 反応率は，ウパダシチニブ 3 mg 群の OC（非補完）を除き，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 3 mg，6 mg，12 mg 及び 18 mg 群で統計学的に有意に高かった（$P \leq 0.05$）。同様に，投与 12 週時の ACR50 及び ACR70 反応率は，プラセボ群と比較して 3 mg 群を除くすべてのウパダシチニブ群で統計学的に有意に高かった（$P \leq 0.05$,

LOCF）。また，投与 12 週時の DAS28（CRP）に基づく LDA 又は CR を達成した被験者の割合は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 12 mg 及び 18 mg 群で統計学的に有意に高かった（$P \leq 0.05$）。

プラセボ群と比較したウパダシチニブ群の有効性評価項目の経時的推移（ベースラインから投与 12 週時まで）では，おおむね，ACR20，ACR50 及び ACR70 反応率の増加，疾患活動性の改善（CDAI，PtGA，及び PhGA の減少），圧痛及び腫脹関節数の減少，疼痛の減少，並びに機能及び疾患関連の障害の改善が認められた。また，投与 12 週時の hsCRP（平均値）の低下は，プラセボ群と比較して各ウパダシチニブ群で統計学的に有意に大きかった（$P \leq 0.05$）。各ウパダシチニブ用量のうち，6 mg 1 日 2 回投与で一貫して頑健な有効性が認められ，複数の有効性アウトカムに対して，12 mg 1 日 2 回投与でさらにベネフィットがもたらされる可能性が示された。

投与 12 週時の FACIT-F 又は RA-WIS のベースラインからの改善（平均値）に，ウパダシチニブ群とプラセボ群で統計学的に有意な差は認められなかった。投与 12 週時の視覚アナログ尺度に基づく現在の健康状態（移動能力，身の周りの管理，ふだんの活動，痛み / 不快感，不安 / ふさぎ込みの 5 項目）及び全般的な健康状態に関する各自の評価，並びに健康と幸福に対する考え方（すなわち，患者はどのように感じ，またどの程度日常活動を行えたか）に関して，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 12 mg 群で統計学的に有意なベースラインからの改善が認められた（$P \leq 0.05$）。全体的に，検討した患者報告健康アウトカム（倦怠感，就業不安定性及び健康状態）に関して，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で数値的に良好な結果が認められた。

薬物動態の結果：

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，及び 18 mg 群で 25.5～103 ng/mL であった。

intensive pharmacokinetic cohort では，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 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，並びに 18 mg 群で 148 ng/mL 及び 137 ng/mL であった。

安全性の結果：

有害事象の全体的な発現割合は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群全体で高かった（ウパダシチニブ群全体 60.5%，プラセボ群 44.6%，以下同順）。ウパダシチニブ群全体に最も多く報告された有害事象は，尿路感染及び頭痛（各 5.5%）であり，次いで上気道感染及び悪心（各 5.0%）であった。有害事象の発現割合が最も高かった SOC は，ウパダシチニブ群全体及びプラセボ群のいずれも感染症および寄生虫症であった（29.5%，21.4%）。治験責任（担当）医師によりウパダシチニブと関連ありと判断された主な有害事象（ウパダシチニブ群全体）は，悪心（8 名，3.6%），尿路感染（5 名，2.3%），血中クレアチンホスホキナーゼ増加，白血球減少症，上気道感染，及び頭痛（各 4 名，1.8%）であった。

投与期間中に死亡は報告されなかった。

重篤な有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ群全体で 2.3%（5 名）及びプラセボ群で 1.8%（1 名）であった。ウパダシチニブ 12 mg 群では重篤な有害事象は報告されなかった。ウパダシチニブ 18 mg 群の 1 名に急性呼吸不全の重篤な有害事象が発現した。その他，重篤な有害事象はウパダシチニブ 3 mg 群の 2 名（肺塞栓症及び膵炎）及び 6 mg 群の 2 名（1 名に肺塞栓症及び深部静脈血栓症，1 名に一過性脳虚血発作及び良性前立腺肥大症）に発現した（各 3.6%）。2 件の重篤な肺塞栓症が報告された（上記のとおり，ウパダシチニブ 3 mg 群及び 6 mg 群の各 1 名）。ウパダシチニブ群で重篤な感染症は報告されなかった。プラセボ群の 1 名に重篤な気管支拡張症が発現した。

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 10 名（4.5%）及びプラセボ群の 2 名（3.6%）に報告された。ウパダシチニブ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，胃腸炎，深部静脈血栓症，肺塞栓症，頭痛，不安，食欲障害，緊張性頭痛，悪心，上気道感染，白血球減少症，及びヘモグロビン減少であった。

ウパダシチニブ群全体で 66 名（30.0%）に感染症が認められた。主な感染症は尿路感染（12 名，5.5%）及び上気道感染（11 名，5.0%）であった。また，3 名に帯状疱疹が認められた（3 mg 群，12 mg 群及び 18 mg 群の各 1 名）。複数の皮膚分節に及ぶ帯状疱疹，並びに眼又は中枢神経系に影響する帯状疱疹は報告されなかった。いずれの事象も試験期間中に併用薬により消失し，帯状疱疹により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。ウ

パダシチニブ 6 mg 群の 1 名に悪性腫瘍（基底細胞癌及び扁平上皮癌），18 mg 群の 2 名に肝障害（トランスアミナーゼ上昇及び血中ビリルビン増加）及び 1 名に貧血が認められた。

ウパダシチニブ群では，低比重リポ蛋白コレステロール（以下「LDL-C」）及び高比重リポ蛋白コレステロール（以下「HDL-C」）のわずかな増加が認められたが，増加の程度は 6 mg 以上の用量群で一定となり，LDL-C / HDL -C の比は投与 12 週時まで変化しなかった。

ウパダシチニブ群全体で 13 名のクレアチンホスホキナーゼ値が ULN の 4 倍超となった。クレアチンホスホキナーゼの増加が認められたすべての被験者（有害事象として報告された被験者を含む）は，無症候性（すなわち，脱力又は横紋筋融解症の徴候 / 症状は認めらない）であり，クレアチンホスホキナーゼ増加により試験中止に至った被験者はいなかった。リウマチ分野の共通毒性規準の重症度に基づく判定では，ウパダシチニブ群全体の生化学検査パラメータに単発的な変化がいくつか報告された（グレード 3 の ALT 増加 1 名及びグレード 3 の総ビリルビン増加 1 名）。しかし，ウパダシチニブ投与とこれらの増加に用量依存性は認められず，また Hy's law の基準に該当した被験者はいなかった。

結論：

本試験（M13-550 試験）では，主要評価項目が達成された。投与 12 週時の ACR20 反応率はプラセボ群と比較してウパダシチニブ群で統計学的に有意に高かった（$P \leq 0.05$）。同様に，投与 12 週時の ACR50 及び ACR70 反応率，及び投与 12 週時の DAS28（CRP）又は CDAI に基づく LDA を達成した被験者の割合は，プラセボ群と比較して大部分のウパダシチニブ群で有意に高かった（$P \leq 0.05$）。投与 12 週時の DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合は，プラセボ群と比較してウパダシチニブ 12 mg 及び 18 mg 群で統計学的に有意に高かった（$P \leq 0.05$）。CDAI に基づく CR を達成した被験者の割合については，各ウパダシチニブ群とプラセボ群との間で有意な差は認められなかった。全体的に，有効性及び患者報告健康アウトカムデータは，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対するウパダシチニブの良好な効果を示した。ウパダシチニブ 6 mg 1 日 2 回投与により，一貫して頑健な有効性及び患者報告アウトカムが認められ，12 mg 1 日 2 回投与によりさらなるベネフィットがもたらされる可能性が示された。有害事象，並びにバイタルサイン及び臨床検査値の変化から，関節リウマチ患者を対象としたウパダシチニブのさらなる評価に対する安全性の懸念は認められなかった。

M14-663 試験（投与 60 週時）

治験の標題： 既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「csDMARD」）を一定用量で投与中であり，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おけるウパダシチニブとプラセボを比較する，ランダム化，二重盲検，第 IIb/III 相試験	
治験実施施設： 日本，49 施設	
治験調整医師： [redacted]	
公表文献（参考資料）： 1 論文	
治験期間（年数）： 最初の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与 60 週時）	開発のフェーズ：IIb/III
目的： 第 1 ピリオド 1. csDMARD を一定用量で投与中であり，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に，ウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）を投与したときの有効性（症状・徴候）について用量反応性を確認し，かつプラセボと比較する。 2. csDMARD を一定用量で投与中であり，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に，ウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）を投与したときの安全性及び忍容性をプラセボと比較する。 第 2 ピリオド 第 1 ピリオドを完了した関節リウマチ患者を対象に，ウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）投与時の長期的な安全性，忍容性及び有効性を評価する。 本報告書のデータカットオフ日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であり，その時点で第 1 ピリオドは完了（すべての被験者が第 1 ピリオドを完了又は中止）しており，すべての被験者が投与 60 週時来院を終了していた。第 2 ピリオドは継続中である。本報告書には，第 2 ピリオドの投与 60 週時までの有効性のデータ，及びデータカットオフまでに入手できた投与 60 週時を超える安全性データを含めた。	
被験者数（計画時と解析時）： 計画時：192 名，解析時：197 名	
診断と主要な組入れ基準： 1）18 歳以上の成人男性及び女性，2）2010 年の米国リウマチ学会（以下「ACR」）/ 欧州リウマチ学会による分類基準に基づき，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，3）スクリーニング及びベースライン来院時に腫脹関節数が 6 ヵ所以上（66 関節に基づく），圧痛関節数が 6 ヵ所以上（68 関節に基づく），及びスクリーニング時に高感度 C-反応性蛋白が 3 mg/L 以上（中央検査機関）である，4）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 の投与を受けている，5）メトトレキサート，スルファサラジン，レフルノミド，ブシラミン又はイグラチモドの 1 つ以上で効果が認められない，6）ヤヌスキナーゼ阻害薬（トファシチニブ，バリシチニブ及び filgotinib を含むがこれらに限定しない）による治療歴がない，7）生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「bDMARD」）による治療で効果不十分となったことがない，8）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，9）治験薬初回投与前のスクリーニング期間中の臨床検査値が以下の基準に該当しない：血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」）が基準値上限（以下「ULN」）の 2 倍超，血清	

アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）が ULN の 2 倍超，推定糸球体濾過率が 40 mL/min/1.73m^2 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，及びヘモグロビンが 10 g/dL 未満。
治験方法： 本試験は，2 つの投与期間で構成される第 IIb/III 相多施設共同試験であった。第 1 ピリオドは，csDMARD を一定用量で投与中であり，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を対象に，関節リウマチの症状及び徴候に対するウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）の安全性及び有効性をプラセボと比較する，12 週間，ランダム化，二重盲検，並行群間投与期間であった。第 2 ピリオドは，第 1 ピリオドを完了した関節リウマチの被験者を対象に，ウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）の長期的な安全性，忍容性及び有効性を盲検下で評価する長期継続投与期間である。 適格性基準を満たした被験者を，以下の 6 つの群のいずれかに 3:3:3:1:1:1 の割合でランダム化した。 グループ 1：ウパダシチニブ 7.5 mg 1 日 1 回（N = 48）（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 7.5 mg 1 日 1 回（第 2 ピリオド） グループ 2：ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回（N = 48）（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回（第 2 ピリオド） グループ 3：ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回（N = 48）（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回（第 2 ピリオド） グループ 4：プラセボ（N = 16）（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 7.5 mg 1 日 1 回（第 2 ピリオド） グループ 5：プラセボ（N = 16）（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回（第 2 ピリオド） グループ 6：プラセボ（N = 16）（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回（第 2 ピリオド） 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。試験期間中，csDMARD の用量は安全性の理由に対してのみ減量可とした。 投与 12 週時来院（第 1 ピリオドの最終日）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 ピリオド，日本での関節リウマチの適応承認取得まで）に移行した。第 1 ピリオドでウパダシチニブ群であった被験者は，最初に割り付けられたウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 又は 30 mg（いずれも 1 日 1 回）の投与を盲検下で継続した。第 1 ピリオドでプラセボ群であった被験者は，事前に規定された割付けに従ってウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 又は 30 mg（いずれも 1 日 1 回）に切り替えて盲検下で投与を受けた。
被験薬，用量 / 含量 / 濃度，投与法，ロット番号： ウパダシチニブ 7.5 mg 徐放錠（経口），バルクロット番号：[redacted] ウパダシチニブ 15 mg 徐放錠（経口），バルクロット番号：[redacted] ウパダシチニブ 30 mg 徐放錠（経口），バルクロット番号：[redacted] 治療期間：第 1 ピリオド：12 週間，第 2 ピリオド：日本での関節リウマチの適応承認取得まで
対照薬，用量 / 含量 / 濃度，投与法，ロット番号： ウパダシチニブに対応するプラセボの錠剤（経口），バルクロット番号：[redacted]

評価基準：

第 1 ピリオドの追加の評価項目及び第 2 ピリオドの評価項目は，治験実施計画書第 3 版改訂後に更新された。本報告書では，統計解析計画書で定義された以下の有効性評価項目について解析した。

有効性：

第 1 ピリオド

第 1 ピリオドの有効性の主要評価項目は投与 12 週時の ACR20%改善基準を達成した被験者の割合（以下「ACR20 反応率」）であった。

投与 12 週時の重要な副次評価項目は，1）28 関節に基づく疾患活動性スコア（以下「DAS28」）（C-反応性蛋白［以下「CRP」］）のベースラインからの変化量，2）健康評価質問票-障害指数（以下「HAQ-DI」）のベースラインからの変化量，3）ACR50 反応率，4）ACR70 反応率，5）Short Form 36 項目健康調査票（以下「SF-36」）身体的構成要素スコアのベースラインからの変化量，6）DAS28（CRP）に基づく低疾患活動性（以下「LDA」）を達成した被験者の割合，7）DAS28（CRP）に基づく臨床的寛解（以下「CR」）を達成した被験者の割合，8）投与 1 週時の ACR20 反応率，9）慢性疾患療法の機能的評価-倦怠感（以下「FACIT-F」）のベースラインからの変化量，10）関節リウマチの就業不安定尺度（以下「RA-WIS」）のベースラインからの変化量，及び 11）朝のこわばり（重症度）のベースラインからの変化量であった。

追加の評価項目には，すべての来院時の次の項目が含まれた。1）ACR の各項目のベースラインからの変化量，2）ACR20 / 50 / 70 反応率，3）DAS28（CRP）及び DAS28（赤血球沈降速度［以下「ESR」］）のベースラインからの変化量，4）朝のこわばり（重症度及び持続時間）のベースラインからの変化量，4）DAS28（CRP），DAS28（ESR），Simplified Disease Activity Index（以下「SDAI」）及び Clinical Disease Activity Index（以下「CDAI」）基準に基づく LDA 及び CR を達成した被験者の割合，5）健康評価 QOL スコア（以下「EQ-5D-5L」）のベースラインからの変化量，6）SF-36 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，及び 8）RA-WIS のベースラインからの変化量。

第 2 ピリオド（長期継続投与期間）

第 2 ピリオドの有効性解析には，投与 16，20，24，36，48 週時，及びそれ以降は 12 週ごとの来院時（試験の完了まで）における次の評価項目が含まれた。1）ACR20 / 50 / 70 反応率，2）ACR の各項目のベースラインからの変化量，3）DAS28（CRP）のベースラインからの変化量，4）DAS28（ESR）のベースラインからの変化量，5）朝のこわばり（重症度及び持続時間）のベースラインからの変化量，6）DAS28（CRP），DAS28（ESR），SDAI 及び CDAI 基準に基づき LDA 及び CR を達成した被験者の割合，及び 7）副腎皮質ステロイドを併用しなかった被験者の割合（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対象）。

長期の有効性解析には，投与 4，12，24 及び 48 週時の次の評価項目が含まれた。1）EQ-5D-5L のベースラインからの変化量，2）FACIT-F のベースラインからの変化量，3）RA-WIS のベースラインからの変化量，及び 4）SF-36 のベースラインからの変化量。

薬物動態：

試験期間を通して，血漿中ウパダシチニブ濃度評価用の血液検体を採取した。

安全性：

試験期間を通して，有害事象，身体検査，臨床検査，心電図及びバイタルサインのデータを評価した。

統計手法：

有効性：

第 1 ピリオド

主要評価項目：層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて，各ウパダシチニブ群とプラセボ併合群（第 1 ピリオドでプラセボを投与したグループ 4，5 及び 6）の間で主要評価項目を比較した。主要解析にはノンレスポンダーインピュテーション（以下「NRI」）を用いた。また，observed cases（以下「OC」）を用いて同じ解析を実施した。治験実施計画書に適合した解析対象集団を対象に補足的な NRI 解析も実施した。有効性の主要解析では，治療効果の一貫性を評価するため，人口統計学的特性（年齢，性別，体重，体容量指数）別の

部分集団解析を実施した。ベースライン時の疾患特性及び層別因子に基づき，追加の部分集団解析も実施した。

副次評価項目：2 値変数について，投与群別に頻度及び割合を示した。主要評価項目と同様の解析を実施した。関節リウマチの主要な連続変数である DAS28 及び HAQ-DI のベースラインからの変化量については，欠測値に対して，共分散分析（以下「ANCOVA」）と多重補完法（以下「MI」）を組み合わせた統計学的推定を行った。ANCOVA モデルでは，投与を固定因子，対応するベースライン値及び過去の bDMARD 使用（あり / なし）の層別因子を共変量とした。その他の連続変数については，過去の bDMARD 使用（あり / なし）を主な層別因子とした，混合効果・反復測定モデル（以下「MMRM」）を用いて統計学的推定を行った。MI 及び MMRM の両解析に対して，投与群別に最小二乗平均及び 95%信頼区間を示した。各ウパダシチニブ群とプラセボ併合群との差の最小二乗平均，並びに 95%信頼区間及び *P* 値を算出した。

追加の評価項目：2 値変数について，各投与群の反応率に対して正規近似に基づく点推定値及び 95%信頼区間を示した。過去の bDMARD 使用の層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて，各ウパダシチニブ群とプラセボ併合群との差の点推定値，95%信頼区間（正規近似に基づく）及び *P* 値を算出した。主要解析には NRI を用い，感度分析には OC を用いた。連続変数について，投与群別に最小二乗平均及び 95%信頼区間を示した。投与，来院，投与と来院の交互作用，及び過去の bDMARD 使用を固定効果，ベースライン値を共変量とした MMRM モデルを用いて，各ウパダシチニブ群とプラセボ併合群との差の最小二乗平均，95%信頼区間及び *P* 値を示した。

<u>第 2 ピリオド（長期継続投与期間）</u>

欠測値の補完は行わなかった。すべての有効性解析に as observed を用いた。

薬物動態：

適切な統計法を用いて，血漿中ウパダシチニブ濃度を評価時点別に一覧にして要約した。

安全性：

安全性は実際に受けた投与に基づいて解析した。有害事象，身体検査，臨床検査，心電図及びバイタルサインにより安全性を評価した。有害事象が発現した被験者の集計表及び一覧を，ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）の器官別大分類（以下「SOC」）及び基本語（以下「PT」）別，重症度別，及び治験責任（担当）医師が評価した治験薬との因果関係別に示した。

バイタルサイン及び臨床検査値のベースラインからの変化量を評価した。臨床検査値のベースラインから各評価時点までの推移を一覧に示した。欠測値の補完は行わなかった。

要約 / 結論：

有効性の結果：

盲検下プラセボ対照投与期間（第 1 ピリオド）では，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対して，csDMARD とウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）の 12 週間の併用投与で有効性が示された。本試験では投与 12 週時の主要評価項目が達成された。投与 12 週時の ACR20 反応率は，統計学的に有意な用量反応関係が認められ，プラセボ併合群と比較してすべてのウパダシチニブ群で有意に高かった。本試験では，FACIT-F 及び RA-WIS を除くすべての重要な副次評価項目が達成され，プラセボ併合群と比較して各ウパダシチニブ群で統計学的に有意な有効性が認められた。FACIT-F 及び RA-WIS では，プラセボ併合群と比較してウパダシチニブ 7.5 mg 群のみで統計学的に有意な有効性が認められた。特に厳しい有効性評価項目では，ウパダシチニブ 7.5 mg 群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で数値的に高い有効性が認められた。ウパダシチニブの各用量群では，投与初期（投与 1 週時）に複数のその他の有効性評価項目で統計学的に有意であったことから，効果発現は早く，投与 12 週時まで改善が持続した。

盲検下長期継続投与期間（第 2 ピリオド）の投与 60 週時までに，症状及び徴候の治療並びに身体的機能の改善において，すべての投与順で csDMARD とウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）の併用投与による有効性が認められた。ウパダシチニブ群（グループ 1，2 及び 3）では，投与 60 週時までの有効性におおむね改善の持続が認められた。プラセボ→ ウパダシチニブ群（グループ 4，5 及び 6）では，全体的に，切替え後の最初の来院又は 2 回目の来院までに，症状・徴候，疾患活動性及び身体的機能の速やかな改善が認められた。プラセボ→ ウパダシチニブ群の投与 60 週時の有効性は，ウパダシチニブ群の投与 60 週時の有効性と

同程度であった。

薬物動態の結果：

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，ウパダシチニブ 7.5 mg 群で 3.98～23.8 ng/mL，15 mg 群で 6.2～48.1 ng/mL，及び 30 mg 群で 13.5～105 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おおむね一致していた。

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た。ウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）を投与したときの最高血漿中濃度の平均値はそれぞれ 31.9 ng/mL，61.0 ng/mL 及び 111 ng/mL であり，投与 0～24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積はそれぞれ 272 ng•h/mL，520 ng•h/mL 及び 900 ng•h/mL であった。血漿中ウパダシチニブ濃度には，検討した用量範囲でほぼ用量比例性が認められた。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。

安全性の結果：

本試験の盲検下プラセボ対照投与期間（第 1 ピリオド）及び盲検下長期継続投与期間（第 2 ピリオド）のデータカットオフまでの安全性データに基づき，有害事象（重篤な有害事象，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を含む）によって評価した結果，ウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 及び 30 mg の忍容性はおおむね良好であった。

投与 12 週時（第 1 ピリオド）までに最も多く認められた有害事象は鼻咽頭炎であった。投与 12 週時までに，治験薬の投与中止に至った有害事象は，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群のみで報告され，発現割合はウパダシチニブ 15 mg 群（2.0%）と比較して 30 mg 群（14.0%）で高かった。長期投与時に最も多く認められた有害事象も鼻咽頭炎であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率には用量依存性が認められた（ウパダシチニブ 7.5 mg 群［長期投与時の安全性評価ではグループ 1 及び 4］3.8 件/100 人年，15 mg 群［グループ 2 及び 5］11.0 件/100 人年，30 mg 群［グループ 3 及び 6］22.8 件/100 人年）。

投与 12 週時（第 1 ピリオド）までに，重篤な有害事象はウパダシチニブ群のみで報告され，発現割合はウパダシチニブ 7.5 mg 群及び 15 mg 群（各 2.0%）と比較してウパダシチニブ 30 mg 群（10.0%）で高かった。長期投与時の重篤な有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群（13.4 件/100 人年）と比較してウパダシチニブ 15 mg 群（22.9 件/100 人年）及び 30 mg 群（22.8 件/100 人年）で高かった。

投与 12 週時（第 1 ピリオド）までに死亡は報告されなかった。投与 12 週時以降，死亡が 2 件報告され，いずれも第 1 ピリオドでウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された被験者であった。死亡した 2 名のうち 1 名は，治験責任（担当）医師により呼吸不全（有害事象）による死亡と報告された（心血管事象判定委員会により心血管事象による死亡と判定された）。治験責任（担当）医師は，呼吸不全は治験薬と「関連あり」と評価した。他の 1 名は，大動脈瘤破裂（投与期間中の有害事象ではない）による死亡と報告された。治験責任（担当）医師は，大動脈瘤破裂は被験者が間質性肺炎（有害事象）に対して受けていた基礎治療のステロイド薬と関連している可能性があると評価した。

投与 12 週時までに多く認められた特に注目すべき有害事象の発現割合は，プラセボ併合群と比較してウパダシチニブ群で数値的に高く，ウパダシチニブ 30 mg 群で最も高かった。投与 12 週時までに，いずれの投与群でも，悪性腫瘍，消化管穿孔，腎機能障害，活動性 / 潜伏結核，主要な心血管事象（以下「MACE」）と判定された事象又は静脈血栓塞栓症と判定された事象を発現した被験者はいなかった。

投与 12 週時までに，重篤な感染症がウパダシチニブ 15 mg 群（1 名）及び 30 mg 群（3 名）のみで報告された。帯状疱疹の発現割合は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群及びプラセボ併合群（各 2.0%）と比較してウパダシチニブ 30 mg 群（6.0%）で高く，ウパダシチニブ 15 mg 群では帯状疱疹は報告されなかった。ウパダシチニブ 30 mg 群の 1 名は，帯状疱疹により治験薬の投与を中止した。ウパダシチニブ 30 mg 群の他の 1 名は，帯状疱疹が重篤と判断され，治験薬の投与を中止した。投与 12 週時までに報告された日和見感染は，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び口腔カンジダ症のみ（ウパダシチニブ 30 mg 群の各 1 名）であった。

薬剤性肝障害の発現は少なく，ほぼすべてが肝酵素上昇であった（ウパダシチニブ 30 mg 群の 1 名，ウパダシチニブ 15 mg 群及びプラセボ併合群の各 2 名）。ウパダシチニブ 7.5 mg 群の 1 名で，心血管事象と判定された一

過性脳虚血発作が発現した。本被験者は，試験組入れ時に心血管リスク因子を有していた。一過性脳虚血発作は，治験責任（担当）医師により治験薬と「関連あり」と評価されたが，治験薬の投与中止には至らなかった。

特に注目すべき有害事象には，治験責任（担当）医師により有害事象（貧血，好中球減少症，リンパ球減少症及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加）として報告された臨床検査異常も含まれた。投与 12 週時までの貧血，リンパ球減少症及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群，15 mg 群及びプラセボ併合群と比較してウパダシチニブ 30 mg 群で高く，好中球減少症，リンパ球減少症及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加はウパダシチニブの各用量群のみで報告された。投与 12 週時までに貧血，好中球減少症及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。ウパダシチニブ 30 mg 群の 1 名は，リンパ球減少症が生命を脅かすものと判断され，治験薬の投与を中止した。

長期投与時に多く認められた特に注目すべき有害事象の発現率はウパダシチニブ 30 mg 群で最も高く，ウパダシチニブ群で非黒色腫皮膚癌又は活動性 / 潜伏結核の報告はなかった。重篤な感染症，日和見感染，帯状疱疹，リンパ球減少症及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加の発現率に，用量依存性が認められた。重篤な感染症の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群 3.8 件/100 人年（4 件），15 mg 群 6.0 件/100 人年（6 件）及び 30 mg 群 12.5 件/100 人年（11 件）であった。

重篤な帯状疱疹が少数の被験者で報告され，ウパダシチニブ 7.5 mg 群 1.9 件/100 人年（2 件），15 mg 群 1.0 件/100 人年（1 件）及び 30 mg 群 3.4 件/100 人年（3 件）であった。非重篤及び重篤な帯状疱疹のうち，髄膜脳炎又はその他の皮膚以外の症状を伴う帯状疱疹は報告されなかった。ウパダシチニブ 30 mg 群の 1 名に認められた帯状疱疹は，三叉神経（V1 及び V2）の 1 つの皮膚分節に発現した眼への影響を伴う重篤な帯状疱疹と皮膚科専門医により診断された。投与 12 週時からデータカットオフまでに，更に 9 件の日和見感染が報告され，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎が 3 件（いずれもウパダシチニブ 30 mg 群），食道カンジダ症が 2 件（ウパダシチニブ 7.5 mg 群及び 30 mg 群で各 1 件），皮膚以外の症状を伴わない播種性の帯状疱疹，口腔カンジダ症及びアスペルギルス検査陽性が各 1 件（いずれもウパダシチニブ 15 mg 群），並びにサイトメガロウイルス感染が 1 件（ウパダシチニブ 30 mg 群）であった。アスペルギルス検査陽性及びサイトメガロウイルス感染は，いずれも他の有害事象の診断のための精密検査で確認された。アスペルギルス検査陽性は，抗原検査陽性の結果のみに基づいて有害事象として報告されたが，臨床症状又は治療は報告されなかった。アスペルギルス検査陽性のため治験薬の投与が中断されることはなく，最終診察時点で未消失であった。サイトメガロウイルス感染に対するガンシクロビルによる治療が成功し，9 日後に消失した。サイトメガロウイルス感染のため治験薬の投与が中断されることはなかった。アスペルギルス検査陽性及びサイトメガロウイルス感染は，いずれも非重篤で，重症度は軽度と判断された。

投与 12 週時からデータカットオフまでに，悪性腫瘍が 2 件報告された。プラセボ→ ウパダシチニブ 15 mg 群の 1 名（グループ 5）は，ウパダシチニブ 15 mg の投与を 133 日間受けた後，急性リンパ性白血病と診断された。ウパダシチニブ 30 mg 群の 1 名は，30 mg の投与を 328 日間受けた後，ホジキン病と診断された。

長期投与時の薬剤性肝障害（大部分が肝酵素上昇）の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群及び 30 mg 群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群で数値的に高かった。消化管穿孔は 2 名に認められ，プラセボ→ ウパダシチニブ 30 mg 群の 1 名（グループ 6）は，ステロイドを長期間使用しており，ウパダシチニブ 30 mg の投与中に痔瘻及び直腸周囲膿瘍が発現した。ウパダシチニブ 15 mg 群の 1 名は，十二指腸潰瘍を合併し，非ステロイド性抗炎症薬及びステロイドを長期間併用していた。本被験者では，腸管穿孔が発現したが，保存的治療が成功した。

投与 12 週時からデータカットオフまでに，心血管事象と判定された事象が更に 3 件報告され，MACE と判定された事象が 2 件及び静脈血栓塞栓症と判定された事象が 1 件であった。ウパダシチニブ 7.5 mg 群で脳梗塞（非致死性脳卒中と判定），ウパダシチニブ 30 mg 群で呼吸不全（心血管事象による死亡と判定）及び深部静脈血栓症（深部静脈血栓症と判定）が報告された。呼吸不全が発現した被験者を除き，いずれの被験者も試験組入れ時に心血管リスク因子を有していた。心血管事象と判定された事象は，深部静脈血栓症を除き，いずれも治験薬と「関連あり」と評価された。

全体的に，貧血，好中球減少症，リンパ球減少症及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群及び 15 mg 群と比較してウパダシチニブ 30 mg 群で高かった。貧血及び好中球減少症により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。ウパダシチニブ 30 mg 群の 2 名は，リンパ球減少症が生命を脅かすものと判断され，いずれも治験薬の投与を中止した。ウパダシチニブ 15 mg 群の 1 名は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加により治験薬の投与を中止した。

ベースライン時及びすべての来院時において，ウパダシチニブ群（投与 12 週時まで及び投与 60 週時まで）及びプラセボ併合群（投与 12 週時まで）の主な血液学的検査パラメータ（ヘモグロビン，ヘマトクリット，リンパ球数，好中球数，血小板数，免疫グロブリン［以下「Ig」］M 及び IgG）の平均値はおおむね基準値範囲内であった。しかし，投与 12 週時まで及びデータカットオフまでのグレード 3 又はグレード 4 のヘモグロビン及びリンパ球数減少の発現率は，ウパダシチニブ 30 mg 群でその他の投与群と比較して高かった。グレード 3 又はグレード 4 のヘモグロビン減少が認められた被験者の約半数は，データカットオフまでの 1 評価時点のみで認められた。グレード 3 又はグレード 4 のヘモグロビン減少により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。投与 12 週時までに，グレード 4 の好中球数減少が報告された被験者はいなかった。データカットオフまでに，グレード 4 の好中球数減少が 1 名（ウパダシチニブ 7.5 mg 群）に認められ，好中球減少症の発現の約 5 日前に鼻咽頭炎が報告されたが，好中球数減少により治験薬の投与が中止されることはなかった。投与 12 週時までに，グレード 4 のリンパ球数減少が 3 名に認められ，このうち 1 名（ウパダシチニブ 30 mg 群）はリンパ球減少症により治験薬の投与を中止し，他の 1 名（ウパダシチニブ 30 mg 群）でリンパ球減少症の発現の約 5 日後に感染症（ニューモシスチス肺炎）が報告された。データカットオフまでに，グレード 4 のリンパ球数減少が 9 名に認められ，このうち 3 名はリンパ球減少症により治験薬の投与を中止し，3 名でリンパ球減少症の発現前後（発現の約 16 日前から 5 日後）に感染症（肺炎，感染性小腸炎及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎の各 1 件）が報告された。

投与 12 週時まで及びデータカットオフまでに，グレード 3 又はグレード 4 の ALT 又は AST 増加が認められた被験者は少なかった。グレード 3 又はグレード 4 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者も少なかった。横紋筋融解症が認められた被験者はいなかった。ウパダシチニブ 15 mg 群の 1 名は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加により，追跡調査期間中に治験薬の投与を中止した。グレード 3 又はグレード 4 の血清クレアチニン増加が認められた被験者はいなかった。

ベースラインから投与 12 週時までに，プラセボ併合群と比較してウパダシチニブ 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群で，低比重リポ蛋白コレステロール（以下「LDL-C」），高比重リポ蛋白コレステロール（以下「HDL-C」）及び総コレステロールの平均値の増加が認められた。しかし，投与 12 週時までの各ウパダシチニブ群とプラセボ併合群の総コレステロール：HDL-C 及び LDL-C：HDL-C の比に変化は認められなかった。

ベースラインから投与 60 週時までのコレステロール，HDL-C，LDL-C 及びトリグリセリドの平均変化量は，ウパダシチニブ群にランダム化され，第 2 ピリオドもウパダシチニブの投与を継続した被験者と，投与 12 週時にプラセボ投与からウパダシチニブ投与へ切り替えた被験者でおおむね同程度であった。異なる投与順序での総コレステロール：HDL-C 及び LDL-C：HDL-C の比には，増加又は減少の用量依存性を示す明確な傾向は認められなかった。ベースラインから投与 60 週時までの総コレステロール：HDL-C 及び LDL-C：HDL-C の比は，わずかな差はあるものの臨床的に意味のあるものではなく，長期間おおむね一定であった。

ベースラインから投与 12 週時までのウパダシチニブ 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群におけるバイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，呼吸数，体温）の平均変化量は，プラセボ併合群と比較して臨床的に意味のあるものではないと判断された。同様に，投与 60 週時までのバイタルサインの平均変化量も，すべての投与順序で臨床的に意味のあるものではないと判断された。

結論：

本試験（M14-663 試験）の投与 12 週時（第 1 ピリオド）まででは，csDMARD を一定用量で投与中であり，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対して，臨床反応（症状及び徴候），身体的機能及び患者報告健康アウトカムにおいて，ウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）のプラセボに対する一貫した優越性が示された。第 2 ピリオドの投与 60 週時まででは，関節リウマチの症状及び徴候の治療，身体的機能の改善及び患者報告健康アウトカムにおいて，ウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）の投与による効果の持続が認められた。本試験の投与 60 週時までの有効性の結果及びデータカットオフまでの安全性の結果に基づき，ウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 及び 30 mg のベネフィット・リスクのプロファイルは良好と考えられた。

表 1. 投与 12 週時までの有害事象を発現した被験者数及び発現割合：MedDRA のプライマリー器官別大分類及び基本語別（安全性解析対象集団）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=49)		ABT-494 7.5 MG QD (N=49)		ABT-494 15 MG QD (N=49)		ABT-494 30 MG QD (N=50)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ANY ADVERSE EVENT	24	(49.0)	29	(59.2)	28	(57.1)	37	(74.0)
血液およびリンパ系障害								
貧血	1	(2.0)	0		1	(2.0)	2	(4.0)
白血球減少症	0		0		0		2	(4.0)
リンパ球減少症	0		0		1	(2.0)	1	(2.0)
好中球減少症	0		0		2	(4.1)	2	(4.0)
好中球増加症	0		0		1	(2.0)	0	
---	---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(2.0)	0		5	(10.2)	4	(8.0)
心臓障害								
動悸	0		0		0		1	(2.0)
プリンツメタル狭心症	0		0		0		1	(2.0)
頻脈	0		1	(2.0)	0		0	
---	---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		1	(2.0)	0		2	(4.0)
耳および迷路障害								
耳痛	1	(2.0)	0		0		0	
耳鳴	0		0		1	(2.0)	0	
---	---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(2.0)	0		1	(2.0)	0	
眼障害								
眼瞼炎	0		1	(2.0)	0		0	
結膜出血	0		0		1	(2.0)	0	
視力障害	0		0		0		1	(2.0)
---	---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		1	(2.0)	1	(2.0)	1	(2.0)
胃腸障害								
腹部不快感	0		1	(2.0)	1	(2.0)	0	
腹痛	1	(2.0)	0		0		0	
下腹部痛	0		0		0		1	(2.0)
上腹部痛	1	(2.0)	2	(4.1)	0		1	(2.0)
慢性胃炎	1	(2.0)	0		0		0	
便秘	0		0		2	(4.1)	2	(4.0)
齲歯	0		0		1	(2.0)	1	(2.0)
下痢	1	(2.0)	1	(2.0)	1	(2.0)	1	(2.0)
軟便	0		0		0		1	(2.0)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=49)		ABT-494 7.5 MG QD (N=49)		ABT-494 15 MG QD (N=49)		ABT-494 30 MG QD (N=50)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃潰瘍	0		1	(2.0)	0		0	
胃炎	0		0		0		1	(2.0)
胃食道逆流性疾患	0		0		0		1	(2.0)
イレウス	1	(2.0)	0		0		0	
大腸ポリープ	0		0		0		1	(2.0)
口腔内潰瘍形成	0		1	(2.0)	0		0	
悪心	0		0		0		3	(6.0)
歯周病	1	(2.0)	0		0		0	
口内炎	3	(6.1)	3	(6.1)	1	(2.0)	0	
歯痛	0		1	(2.0)	1	(2.0)	0	
---	---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	9	(18.4)	9	(18.4)	5	(10.2)	9	(18.0)
一般・全身障害および投与部位の状態								
胸痛	0		0		0		1	(2.0)
倦怠感	0		0		0		1	(2.0)
末梢性浮腫	0		0		0		1	(2.0)
発熱	1	(2.0)	0		0		2	(4.0)
---	---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(2.0)	0		0		5	(10.0)
肝胆道系障害								
脂肪肝	0		0		1	(2.0)	0	
---	---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		1	(2.0)	0	
感染症および寄生虫症								
気管支炎	0		1	(2.0)	1	(2.0)	1	(2.0)
ウイルス性気管支炎	0		1	(2.0)	0		0	
蜂巣炎	1	(2.0)	0		1	(2.0)	0	
結膜炎	0		1	(2.0)	0		0	
膀胱炎	0		0		1	(2.0)	0	
感染性腸炎	0		0		1	(2.0)	0	
毛包炎	0		1	(2.0)	1	(2.0)	0	
胃腸炎	0		0		1	(2.0)	1	(2.0)
手足口病	0		0		0		1	(2.0)
帯状疱疹	1	(2.0)	1	(2.0)	0		3	(6.0)
インフルエンザ	2	(4.1)	0		0		0	
鼻咽頭炎	5	(10.2)	5	(10.2)	6	(12.2)	9	(18.0)
口腔カンジダ症	0		0		0		1	(2.0)
口腔ヘルペス	0		2	(4.1)	0		0	
外耳炎	0		1	(2.0)	0		0	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=49)		ABT-494 7.5 MG QD (N=49)		ABT-494 15 MG QD (N=49)		ABT-494 30 MG QD (N=50)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
爪囲炎	0		1	(2.0)	0		0	
歯周炎	2	(4.1)	0		0		1	(2.0)
咽頭炎	0		2	(4.1)	0		0	
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0		0		0		1	(2.0)
肺炎	0		0		0		2	(4.0)
鼻炎	1	(2.0)	1	(2.0)	0		0	
副鼻腔炎	0		1	(2.0)	0		1	(2.0)
皮下組織膿瘍	1	(2.0)	0		0		0	
手白癬	0		0		1	(2.0)	0	
足部白癬	0		0		0		1	(2.0)
扁桃炎	0		1	(2.0)	0		0	
上気道感染	0		0		1	(2.0)	1	(2.0)
ウイルス感染	0		0		0		1	(2.0)
ウイルス性上気道感染	0		0		1	(2.0)	0	
---	---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	11	(22.4)	18	(36.7)	15	(30.6)	20	(40.0)
傷害、中毒および処置合併症								
節足動物咬傷	2	(4.1)	1	(2.0)	0		0	
節足動物刺傷	1	(2.0)	0		0		0	
転倒	0		0		0		1	(2.0)
靭帯捻挫	0		0		0		1	(2.0)
皮膚擦過傷	0		1	(2.0)	0		0	
脊椎圧迫骨折	0		0		0		1	(2.0)
腱断裂	0		0		0		1	(2.0)
---	---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	3	(6.1)	2	(4.1)	0		4	(8.0)
臨床検査								
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(2.0)	0		1	(2.0)	1	(2.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(2.0)	0		1	(2.0)	1	(2.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0		0		1	(2.0)	3	(6.0)
血中クレアチニン増加	0		0		0		1	(2.0)
血中トリグリセリド増加	0		1	(2.0)	0		1	(2.0)
ヘリコバクター検査陽性	0		0		0		1	(2.0)
肝酵素上昇	1	(2.0)	0		0		0	
高比重リポ蛋白増加	0		1	(2.0)	0		0	
肝機能検査値上昇	0		1	(2.0)	3	(6.1)	1	(2.0)
リンパ球数減少	0		1	(2.0)	0		1	(2.0)
体重増加	0		1	(2.0)	0		0	
白血球数減少	0		0		0		1	(2.0)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=49)		ABT-494 7.5 MG QD (N=49)		ABT-494 15 MG QD (N=49)		ABT-494 30 MG QD (N=50)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
---	---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2	(4.1)	5	(10.2)	5	(10.2)	9	(18.0)
代謝および栄養障害								
食欲減退	1	(2.0)	0		0		0	
脱水	0		0		0		1	(2.0)
糖尿病	0		1	(2.0)	0		0	
脂質異常症	0		0		1	(2.0)	0	
高コレステロール血症	0		1	(2.0)	1	(2.0)	1	(2.0)
高脂血症	0		0		1	(2.0)	0	
---	---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(2.0)	2	(4.1)	3	(6.1)	2	(4.0)
筋骨格系および結合組織障害								
背部痛	1	(2.0)	0		0		1	(2.0)
筋痙縮	0		0		0		1	(2.0)
筋骨格痛	0		0		1	(2.0)	0	
筋肉痛	0		1	(2.0)	1	(2.0)	0	
変形性関節症	1	(2.0)	0		0		0	
骨粗鬆症	0		0		0		1	(2.0)
関節リウマチ	1	(2.0)	0		0		0	
滑液嚢腫	0		1	(2.0)	0		0	
---	---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	3	(6.1)	2	(4.1)	2	(4.1)	3	(6.0)
神経系障害								
脳症	0		0		0		1	(2.0)
頭痛	0		0		0		3	(6.0)
感覚鈍麻	0		0		0		1	(2.0)
ヘルペス後神経痛	0		0		0		1	(2.0)
一過性脳虚血発作	0		1	(2.0)	0		0	
視野欠損	0		1	(2.0)	0		0	
---	---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		2	(4.1)	0		5	(10.0)
腎および尿路障害								
白血球尿	0		1	(2.0)	0		0	
---	---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		1	(2.0)	0		0	
生殖系および乳房障害								
性器出血	0		0		1	(2.0)	0	
---	---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		1	(2.0)	0	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=49)		ABT-494 7.5 MG QD (N=49)		ABT-494 15 MG QD (N=49)		ABT-494 30 MG QD (N=50)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
喘息	0		0		0		2	(4.0)
咳嗽	1	(2.0)	1	(2.0)	0		0	
間質性肺疾患	0		0		0		2	(4.0)
口腔咽頭痛	0		1	(2.0)	0		0	
鼻漏	0		1	(2.0)	0		0	
上気道の炎症	0		0		1	(2.0)	0	
---	---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(2.0)	2	(4.1)	1	(2.0)	4	(8.0)
皮膚および皮下組織障害								
ざ瘡	1	(2.0)	1	(2.0)	0		1	(2.0)
皮膚炎	1	(2.0)	0		0		0	
接触皮膚炎	1	(2.0)	0		0		0	
薬疹	0		0		1	(2.0)	0	
皮膚乾燥	1	(2.0)	0		0		0	
湿疹	0		0		0		1	(2.0)
紅斑	1	(2.0)	1	(2.0)	0		0	
丘疹	0		0		0		1	(2.0)
紫斑	0		0		0		1	(2.0)
発疹	0		2	(4.1)	0		1	(2.0)
全身性皮疹	0		0		0		1	(2.0)
そう痒性皮疹	1	(2.0)	0		0		0	
脂漏性皮膚炎	1	(2.0)	0		0		0	
皮膚びらん	0		0		1	(2.0)	0	
皮膚潰瘍	0		0		1	(2.0)	0	
---	---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	6	(12.2)	4	(8.2)	3	(6.1)	6	(12.0)
血管障害								
高血圧	0		3	(6.1)	0		0	
---	---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		3	(6.1)	0		0	

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS ANY ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG IN PERIOD 1 AND PRIOR TO THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG IN PERIOD 2 OR UP TO 30 DAYS AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG IF SUBJECT DISCONTINUED STUDY DRUG PREMATURELY FROM PERIOD 1 OF THE STUDY.

Program Source Code: /yokoymx/SDA/ABT-494/RA/CSR/M14-663/S/14.3/PCMS_RUN/m14663ae_p1.sas

相互参照：M14-663 試験 CSR W60 Table 14.3__1.1.2

表 2. 投与 12 週時までの治験薬と関連ありの有害事象を発現した被験者数及び発現割合：MedDRA のプライマリー器官別大分類及び基本語別（安全性解析対象集団）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=49)		ABT-494 7.5 MG QD (N=49)		ABT-494 15 MG QD (N=49)		ABT-494 30 MG QD (N=50)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ANY ADVERSE EVENT	8	(16.3)	18	(36.7)	16	(32.7)	24	(48.0)
血液およびリンパ系障害								
貧血	0		0		1	(2.0)	1	(2.0)
白血球減少症	0		0		0		1	(2.0)
リンパ球減少症	0		0		1	(2.0)	1	(2.0)
好中球減少症	0		0		2	(4.1)	1	(2.0)
好中球増加症	0		0		1	(2.0)	0	
---	---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		5	(10.2)	1	(2.0)
心臓障害								
動悸	0		0		0		1	(2.0)
頻脈	0		1	(2.0)	0		0	
---	---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		1	(2.0)	0		1	(2.0)
耳および迷路障害								
耳鳴	0		0		1	(2.0)	0	
---	---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		1	(2.0)	0	
眼障害								
結膜出血	0		0		1	(2.0)	0	
---	---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		1	(2.0)	0	
胃腸障害								
腹部不快感	0		1	(2.0)	0		0	
下腹部痛	0		0		0		1	(2.0)
上腹部痛	1	(2.0)	0		0		1	(2.0)
慢性胃炎	1	(2.0)	0		0		0	
便秘	0		0		0		1	(2.0)
下痢	1	(2.0)	1	(2.0)	1	(2.0)	0	
口内炎	0		1	(2.0)	1	(2.0)	0	
歯痛	0		0		1	(2.0)	0	
---	---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	3	(6.1)	3	(6.1)	3	(6.1)	3	(6.0)
一般・全身障害および投与部位の状態								
胸痛	0		0		0		1	(2.0)
末梢性浮腫	0		0		0		1	(2.0)
発熱	0		0		0		1	(2.0)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=49)		ABT-494 7.5 MG QD (N=49)		ABT-494 15 MG QD (N=49)		ABT-494 30 MG QD (N=50)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		0		3	(6.0)
感染症および寄生虫症								
気管支炎	0		0		1	(2.0)	0	
ウイルス性気管支炎	0		1	(2.0)	0		0	
蜂巣炎	1	(2.0)	0		1	(2.0)	0	
感染性腸炎	0		0		1	(2.0)	0	
毛包炎	0		0		1	(2.0)	0	
胃腸炎	0		0		0		1	(2.0)
手足口病	0		0		0		1	(2.0)
帯状疱疹	1	(2.0)	1	(2.0)	0		3	(6.0)
インフルエンザ	1	(2.0)	0		0		0	
鼻咽頭炎	3	(6.1)	5	(10.2)	3	(6.1)	5	(10.0)
口腔カンジダ症	0		0		0		1	(2.0)
口腔ヘルペス	0		2	(4.1)	0		0	
外耳炎	0		1	(2.0)	0		0	
爪囲炎	0		1	(2.0)	0		0	
歯周炎	1	(2.0)	0		0		0	
咽頭炎	0		1	(2.0)	0		0	
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0		0		0		1	(2.0)
肺炎	0		0		0		1	(2.0)
鼻炎	1	(2.0)	0		0		0	
副鼻腔炎	0		1	(2.0)	0		1	(2.0)
上気道感染	0		0		1	(2.0)	0	
ウイルス性上気道感染	0		0		1	(2.0)	0	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	7	(14.3)	13	(26.5)	9	(18.4)	13	(26.0)
臨床検査								
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(2.0)	0		1	(2.0)	1	(2.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(2.0)	0		1	(2.0)	1	(2.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0		0		1	(2.0)	2	(4.0)
血中クレアチニン増加	0		0		0		1	(2.0)
血中トリグリセリド増加	0		1	(2.0)	0		0	
高比重リポ蛋白増加	0		1	(2.0)	0		0	
肝機能検査値上昇	0		0		1	(2.0)	0	
リンパ球数減少	0		1	(2.0)	0		1	(2.0)
白血球数減少	0		0		0		1	(2.0)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(2.0)	3	(6.1)	3	(6.1)	6	(12.0)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=49)		ABT-494 7.5 MG QD (N=49)		ABT-494 15 MG QD (N=49)		ABT-494 30 MG QD (N=50)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
代謝および栄養障害								
糖尿病	0		1	(2.0)	0		0	
脂質異常症	0		0		1	(2.0)	0	
高コレステロール血症	0		0		1	(2.0)	1	(2.0)
---	---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		1	(2.0)	2	(4.1)	1	(2.0)
筋骨格系および結合組織障害								
筋痙縮	0		0		0		1	(2.0)
---	---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		0		1	(2.0)
神経系障害								
脳症	0		0		0		1	(2.0)
頭痛	0		0		0		1	(2.0)
ヘルペス後神経痛	0		0		0		1	(2.0)
一過性脳虚血発作	0		1	(2.0)	0		0	
---	---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		1	(2.0)	0		3	(6.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
咳嗽	1	(2.0)	1	(2.0)	0		0	
間質性肺疾患	0		0		0		2	(4.0)
鼻漏	0		1	(2.0)	0		0	
---	---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(2.0)	1	(2.0)	0		2	(4.0)
皮膚および皮下組織障害								
ざ瘡	1	(2.0)	0		0		0	
湿疹	0		0		0		1	(2.0)
紅斑	0		1	(2.0)	0		0	
発疹	0		0		0		1	(2.0)
皮膚潰瘍	0		0		1	(2.0)	0	
---	---		---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(2.0)	1	(2.0)	1	(2.0)	2	(4.0)

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS ANY ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG IN PERIOD 1 AND PRIOR TO THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG IN PERIOD 2 OR UP TO 30 DAYS AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG IF SUBJECT DISCONTINUED STUDY DRUG PREMATURELY FROM PERIOD 1 OF THE STUDY.

Program Source Code: /yokoymx/SDA/ABT-494/RA/CSR/M14-663/S/14.3/PCMS_RUN/m14663aesi_p1.sas

相互参照：M14-663 試験 CSR W60 Table 14.3__1.1.6

表 3. 長期投与時の有害事象の 100 人年あたりの発現率：MedDRA のプライマリー器官別大分類及び基本語別（安全性解析対象集団）

	ABT-494 7.5 MG QD (N=65) (PYS=104.4)		ABT-494 15 MG QD (N=64) (PYS=100.4)		ABT-494 30 MG QD (N=66) (PYS=87.8)	
	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)
SYSTEM ORGAN CLASS **MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM**						
ANY ADVERSE EVENT	386	(369.7)	384	(382.5)	428	(487.5)
血液およびリンパ系障害						
貧血	0		1	(1.0)	3	(3.4)
大球性貧血	0		0		1	(1.1)
鉄欠乏性貧血	0		1	(1.0)	0	
白血球減少症	0		0		8	(9.1)
リンパ球減少症	2	(1.9)	2	(2.0)	2	(2.3)
好中球減少症	1	(1.0)	2	(2.0)	6	(6.8)
好中球増加症	0		1	(1.0)	0	
----------	---		---		---	
TOTAL EVENTS	3	(2.9)	7	(7.0)	20	(22.8)
心臓障害						
冠動脈狭窄	1	(1.0)	0		0	
動悸	1	(1.0)	1	(1.0)	1	(1.1)
プリンツメタル狭心症	0		0		2	(2.3)
洞性徐脈	0		1	(1.0)	0	
頻脈	1	(1.0)	0		0	
----------	---		---		---	
TOTAL EVENTS	3	(2.9)	2	(2.0)	3	(3.4)
先天性、家族性および遺伝性障害						
陰嚢水瘤	0		1	(1.0)	0	
----------	---		---		---	
TOTAL EVENTS	0		1	(1.0)	0	
耳および迷路障害						
耳痛	0		1	(1.0)	0	
突発性難聴	2	(1.9)	1	(1.0)	0	
耳鳴	1	(1.0)	1	(1.0)	0	
回転性めまい	0		2	(2.0)	0	
頭位性回転性めまい	1	(1.0)	0		0	
----------	---		---		---	
TOTAL EVENTS	4	(3.8)	5	(5.0)	0	
眼障害						
眼瞼炎	3	(2.9)	2	(2.0)	0	
アレルギー性眼瞼炎	0		1	(1.0)	0	
結膜出血	0		1	(1.0)	0	

	ABT-494 7.5 MG QD (N=65) (PYS=104.4) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 15 MG QD (N=64) (PYS=100.4) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 30 MG QD (N=66) (PYS=87.8) EVENTS	(E/100PY)
SYSTEM ORGAN CLASS **MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM**						
アレルギー性結膜炎	0		1	(1.0)	2	(2.3)
角膜菲薄化	0		1	(1.0)	0	
眼乾燥	1	(1.0)	1	(1.0)	3	(3.4)
眼脂	1	(1.0)	0		0	
眼痛	0		1	(1.0)	0	
緑内障	0		0		1	(1.1)
角膜炎	1	(1.0)	0		0	
角膜実質炎	1	(1.0)	0		0	
全眼球炎	0		1	(1.0)	0	
羞明	0		1	(1.0)	0	
視力障害	0		0		1	(1.1)
----------	---		---		---	
TOTAL EVENTS	7	(6.7)	10	(10.0)	7	(8.0)
胃腸障害						
腹部不快感	2	(1.9)	2	(2.0)	0	
腹痛	0		0		0	
下腹部痛	0		0		2	(2.3)
上腹部痛	5	(4.8)	4	(4.0)	4	(4.6)
痔瘻	0		0		1	(1.1)
口唇炎	1	(1.0)	0		0	
慢性胃炎	1	(1.0)	2	(2.0)	0	
虚血性大腸炎	0		1	(1.0)	0	
便秘	2	(1.9)	6	(6.0)	10	(11.4)
齲歯	2	(1.9)	3	(3.0)	5	(5.7)
下痢	3	(2.9)	3	(3.0)	3	(3.4)
十二指腸潰瘍	0		1	(1.0)	0	
消化不良	1	(1.0)	0		0	
小腸炎	0		1	(1.0)	0	
腸炎	1	(1.0)	0		0	
心窩部不快感	0		1	(1.0)	0	
軟便	1	(1.0)	0		1	(1.1)
胃ポリープ	0		0		1	(1.1)
胃潰瘍	1	(1.0)	2	(2.0)	0	
胃炎	2	(1.9)	0		1	(1.1)
びらん性胃炎	1	(1.0)	1	(1.0)	1	(1.1)
胃腸障害	1	(1.0)	0		0	
胃食道逆流性疾患	0		1	(1.0)	2	(2.3)

	ABT-494 7.5 MG QD (N=65) (PYS=104.4) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 15 MG QD (N=64) (PYS=100.4) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 30 MG QD (N=66) (PYS=87.8) EVENTS	(E/100PY)
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM						
歯肉出血	0		0		1	(1.1)
痔核	0		1	(1.0)	0	
イレウス	0		0		0	
腸管穿孔	0		1	(1.0)	0	
大腸ポリープ	1	(1.0)	1	(1.0)	1	(1.1)
口腔内潰瘍形成	1	(1.0)	0		0	
悪心	8	(7.7)	2	(2.0)	8	(9.1)
歯周病	1	(1.0)	1	(1.0)	3	(3.4)
口内炎	17	(16.3)	8	(8.0)	5	(5.7)
歯痛	2	(1.9)	1	(1.0)	0	
嘔吐	1	(1.0)	2	(2.0)	3	(3.4)
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	55	(52.7)	45	(44.8)	52	(59.2)
一般・全身障害および投与部位の状態						
胸痛	1	(1.0)	2	(2.0)	1	(1.1)
異常感	1	(1.0)	0		0	
倦怠感	0		0		3	(3.4)
末梢性浮腫	1	(1.0)	1	(1.0)	2	(2.3)
発熱	2	(1.9)	3	(3.0)	7	(8.0)
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	5	(4.8)	6	(6.0)	13	(14.8)
肝胆道系障害						
胆管狭窄	0		1	(1.0)	0	
胆管結石	0		1	(1.0)	0	
胆嚢炎	0		1	(1.0)	0	
肝機能異常	0		2	(2.0)	1	(1.1)
脂肪肝	1	(1.0)	4	(4.0)	1	(1.1)
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	1	(1.0)	9	(9.0)	2	(2.3)
免疫系障害						
季節性アレルギー	1	(1.0)	0		0	
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	1	(1.0)	0		0	
感染症および寄生虫症						
急性副鼻腔炎	1	(1.0)	0		1	(1.1)
口角口唇炎	0		1	(1.0)	1	(1.1)
虫垂炎	1	(1.0)	0		0	
細菌性大腸炎	0		0		1	(1.1)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 7.5 MG QD (N=65) (PYS=104.4) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 15 MG QD (N=64) (PYS=100.4) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 30 MG QD (N=66) (PYS=87.8) EVENTS	(E/100PY)
細菌感染	0		1	(1.0)	0	
気管支炎	7	(6.7)	5	(5.0)	4	(4.6)
ウイルス性気管支炎	1	(1.0)	0		0	
カンジダ感染	1	(1.0)	0		0	
蜂巣炎	0		4	(4.0)	0	
慢性副鼻腔炎	1	(1.0)	0		0	
結膜炎	3	(2.9)	3	(3.0)	2	(2.3)
細菌性結膜炎	0		1	(1.0)	0	
膀胱炎	1	(1.0)	5	(5.0)	8	(9.1)
サイトメガロウイルス感染	0		0		1	(1.1)
爪の皮膚糸状菌症	2	(1.9)	2	(2.0)	1	(1.1)
感染性腸炎	1	(1.0)	3	(3.0)	1	(1.1)
毛包炎	1	(1.0)	2	(2.0)	0	
皮膚真菌感染	0		0		1	(1.1)
胃腸炎	4	(3.8)	5	(5.0)	5	(5.7)
ウイルス性胃腸炎	1	(1.0)	0		0	
陰部ヘルペス	0		0		1	(1.1)
歯肉炎	0		2	(2.0)	0	
手足口病	0		0		1	(1.1)
単純ヘルペス	0		1	(1.0)	0	
帯状疱疹	7	(6.7)	10	(10.0)	13	(14.8)
播種性帯状疱疹	0		1	(1.0)	0	
麦粒腫	1	(1.0)	1	(1.0)	0	
インフルエンザ	8	(7.7)	10	(10.0)	6	(6.8)
鼻咽頭炎	71	(68.0)	59	(58.8)	64	(72.9)
食道カンジダ症	1	(1.0)	0		1	(1.1)
眼部単純ヘルペス	1	(1.0)	0		0	
口腔カンジダ症	0		1	(1.0)	1	(1.1)
口腔ヘルペス	7	(6.7)	1	(1.0)	3	(3.4)
外耳炎	1	(1.0)	0		1	(1.1)
中耳炎	2	(1.9)	1	(1.0)	1	(1.1)
爪囲炎	2	(1.9)	1	(1.0)	1	(1.1)
歯周炎	2	(1.9)	2	(2.0)	1	(1.1)
直腸周囲膿瘍	0		0		1	(1.1)
咽頭炎	6	(5.7)	6	(6.0)	5	(5.7)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0		0		4	(4.6)
肺炎	3	(2.9)	1	(1.0)	4	(4.6)

	ABT-494 7.5 MG QD (N=65) (PYS=104.4) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 15 MG QD (N=64) (PYS=100.4) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 30 MG QD (N=66) (PYS=87.8) EVENTS	(E/100PY)
SYSTEM ORGAN CLASS **MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM**						
細菌性肺炎	0		1	(1.0)	1	(1.1)
腎盂腎炎	0		2	(2.0)	0	
急性腎盂腎炎	0		1	(1.0)	0	
鼻炎	1	(1.0)	2	(2.0)	0	
唾液腺炎	0		1	(1.0)	0	
副鼻腔炎	4	(3.8)	1	(1.0)	2	(2.3)
皮膚細菌感染	0		1	(1.0)	0	
レンサ球菌感染	0		0		1	(1.1)
皮下組織膿瘍	0		0		0	
白癬感染	1	(1.0)	0		1	(1.1)
手白癬	0		1	(1.0)	0	
足部白癬	0		4	(4.0)	7	(8.0)
癜風	0		0		1	(1.1)
扁桃炎	2	(1.9)	0		2	(2.3)
トリコフィトン感染症	0		1	(1.0)	0	
上気道感染	3	(2.9)	2	(2.0)	5	(5.7)
尿路感染	1	(1.0)	0		2	(2.3)
ワクチン接種部位蜂巣炎	1	(1.0)	0		0	
ウイルス感染	0		0		2	(2.3)
ウイルス性上気道感染	0		1	(1.0)	0	
外陰部腟カンジダ症	0		1	(1.0)	0	
----------	---		---		---	
TOTAL EVENTS	150	(143.7)	148	(147.4)	158	(180.0)
傷害、中毒および処置合併症						
動物咬傷	1	(1.0)	0		0	
節足動物咬傷	1	(1.0)	0		0	
節足動物刺傷	1	(1.0)	1	(1.0)	0	
頚椎骨折	1	(1.0)	0		0	
脳振盪	1	(1.0)	0		0	
挫傷	2	(1.9)	3	(3.0)	3	(3.4)
転倒	1	(1.0)	0		3	(3.4)
大腿骨骨折	1	(1.0)	0		0	
足骨折	0		1	(1.0)	0	
仙骨骨折	0		0		1	(1.1)
手骨折	1	(1.0)	0		1	(1.1)
裂傷	1	(1.0)	0		0	
靭帯捻挫	3	(2.9)	0		4	(4.6)

	ABT-494 7.5 MG QD (N=65) (PYS=104.4) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 15 MG QD (N=64) (PYS=100.4) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 30 MG QD (N=66) (PYS=87.8) EVENTS	(E/100PY)
SYSTEM ORGAN CLASS **MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM**						
四肢損傷	1	(1.0)	0		0	
下肢骨折	0		1	(1.0)	0	
筋挫傷	1	(1.0)	0		0	
筋断裂	1	(1.0)	0		0	
恥骨骨折	0		1	(1.0)	0	
橈骨骨折	0		2	(2.0)	0	
肋骨骨折	0		1	(1.0)	1	(1.1)
皮膚擦過傷	2	(1.9)	0		0	
皮膚創傷	0		1	(1.0)	0	
脊椎圧迫骨折	1	(1.0)	2	(2.0)	3	(3.4)
脊椎骨折	1	(1.0)	0		0	
腱断裂	2	(1.9)	0		1	(1.1)
熱傷	0		1	(1.0)	0	
歯牙破折	1	(1.0)	0		0	
創傷	2	(1.9)	0		0	
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	26	(24.9)	14	(13.9)	17	(19.4)
臨床検査						
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	(2.9)	3	(3.0)	4	(4.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(2.9)	2	(2.0)	2	(2.3)
アスペルギルス検査陽性	0		1	(1.0)	0	
血中 B－D－グルカン増加	0		1	(1.0)	0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4	(3.8)	8	(8.0)	11	(12.5)
血中クレアチニン増加	0		0		1	(1.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	0		1	(1.0)	0	
血中カリウム増加	0		0		1	(1.1)
血中ナトリウム減少	0		0		1	(1.1)
血中トリグリセリド増加	1	(1.0)	0		1	(1.1)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		1	(1.0)	0	
糸球体濾過率減少	0		1	(1.0)	0	
グリコヘモグロビン増加	0		1	(1.0)	0	
ヘリコバクター検査陽性	0		0		1	(1.1)
肝酵素上昇	1	(1.0)	0		1	(1.1)
B 型肝炎 DNA 増加	0		1	(1.0)	0	
高比重リポ蛋白増加	1	(1.0)	0		0	
脂質異常	0		0		1	(1.1)
肝機能検査値上昇	3	(2.9)	8	(8.0)	4	(4.6)

	ABT-494 7.5 MG QD (N=65) (PYS=104.4) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 15 MG QD (N=64) (PYS=100.4) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 30 MG QD (N=66) (PYS=87.8) EVENTS	(E/100PY)
SYSTEM ORGAN CLASS **MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM**						
リンパ球数減少	2	(1.9)	3	(3.0)	4	(4.6)
好中球数減少	1	(1.0)	0		1	(1.1)
フィラデルフィア染色体陽性	0		1	(1.0)	0	
体重増加	2	(1.9)	2	(2.0)	4	(4.6)
白血球数減少	0		0		3	(3.4)
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	21	(20.1)	34	(33.9)	40	(45.6)
代謝および栄養障害						
食欲減退	0		0		0	
脱水	0		0		1	(1.1)
糖尿病	2	(1.9)	0		0	
脂質異常症	4	(3.8)	4	(4.0)	1	(1.1)
電解質失調	1	(1.0)	0		0	
高コレステロール血症	2	(1.9)	2	(2.0)	1	(1.1)
高血糖	1	(1.0)	0		0	
高脂血症	2	(1.9)	2	(2.0)	1	(1.1)
高尿酸血症	0		1	(1.0)	0	
低ナトリウム血症	0		0		1	(1.1)
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	12	(11.5)	9	(9.0)	5	(5.7)
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	5	(4.8)	2	(2.0)	1	(1.1)
背部痛	3	(2.9)	2	(2.0)	4	(4.6)
出血性関節症	0		1	(1.0)	0	
椎間板障害	1	(1.0)	0		0	
椎間板突出	0		2	(2.0)	0	
腰部脊柱管狭窄症	1	(1.0)	0		0	
筋痙縮	2	(1.9)	1	(1.0)	1	(1.1)
筋力低下	1	(1.0)	0		0	
筋骨格痛	1	(1.0)	3	(3.0)	0	
筋骨格硬直	0		2	(2.0)	1	(1.1)
筋肉痛	1	(1.0)	1	(1.0)	0	
変形性関節症	2	(1.9)	2	(2.0)	2	(2.3)
骨粗鬆症	1	(1.0)	5	(5.0)	2	(2.3)
四肢痛	0		2	(2.0)	2	(2.3)
関節リウマチ	2	(1.9)	3	(3.0)	2	(2.3)
肩回旋筋腱板症候群	0		1	(1.0)	1	(1.1)

	ABT-494 7.5 MG QD (N=65) (PYS=104.4) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 15 MG QD (N=64) (PYS=100.4) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 30 MG QD (N=66) (PYS=87.8) EVENTS	(E/100PY)
SYSTEM ORGAN CLASS **MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM**						
脊柱管狭窄症	0		1	(1.0)	0	
変形性脊椎症	4	(3.8)	1	(1.0)	2	(2.3)
脊椎すべり症	0		0		1	(1.1)
滑液嚢腫	1	(1.0)	0		1	(1.1)
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	25	(23.9)	29	(28.9)	20	(22.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
急性リンパ性白血病	0		1	(1.0)	0	
胃の良性新生物	1	(1.0)	0		0	
ホジキン病	0		0		1	(1.1)
膵管内乳頭粘液性腫瘍	0		1	(1.0)	0	
脂肪腫	0		1	(1.0)	1	(1.1)
良性髄膜腫	1	(1.0)	0		0	
口腔乳頭腫	1	(1.0)	0		0	
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	3	(2.9)	3	(3.0)	2	(2.3)
神経系障害						
脳梗塞	1	(1.0)	0		0	
浮動性めまい	2	(1.9)	1	(1.0)	0	
味覚異常	1	(1.0)	0		0	
脳症	0		0		1	(1.1)
顔面麻痺	0		0		1	(1.1)
頭痛	3	(2.9)	3	(3.0)	8	(9.1)
感覚鈍麻	1	(1.0)	1	(1.0)	3	(3.4)
嗅覚錯誤	0		1	(1.0)	0	
ヘルペス後神経痛	1	(1.0)	2	(2.0)	6	(6.8)
神経根痛	0		1	(1.0)	0	
坐骨神経痛	1	(1.0)	3	(3.0)	0	
感覚障害	1	(1.0)	0		0	
傾眠	0		1	(1.0)	0	
一過性脳虚血発作	1	(1.0)	0		0	
視野欠損	1	(1.0)	0		0	
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	13	(12.5)	13	(12.9)	19	(21.6)
精神障害						
不安	1	(1.0)	0		0	
不眠症	0		1	(1.0)	2	(2.3)

	ABT-494 7.5 MG QD (N=65) (PYS=104.4) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 15 MG QD (N=64) (PYS=100.4) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 30 MG QD (N=66) (PYS=87.8) EVENTS	(E/100PY)
SYSTEM ORGAN CLASS **MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM**						
ストレス	0		1	(1.0)	0	
早朝覚醒型不眠症	1	(1.0)	0		0	
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	2	(1.9)	2	(2.0)	2	(2.3)
腎および尿路障害						
水腎症	0		0		1	(1.1)
緊張性膀胱	0		1	(1.0)	0	
ケトン尿	3	(2.9)	0		0	
白血球尿	1	(1.0)	0		0	
腎結石症	0		1	(1.0)	1	(1.1)
蛋白尿	2	(1.9)	0		0	
腎機能障害	0		0		1	(1.1)
腹圧性尿失禁	1	(1.0)	0		0	
尿管結石症	1	(1.0)	0		0	
尿閉	0		1	(1.0)	0	
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	8	(7.7)	3	(3.0)	3	(3.4)
生殖系および乳房障害						
乳房石灰化	0		1	(1.0)	0	
子宮頚部上皮異形成	1	(1.0)	0		0	
性器出血	0		1	(1.0)	0	
閉経期症状	0		1	(1.0)	0	
月経過多	0		0		1	(1.1)
不規則月経	0		0		1	(1.1)
陰部そう痒症	0		1	(1.0)	0	
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	1	(1.0)	4	(4.0)	2	(2.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
喘息	4	(3.8)	2	(2.0)	6	(6.8)
慢性閉塞性肺疾患	0		1	(1.0)	0	
咳嗽	3	(2.9)	1	(1.0)	1	(1.1)
呼吸困難	1	(1.0)	0		0	
喉頭蓋嚢胞	0		1	(1.0)	0	
間質性肺疾患	0		0		3	(3.4)
喉頭浮腫	0		0		1	(1.1)
口腔咽頭痛	1	(1.0)	1	(1.0)	0	
咽頭異常感覚	1	(1.0)	0		0	
気縦隔症	2	(1.9)	0		0	

	ABT-494 7.5 MG QD (N=65) (PYS=104.4) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 15 MG QD (N=64) (PYS=100.4) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 30 MG QD (N=66) (PYS=87.8) EVENTS	(E/100PY)
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM						
気胸	0		0		1	(1.1)
呼吸不全	0		0		1	(1.1)
アレルギー性鼻炎	0		1	(1.0)	1	(1.1)
鼻漏	1	(1.0)	0		0	
上気道の炎症	0		3	(3.0)	3	(3.4)
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	13	(12.5)	10	(10.0)	17	(19.4)
皮膚および皮下組織障害						
ざ瘡	2	(1.9)	1	(1.0)	4	(4.6)
脱毛症	1	(1.0)	0		1	(1.1)
皮脂欠乏症	0		0		1	(1.1)
皮膚嚢腫	0		1	(1.0)	0	
皮膚炎	0		0		0	
ざ瘡様皮膚炎	0		1	(1.0)	0	
アレルギー性皮膚炎	0		1	(1.0)	2	(2.3)
接触皮膚炎	0		0		0	
薬疹	1	(1.0)	2	(2.0)	2	(2.3)
皮膚乾燥	0		1	(1.0)	1	(1.1)
湿疹	4	(3.8)	6	(6.0)	10	(11.4)
皮脂欠乏性湿疹	1	(1.0)	0		1	(1.1)
紅斑	3	(2.9)	2	(2.0)	1	(1.1)
皮下出血	1	(1.0)	1	(1.0)	1	(1.1)
手皮膚炎	1	(1.0)	0		0	
多汗症	1	(1.0)	0		0	
過角化	1	(1.0)	0		2	(2.3)
嵌入爪	0		1	(1.0)	1	(1.1)
爪破損	0		0		1	(1.1)
掌蹠角皮症	0		0		1	(1.1)
丘疹	0		1	(1.0)	1	(1.1)
そう痒症	1	(1.0)	1	(1.0)	1	(1.1)
紫斑	1	(1.0)	2	(2.0)	1	(1.1)
発疹	4	(3.8)	3	(3.0)	7	(8.0)
全身性皮疹	0		0		1	(1.1)
そう痒性皮疹	0		0		0	
脂漏性皮膚炎	0		0		0	
皮膚びらん	0		1	(1.0)	0	
皮膚亀裂	0		0		1	(1.1)

	ABT-494 7.5 MG QD (N=65) (PYS=104.4) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 15 MG QD (N=64) (PYS=100.4) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 30 MG QD (N=66) (PYS=87.8) EVENTS	(E/100PY)
SYSTEM ORGAN CLASS **MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM**						
皮膚潰瘍	0		2	(2.0)	0	
蕁麻疹	1	(1.0)	0		0	
黄色腫	1	(1.0)	0		0	
----------	---		---		---	
TOTAL EVENTS	24	(23.0)	27	(26.9)	41	(46.7)
血管障害						
深部静脈血栓症	0		0		1	(1.1)
高血圧	8	(7.7)	2	(2.0)	4	(4.6)
末梢動脈閉塞性疾患	1	(1.0)	0		0	
静脈炎	0		1	(1.0)	0	
----------	---		---		---	
TOTAL EVENTS	9	(8.6)	3	(3.0)	5	(5.7)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT(TEAE) IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG AND NO MORE THAN 30 DAYS OF THE DRUG AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG.
E/100PY = EVENTS PER 100 PATIENT-YEARS.

Program Source Code: /yokoymx/SDA/ABT-494/RA/CSR/M14-663/S/14.3/PCMS_RUN/m14663aepy_pt.sas

相互参照：M14-663 試験 CSR W60 Table 14.3__1.2.3

表 4. 長期投与時の治験薬と関連ありの有害事象の 100 人年あたりの発現率：MedDRA のプライマリー器官別大分類及び基本語別（安全性解析対象集団）

	ABT-494 7.5 MG QD (N=65) (PYS=104.4)		ABT-494 15 MG QD (N=64) (PYS=100.4)		ABT-494 30 MG QD (N=66) (PYS=87.8)	
	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)
SYSTEM ORGAN CLASS **MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM**						
ANY ADVERSE EVENT	152	(145.6)	159	(158.4)	141	(160.6)
血液およびリンパ系障害						
貧血	0		1	(1.0)	1	(1.1)
白血球減少症	0		0		5	(5.7)
リンパ球減少症	2	(1.9)	2	(2.0)	1	(1.1)
好中球減少症	1	(1.0)	2	(2.0)	5	(5.7)
好中球増加症	0		1	(1.0)	0	
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	3	(2.9)	6	(6.0)	12	(13.7)
心臓障害						
動悸	0		1	(1.0)	1	(1.1)
頻脈	1	(1.0)	0		0	
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	1	(1.0)	1	(1.0)	1	(1.1)
耳および迷路障害						
耳痛	0		1	(1.0)	0	
突発性難聴	1	(1.0)	0		0	
耳鳴	0		1	(1.0)	0	
回転性めまい	0		1	(1.0)	0	
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	1	(1.0)	3	(3.0)	0	
眼障害						
アレルギー性眼瞼炎	0		1	(1.0)	0	
結膜出血	0		1	(1.0)	0	
アレルギー性結膜炎	0		1	(1.0)	0	
眼乾燥	0		1	(1.0)	0	
羞明	0		1	(1.0)	0	
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	0		5	(5.0)	0	
胃腸障害						
腹部不快感	1	(1.0)	0		0	
下腹部痛	0		0		1	(1.1)
上腹部痛	1	(1.0)	1	(1.0)	2	(2.3)
痔瘻	0		0		1	(1.1)
慢性胃炎	1	(1.0)	1	(1.0)	0	

	ABT-494 7.5 MG QD (N=65) (PYS=104.4) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 15 MG QD (N=64) (PYS=100.4) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 30 MG QD (N=66) (PYS=87.8) EVENTS	(E/100PY)
SYSTEM ORGAN CLASS **MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM**						
便秘	1	(1.0)	0		1	(1.1)
下痢	2	(1.9)	1	(1.0)	1	(1.1)
十二指腸潰瘍	0		1	(1.0)	0	
消化不良	1	(1.0)	0		0	
小腸炎	0		1	(1.0)	0	
腸炎	1	(1.0)	0		0	
心窩部不快感	0		1	(1.0)	0	
胃潰瘍	0		2	(2.0)	0	
胃炎	1	(1.0)	0		0	
びらん性胃炎	1	(1.0)	0		0	
胃腸障害	1	(1.0)	0		0	
腸管穿孔	0		1	(1.0)	0	
大腸ポリープ	0		1	(1.0)	0	
悪心	2	(1.9)	0		0	
歯周病	0		0		2	(2.3)
口内炎	8	(7.7)	4	(4.0)	3	(3.4)
歯痛	0		1	(1.0)	0	
嘔吐	1	(1.0)	0		1	(1.1)
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	22	(21.1)	15	(14.9)	12	(13.7)
一般・全身障害および投与部位の状態						
胸痛	0		1	(1.0)	1	(1.1)
末梢性浮腫	0		1	(1.0)	1	(1.1)
発熱	0		1	(1.0)	4	(4.6)
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	0		3	(3.0)	6	(6.8)
肝胆道系障害						
胆嚢炎	0		1	(1.0)	0	
肝機能異常	0		1	(1.0)	1	(1.1)
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	0		2	(2.0)	1	(1.1)
感染症および寄生虫症						
急性副鼻腔炎	0		0		1	(1.1)
虫垂炎	1	(1.0)	0		0	
気管支炎	5	(4.8)	4	(4.0)	1	(1.1)
ウイルス性気管支炎	1	(1.0)	0		0	
カンジダ感染	1	(1.0)	0		0	
蜂巣炎	0		4	(4.0)	0	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 7.5 MG QD (N=65) (PYS=104.4) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 15 MG QD (N=64) (PYS=100.4) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 30 MG QD (N=66) (PYS=87.8) EVENTS	(E/100PY)
結膜炎	0		1	(1.0)	0	
膀胱炎	1	(1.0)	3	(3.0)	4	(4.6)
爪の皮膚糸状菌症	1	(1.0)	1	(1.0)	1	(1.1)
感染性腸炎	1	(1.0)	2	(2.0)	1	(1.1)
毛包炎	0		1	(1.0)	0	
胃腸炎	3	(2.9)	2	(2.0)	1	(1.1)
ウイルス性胃腸炎	1	(1.0)	0		0	
陰部ヘルペス	0		0		1	(1.1)
歯肉炎	0		1	(1.0)	0	
手足口病	0		0		1	(1.1)
単純ヘルペス	0		1	(1.0)	0	
帯状疱疹	7	(6.7)	9	(9.0)	13	(14.8)
播種性帯状疱疹	0		1	(1.0)	0	
麦粒腫	1	(1.0)	0		0	
インフルエンザ	5	(4.8)	5	(5.0)	1	(1.1)
鼻咽頭炎	38	(36.4)	26	(25.9)	17	(19.4)
食道カンジダ症	1	(1.0)	0		0	
口腔カンジダ症	0		0		1	(1.1)
口腔ヘルペス	6	(5.7)	1	(1.0)	1	(1.1)
外耳炎	1	(1.0)	0		0	
中耳炎	2	(1.9)	1	(1.0)	0	
爪囲炎	1	(1.0)	1	(1.0)	0	
歯周炎	0		0		0	
直腸周囲膿瘍	0		0		1	(1.1)
咽頭炎	3	(2.9)	4	(4.0)	0	
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0		0		4	(4.6)
肺炎	3	(2.9)	0		3	(3.4)
細菌性肺炎	0		1	(1.0)	1	(1.1)
腎盂腎炎	0		1	(1.0)	0	
急性腎盂腎炎	0		1	(1.0)	0	
鼻炎	0		0		0	
副鼻腔炎	3	(2.9)	0		2	(2.3)
皮膚細菌感染	0		1	(1.0)	0	
足部白癬	0		1	(1.0)	2	(2.3)
癜風	0		0		1	(1.1)
扁桃炎	1	(1.0)	0		2	(2.3)
上気道感染	1	(1.0)	2	(2.0)	2	(2.3)

	ABT-494 7.5 MG QD (N=65) (PYS=104.4) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 15 MG QD (N=64) (PYS=100.4) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 30 MG QD (N=66) (PYS=87.8) EVENTS	(E/100PY)
SYSTEM ORGAN CLASS **MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM**						
尿路感染	1	(1.0)	0		1	(1.1)
ウイルス感染	0		0		1	(1.1)
ウイルス性上気道感染	0		1	(1.0)	0	
外陰部腟カンジダ症	0		1	(1.0)	0	
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	89	(85.2)	77	(76.7)	64	(72.9)
傷害、中毒および処置合併症						
熱傷	0		1	(1.0)	0	
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	0		1	(1.0)	0	
臨床検査						
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	(2.9)	3	(3.0)	4	(4.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(2.9)	2	(2.0)	2	(2.3)
アスペルギルス検査陽性	0		1	(1.0)	0	
血中 B－D－グルカン増加	0		1	(1.0)	0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(1.0)	5	(5.0)	7	(8.0)
血中クレアチニン増加	0		0		1	(1.1)
血中トリグリセリド増加	1	(1.0)	0		0	
B 型肝炎 DNA 増加	0		1	(1.0)	0	
高比重リポ蛋白増加	1	(1.0)	0		0	
肝機能検査値上昇	2	(1.9)	5	(5.0)	1	(1.1)
リンパ球数減少	2	(1.9)	2	(2.0)	4	(4.6)
好中球数減少	1	(1.0)	0		0	
フィラデルフィア染色体陽性	0		1	(1.0)	0	
体重増加	0		1	(1.0)	1	(1.1)
白血球数減少	0		0		2	(2.3)
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	14	(13.4)	22	(21.9)	22	(25.1)
代謝および栄養障害						
糖尿病	1	(1.0)	0		0	
脂質異常症	3	(2.9)	1	(1.0)	0	
高コレステロール血症	1	(1.0)	1	(1.0)	1	(1.1)
高脂血症	1	(1.0)	1	(1.0)	1	(1.1)
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	6	(5.7)	3	(3.0)	2	(2.3)
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	0		1	(1.0)	0	
出血性関節症	0		1	(1.0)	0	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 7.5 MG QD (N=65) (PYS=104.4) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 15 MG QD (N=64) (PYS=100.4) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 30 MG QD (N=66) (PYS=87.8) EVENTS	(E/100PY)
椎間板障害	1	(1.0)	0		0	
筋痙縮	0		0		1	(1.1)
筋骨格痛	1	(1.0)	0		0	
筋骨格硬直	0		1	(1.0)	0	
骨粗鬆症	0		1	(1.0)	0	
関節リウマチ	1	(1.0)	0		0	
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	3	(2.9)	4	(4.0)	1	(1.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
急性リンパ性白血病	0		1	(1.0)	0	
胃の良性新生物	1	(1.0)	0		0	
ホジキン病	0		0		1	(1.1)
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	1	(1.0)	1	(1.0)	1	(1.1)
神経系障害						
脳梗塞	1	(1.0)	0		0	
浮動性めまい	0		1	(1.0)	0	
脳症	0		0		1	(1.1)
頭痛	0		2	(2.0)	2	(2.3)
感覚鈍麻	0		1	(1.0)	1	(1.1)
ヘルペス後神経痛	0		0		2	(2.3)
坐骨神経痛	0		1	(1.0)	0	
感覚障害	1	(1.0)	0		0	
一過性脳虚血発作	1	(1.0)	0		0	
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	3	(2.9)	5	(5.0)	6	(6.8)
生殖系および乳房障害						
子宮頚部上皮異形成	1	(1.0)	0		0	
陰部そう痒症	0		1	(1.0)	0	
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	1	(1.0)	1	(1.0)	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
喘息	2	(1.9)	0		0	
咳嗽	1	(1.0)	0		0	
間質性肺疾患	0		0		2	(2.3)
気胸	0		0		1	(1.1)
呼吸不全	0		0		1	(1.1)

	ABT-494 7.5 MG QD (N=65) (PYS=104.4) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 15 MG QD (N=64) (PYS=100.4) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 30 MG QD (N=66) (PYS=87.8) EVENTS	(E/100PY)
SYSTEM ORGAN CLASS **MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM**						
鼻漏	1	(1.0)	0		0	
上気道の炎症	0		1	(1.0)	3	(3.4)
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	4	(3.8)	1	(1.0)	7	(8.0)
皮膚および皮下組織障害						
ざ瘡	0		0		1	(1.1)
皮膚嚢腫	0		1	(1.0)	0	
皮膚乾燥	0		1	(1.0)	0	
湿疹	0		1	(1.0)	1	(1.1)
紅斑	2	(1.9)	1	(1.0)	0	
爪破損	0		0		1	(1.1)
発疹	1	(1.0)	1	(1.0)	2	(2.3)
皮膚潰瘍	0		2	(2.0)	0	
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	3	(2.9)	7	(7.0)	5	(5.7)
血管障害						
高血圧	1	(1.0)	1	(1.0)	1	(1.1)
静脈炎	0		1	(1.0)	0	
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	1	(1.0)	2	(2.0)	1	(1.1)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT(TEAE) IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG AND NO MORE THAN 30 DAYS OF THE DRUG AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG.
E/100PY = EVENTS PER 100 PATIENT-YEARS.

Program Source Code: /yokoymx/SDA/ABT-494/RA/CSR/M14-663/S/14.3/PCMS_RUN/m14663aepy_pt.sas

相互参照：M14-663 試験 CSR W60 Table 14.3__2.2.5

重篤な有害事象の叙述

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 mg QD	6[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
DEGENERATIVE DISC DISEASE	[redacted]20[redacted]
EMPHYSEMA/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: EMPHYSEMA	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: CATARACT	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: MACULAR DEGENERATION	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CERVICAL SPINE POLYRADICULOPATHY	[redacted]20[redacted]
COMMON COLD	[redacted]20[redacted]
LATENT TUBERCULOSIS	[redacted]20[redacted]
LUMBAR SPINAL STENOSIS	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)

Study Drug Administration

ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 81	81

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	8 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	82
ZESTAK	UN OTHER	PRN	-148	88
KETOPROFEN	120 MG	PRN	-70	88
MELOXICAM	10 MG	QD	-69	88
METHYLPREDNISOLONE	2 MG	QD	-56	87
ISONIAZID	100 MG	TID	-21	87
ETIZOLAM	0.5 MG	QD	-21	ONGOING
AMLODIPINE	2.5 MG	QD	54	ONGOING
ALFACALCIDOL	0.5 UG	QD	74	ONGOING
GARENOXACIN	400 MG	QD	82	86
PA	1 G	TID	82	86
PARACETAMOL	300 MG	TID	82	86
AMINO ACIDS NOS W/ELECTROLYTES NOS/GLUCOSE/TH	500 ML	PRN	88	106
CEFTRIAXONE	2 G	PRN	88	106
SENNOSIDE A+B	24 MG	PRN	88	106
SODIUM CHLORIDE	1 OTHER	PRN	88	106
BACTRIM	3 OTHER	TID	88	108
ISONIAZID	300 MG	QD	88	116
LANSOPRAZOLE	15 MG	QD	88	116
PYRIDOXAL	10 MG	QD	88	116
PREDNISOLONE	40 MG	BID	88	92

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	PNEUMOCYSTIS PNEUMONIA
Preferred term	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 88 (8 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Age at AE Onset	6[redacted]

AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），肺気腫及び潜伏結核であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者はニューモシスチス・イロベチイ肺炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 88 日目（最終投与後 8 日目），被験者は発熱及び疲労を発現した。被験者は先行して 2 回の鼻咽頭炎（いずれも非重篤）を発現しており，鼻咽頭炎のため治験薬の投与は中断されていた（中断前の最終投与日は投与 81 日目）。白血球数は 15.5 × 10^3/mcL（基準範囲：3.5～8.5 × 10^3/mcL），β-D-グルカンは 290.6 pg/mL（基準範囲：< 11 pg/mL）であった。本事象発現前後の他の関連する臨床検査値を下表に示す。胸部コンピュータ断層撮影検査で両上肺野にすりガラス陰影，胸水及び縦隔リンパ節腫脹の所見が認められた。過形成結節は認められなかった。喀痰のニューモシスチス・カリニ遺伝学的検査は陽性であった。喀痰のポリメラーゼ連鎖反応検査は結核菌が陰性，喀痰検査はマイコバクテリウム・アビウム及びマイコバクテリウム・イントラセルラレが陰性であった。被験者はニューモシスチス・イロベチイ肺炎と診断され，入院した。本事象発現時の関節リウマチ治療薬は，メチルプレドニゾロン，メトトレキサート（以下「MTX」）及びメロキシカムであった。本事象のため，基礎治療の MTX は中断された（中断前の最終投与日は投与 82 日目）。治療として酸素療法が行われ，Bactrim，プレドニゾロン及びセフトリアキソンが投与された。本事象のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 81 日目）。投与 110 日目（最終投与後 30 日目），被験者は退院した。試験終了時点で，本事象は未消失であり，追跡期間後に消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，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」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^3/uL	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3/uL
Day 1	1.34	9.50
Day 82	0.62	16.76
Day 117	2.05	3.66

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
肺炎	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 mg QD	6[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
PNEUMONIA	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
EXTERNAL HAEMORRHOIDS	[redacted]20[redacted]
INTERNAL HAEMORRHOIDS	[redacted]20[redacted]
LARGE INTESTINE POLYP	[redacted]20[redacted]
OESOPHAGEAL HIATAL HERNIA	[redacted]20[redacted]
URINARY OCCULT BLOOD POSITIVE	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 82	82
ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 83	[redacted]20[redacted] / 105	23

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	100
FAMOTIDINE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	105
METHOTREXATE	2 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	105
MELOXICAM	10 MG	QD	-346	105
PREDNISOLONE	5 MG	QD	-219	105
ALFACALCIDOL	1 UG	QD	83	105
SOLITA-T1	200 ML	PRN	106	106
UNACID	3 G	BID	106	128

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	ACUTE PNEUMONIA
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 106 (2 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 2)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	128
Duration of AE	23 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び肺炎であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は肺炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 106 日目，被験者は発熱（38.9°C）を発現した。咳嗽及び痰の症状はなかった。胸部 X 線検査で右下肺野の透過性低下が認められた。被験者は急性肺炎と診断され，入院した。医療

機関の臨床検査では，白血球数が 9.390 × 10^3/mcL（基準範囲：5.0～8.5 × 10^3/mcL）であった。本事象発現前後の他の関連する臨床検査値を下表に示す。本事象発現時の関節リウマチ治療薬は，プレドニゾロン，メトトレキサート及びメロキシカムであった。本事象のため，併用治療の疾患修飾性抗リウマチ薬及びプレドニゾロンの投与は中断された（中断前の最終投与日は投与 105 日目）。治療薬として Unacid，クラリスロマイシン，カルボシステイン及び輸液（静脈内）が投与された。投与 116 日目，被験者は退院した。投与 128 日目，本事象は消失したと判断された。本事象のため，治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 105 日目）。

治験責任医師及び治験依頼者は，肺炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	**Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^3/uL**	**Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3/uL**
Day 1	1.44	5.25
Day 106	1.04	6.82
Day 118	1.80	2.87

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
呼吸不全	X	X	X	X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 mg QD	6[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
CHOLELITHIASIS: GALLSTONES	[redacted]19[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: LEFT EYE RETINAL BREAKS	19[redacted]
LIVER DISEASE (EXCLUDING HEPATITIS): LIVER DISEASE	19[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ALLERGIC RHINITIS	19[redacted]
BLOODY URINE	[redacted]20[redacted]
CHRONIC LOW BACK PAIN	[redacted]20[redacted]
GANGLION OF THE RIGHT HAND	[redacted]20[redacted]
LUMBAR SPONDYLOSIS	[redacted]20[redacted]
PERFORATED APPENDICITIS	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: ARTHRODESIS(RIGHT ANKLE)	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: POST MENISCECTOMY OF RIGHT KNEE	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: TOTAL KNEE ARTHROPLASTY(LEFT KNEE)	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,2 - 4)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)

ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 384	300

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
XALACOM	1 OTHER	QD	Y: 19[redacted]	384
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	367
CELECOXIB	200 MG	BID	Y: 20[redacted]	384
LOXOPROFEN	50 MG	PRN	Y: 20[redacted]	384
ALENDRONIC ACID	35 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	384
TROXIPIDE	100 MG	BID	29	384
METHOTREXATE	12 MG	EVERY WEEK	350	379
FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	374	381

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, DEATH, EVENT OF INTEREST*

Event Description	RESPIRATORY FAILURE
Preferred term	呼吸不全
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 384 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 2)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	384
Duration of AE	1 DAYS
Severity	LIFE THREATENING
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	DEATH OF SUBJECT

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は呼吸不全を発現し，死亡した。

Clinical Course of Event 1:

被験者は，気胸による呼吸不全を発現した。また，股関節痛を伴う関節リウマチ増悪（非重篤，未消失）を併発していた。投与 384 日目の夜，被験者は入浴中に死亡しているのを発見された。剖検は行われなかった。死亡時画像診断としてコンピュータ断層撮影が行われ，直接の死因は呼吸不全であると診断された。本事象発現時の関節リウマチ治療薬は，メトトレキサート，セレコキシブ及びロキソプロフェンであった。その他の情報は提供されなかった。

治験責任医師は，呼吸不全は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，気胸を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
急性腎盂腎炎	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 mg QD	6[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: ALLERGIC RASH	[redacted]20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	[redacted]20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ALLERGY TO CHEMICALS	19[redacted]
OA HIP	20[redacted]
THYROIDITIS CHRONIC	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P40Y 0.5 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 15 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
LEVOTHYROXINE	100 UG	QD	Y: 20[redacted]	474
LOXOPROFEN	50 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
ALENDRONIC ACID	35 MG	EVERY WEEK	-298	ONGOING
RABEPRAZOLE	10 MG	QD	-298	ONGOING
IGURATIMOD	25 MG	BID	-284	420
PREDNISOLONE	3 MG	QD	-192	253

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	ACUTE PYELONEPHRITIS
Preferred term	急性腎盂腎炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 155
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	211
Duration of AE	57 DAYS
Severity	LIFE THREATENING
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は急性腎盂腎炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 155 日目，被験者は雨の中で長時間の屋外活動をした後，夕方に疲労を感じた。投与 156 日目，被験者の体温は 38°C を超えた。投与 163 日目，左腎臓のあたりに叩打痛が認められた。白血球数は 89.6 × 10^2/mcL（基準範囲：30.4～85.4 × 10^2/mcL），赤血球沈降速度は 63 mm/h（基準範囲：3～15 mm/h）であり，尿検査では白血球が 1+であった。クレアチニンは正常範囲

内であった。尿培養検査の結果は大腸菌が陽性であった。本事象発現前後の他の関連する臨床検査値を下表に示す。被験者は発熱，左腰部の叩打痛及び食欲喪失を伴う急性腎盂腎炎と診断され，入院した。本事象発現時の関節リウマチ治療薬は，イグラチモド及びプレドニゾロンであった。治療薬としてセフォチアムが静脈内投与された。本事象のため治験薬の投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 163 日目），投与 169 日目に投与が再開された。再開時に本事象の再発は認められなかった。投与 169 日目，被験者は退院した。投与 211 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，急性腎盂腎炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	**Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^3/uL**	**Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3/uL**
Day 1	1.68	5.4
Day 141	1.31	4.56
Day 164	1.22	7.91
Day 253	1.5	4.04

Treatment Day	**Lymphocyte % Reference Range: 21.3 - 50.2%**	**Neutrophils % Reference Range: 38.3 - 71.1%**
Day 155	16.2	76.4

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
胆管狭窄	X			
胆管結石	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 mg QD	6[redacted]	MALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: IRON DEFICIENCY ANEMIA	
PANCREATITIS: CHRONIC PANCREATITIS	[redacted]20[redacted]
PNEUMONIA: INTERSTITIAL PNEUMONIA	
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DRY SKIN	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: CARPAL CANAL SYNDROME OF RIGHT HAND	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: EXTENSOR TENDON RUPTURE OF RIGHT FOURTH FINGER	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: EXTENSOR TENDON RUPTURE OF RIGHT THIRD FINGER	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: MEDIAL AND OUTER MENISCAL TEAR OF RIGHT KNEE	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RHEUMATIC SYNOVITIS OF LEFT HAND	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RHEUMATIC SYNOVITIS OF RIGHT KNEE	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,2 - 4)
CIGARETTES (BEFORE, P45Y 1 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84

ABT-494 15 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
CAMOSTAT	200 MG	TID	Y: 20[redacted]	564
ESOMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISOLONE	3 MG	QD	-119	505
LEFLUNOMIDE	20 MG	QD	-98	559
BACTRIM	1 OTHER	QD	-80	336
LOXOPROFEN	60 MG	BID	-28	558
SULFASALAZINE	500 MG	BID	-28	558
IRON	50 MG	QD	-28	559
PREDNISOLONE	5 MG	QD	-28	559
GENTAMICIN	UNKNOWN OTHER	PRN	192	337
BACTRIM	1 OTHER	QD	337	559
AMINO ACIDS NOS W/ELECTROLYTES NOS/GLUCOSE/TH	1000 ML	QD	346	346
SOLACET F	500 ML	QD	346	346
CEFMETAZOLE			346	347
ULINASTATIN			346	347

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	COMMON BILE DUCT STONES
Preferred term	胆管結石
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 323
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	366
Duration of AE	44 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	BILIARY STRICTURE WHICH SEEMED TO BE CAUSED BY CHRONOC PANCREATITIS

Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	COMMON BILE DUCT STENOSIS
Preferred term	胆管狭窄
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 346
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	CHRONIC PANCREATITIS
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）のアジア人男性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（19[redacted] 年～）及び慢性膵炎であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は胆管結石及び総胆管狭窄を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 246 日目，被験者はかかりつけ医による腹部超音波検査で胆石が疑われたことを治験責任医師に報告した。被験者に自覚症状はなかった。投与 323 日目，有害事象として総胆管結石が報告された。被験者に症状はなかった。肝機能検査に異常は認められなかった。投与 345 日目，被験者は入院し，投与 346 日目に内視鏡的逆行性胆道膵管撮影による結石除去術を受けた。術中に総胆管狭窄（非重篤）が確認され，内視鏡的逆行性胆道ドレナージチューブが留置された。投与 339 日目，胆管結石のため，治験薬の投与は中断された。投与 351 日目，被験者は退院した。投与 366 日目，胆管結石は消失したと判断され，治験薬の投与が再開された。

治験責任医師は，胆管結石は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，慢性膵炎に起因すると思われる胆管狭窄を挙げた。治験依頼者は，胆管結石は治験薬との因果

関係「関連なし」と判断し，他の病因として，被験者の年齢（7[redacted] 歳）及び民族性（アジア人）を典型的なリスク因子として挙げた。

Clinical Course of Event 2:

投与 558 日目，被験者は投与 346 日目に行われた内視鏡的逆行性胆道膵管撮影で確認された総胆管狭窄に対してステント置換を受けるため，入院した。投与 560 日目，被験者は内視鏡的逆行性胆道膵管撮影を受け，暫定的に留置された内視鏡的逆行性胆道ドレナージチューブ除去及び FLEXIMA™内視鏡的逆行性胆道ドレナージチューブの留置を受けた。投与 565 日目，被験者は合併症のない状態で退院した。投与 553～575 日目，治験薬の投与は中断された。胆管狭窄の再発は認められなかった。最終診察時点で，胆管狭窄は未消失と判断された。

治験責任医師は，総胆管狭窄は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，慢性膵炎を挙げた。治験依頼者は，総胆管狭窄は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，直近の内視鏡的逆行性胆道膵管撮影及び慢性膵炎の病歴を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
帯状疱疹				X
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	X			X
ヘルペス後神経痛				X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo/ABT-494 30 mg QD	4[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: IRON DEFICIENCY ANEMIA	20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
TUBERCULOSIS: LATENT UBERCULOSIS	

Other Medical History / Surgery*	Onset Date

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P27Y 0.75 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
CELECOXIB	200 MG	BID	-197	253
RABEPRAZOLE	10 MG	QD	-197	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	-160	247
METHOTREXATE	12 MG	EVERY WEEK	-112	253
LOXOPROFEN	100-200 MG	PRN	-42	ONGOING
ISONIAZID	300 MG	QD	-21	253
BACTRIM	0.5 OTHER	QD	277	ONGOING
PREDNISOLONE	5 MG	QD	284	353
PREDNISOLONE	2 MG	QD	290	337
PREDNISOLONE	1 MG	QD	338	353
VALACICLOVIR	1000 MG	TID	350	357
PREDNISOLONE	30 MG	QD	353	358
HYALURONIC ACID	1-2 OTHER	PRN	353	421
MECOBALAMIN	500 UG	TID	353	421
PREDNISOLONE	20 MG	QD	359	362
PREDNISOLONE	10 MG	QD	363	366
PREGABALIN	75 MG	QD	366	420

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	PNEUMOCYSTIS JIROVECII PNEUMONIA
Preferred term	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 245
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	276
Duration of AE	32 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 349
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	366
Duration of AE	18 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #3: EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER NEURALGIA
Preferred term	ヘルペス後神経痛
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 366
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，4[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，第 1 ピリオドにプラセボ群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。喫煙者（0.75 箱／日を 27 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），甲状腺機能低下症，鉄欠乏性貧血，高血圧，潜伏結核及び水痘であった。帯状疱疹の病歴，又は帯状疱疹ワクチンの接種歴はなかった。既存

の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者はニューモシスチス・イロベチイ肺炎，帯状疱疹及びヘルペス後神経痛を発現した。また，投与 256～289 日目に肝機能検査値上昇を併発した。

Clinical Course of Event 1:

投与 245 日目，被験者は倦怠感及び発熱（37.8°C）を発現した。投与 246 日目，被験者は第 36 週目の規定来院日に治験実施施設に来院した。被験者は当初，倦怠感，発熱及び軽微な咽喉発赤の症状を伴う急性気道炎と診断された。肺音は正常であった。急性気道炎のため，治験薬の投与は中断され，paracetamol が処方された。翌日，被験者の体温は 38～40°C の範囲であった。投与 251 日目，熱は下がったが，咳嗽を発現した。投与 252 日目，鼻汁及び労作性呼吸困難が発現した。投与 253 日目，被験者は咳嗽増悪及び労作性呼吸困難の悪化を訴えた。酸素飽和度は 83%であった。胸部コンピュータ断層撮影検査で両上肺野にすりガラス陰影及び浸潤陰影が認められ，胸部 X 線検査で両上肺野に浸潤陰影が認められた。関連する臨床検査値を下表に示す。喀痰のポリメラーゼ連鎖反応検査はニューモシスチス・カリニが陽性であった。血液培養検査，尿中の肺炎球菌の莢膜抗原及びレジオネラのリポ多糖体抗原は陰性であった。被験者はニューモシスチス・イロベチイ肺炎と診断され，入院した。ニューモシスチス・イロベチイ肺炎の発現時の関節リウマチ治療薬は，メトトレキサート，セレコキシブ及びロキソプロフェンであった。酸素療法及びメチルプレドニゾロン（静脈内）によるステロイドパルス療法が開始された。治療薬として Bactrim，ピペラシリン／タゾバクタム及びアトバコンが投与された。投与 256 日目，酸素療法及びステロイドパルス療法は中止された。投与 257 日目，プレドニゾロンの経口投与が開始された。投与 259 日目，被験者は軽度の咳嗽を除き，呼吸器状態が改善した。投与 266 日目，胸部 X 線検査で両上肺野に明らかな浸潤陰影は認められなかった。投与 270 日目，被験者は退院した。投与 276 日目，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎は消失したと判断され，治験薬の投与が再開された。再開時にニューモシスチス・イロベチイ肺炎の再発は認められなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は，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」と判断した。

Clinical Course of Event 2:

投与 349 日目，被験者は右側頚部の単一の皮膚分節に帯状疱疹を発現した。皮膚以外又は中枢神経への影響は認められなかった。病歴及び身体検査から帯状疱疹と確定診断された。治療薬としてバラシクロビルが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，ロキソプロフェン及びプレドニゾロンであった。投与 351～366 日目，帯状疱疹のため治験薬の投与は中断された。投与 366 日目，帯状疱疹は消失したと判断された。

治験責任医師は，帯状疱疹は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Clinical Course of Event 3:

投与 366 日目，被験者はヘルペス後神経痛を発現した。治療薬としてプレガバリンが投与された。ヘルペス後神経痛のため治験薬の投与が中断されることはなかった。最終診察時点で，ヘルペス後神経痛は未消失と判断された。

治験責任医師は，ヘルペス後神経痛は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	White Blood Cell Count Reference Range: 3500 - 9100/uL	Beta-D-glucan Reference Range: < 20 pg/mL
Day 253	13200	340
Day 262	18100	Not reported
Day 266	11200	64.9
Day 274	4500	46.1

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.91 - 4.28 × 10^3/uL	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3/uL
Day 1	1.31	3.92
Day 169	0.77	2.35
Day 253	1.77	9.15
Day 337	1.05	4.76

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
腱断裂	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 mg QD	4[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CERVIX DYSPLASIA	[redacted]20[redacted]
THE LEFT RING FINGER,LITTLE FINGER TENDON RUPTURE	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: CONIZATION	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: THE LEFT WRIST ARTHROPLASTY	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: THE LEFT RING FINGER,LITTLE FINGER TENDON GRAFT	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: THE LEFT WRIST SYNOVECTOMY	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 82	82
ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 83	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
SULFASALAZINE	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
IGURATIMOD	25 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
DICLOFENAC	25 MG	QD	-246	ONGOING
REBAMIPIDE	100 MG	QD	-30	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	THE RIGHT 4,5TH FINGER TENDON RUPTURE
Preferred term	腱断裂
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 38
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	140
Duration of AE	103 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	THE CAUSE OF THIS AE IS CONSIDERED TO BE ARTICULAR DESTRUCTION DUE TO RA BEFOR STUDY DRUG ADMINISTRATION.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，4[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び腱断裂であった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は腱断裂を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 38 日目，被験者は右第 4 指及び第 5 指の伸展困難を発現した。投与 44 日目，被験者は腱断裂と診断され，投与 46 日目に入院した。投与 47 日目，被験者は腱移植術及び手関節形成術を受けた。術後の経過は良好で，投与 54 日目に被験者は退院した。治療薬としてロキソプロフェンが投与された。本事象のため治験薬の投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 42 日

目），投与 50 日目に投与が再開された。再開時に本事象の再発は認められなかった。投与 140 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，腱断裂は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，既存の疾患を挙げた。関節リウマチは被験者にとって腱断裂のリスク因子であった。また，被験者は試験の組入れ前に手指の腱断裂の病歴があった。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
リンパ球数減少	X	X		X
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 mg QD	4[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
POLLINOSIS	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 89	5

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
EUGYNON	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CELECOXIB	200 MG	BID	Y: 20[redacted]	99

REBAMIPIDE	100 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	88
METHOTREXATE	16 MG	EVERY WEEK	-265	86

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	LYMPHOCYTE COUNT DECREASED
Preferred term	リンパ球数減少
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 85
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	99
Duration of AE	15 DAYS
Severity	LIFE THREATENING
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	PNEUMOCYSTIS PNEUMONIA
Preferred term	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 90 (2 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 2)
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，4[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び花粉症（19[redacted] 年～）であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者はリンパ球数減少及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎を発現した。

Clinical Course of Event 1 and 2:

投与 85 日目，被験者は規定来院日の血液学的検査でリンパ球数減少（0.49 × 10^3/uL［基準範囲：0.91～4.28 × 10^3/uL］）が認められた。関連する臨床検査値を下表に示す。被験者は発熱（37.5℃）を発現した。リンパ球数減少のため，治験薬の投与は中断された（中断前の最終投与日は投与 89 日目）。投与 90 日目，被験者は発熱及び頭痛を発現した。投与 92 日目，被験者は発熱（38.0℃）を発現した。投与 93 日目，バイタルサインは体温 38.8℃，心拍数 115 拍/分，血圧 119/75 mmHg であり，酸素飽和度は 97%であった。被験者は気管支周辺の疼痛を発現したが，咳嗽はなかった。また，軽度の咽頭発赤が認められた。被験者は気管支炎と診断され，治療薬としてガレノキサシンが投与された。被験者は微熱，気管支周辺の疼痛及び喀痰喀出困難の持続を訴えた。投与 99 日目，胸部 X 線検査で両下肺野に点状陰影を含む不均等な淡い陰影が認められた。胸部コンピュータ断層撮影検査で両肺下葉に不整なすりガラス陰影が認められた。被験者は間質性肺炎と診断され，治療薬としてプレドニゾロン及びレボフロキサシンが投与された。被験者は入院を拒否した。投与 100 日目，血液学的検査で β-D-グルカンは 83.5 pg/mL（スクリーニング時は陰性であった）であり，被験者はニューモシスチス肺炎と診断された。気管支肺胞洗浄検査及び喀痰検査は行われなかった。ニューモシスチス・イロベチイ肺炎の発現前後の関連する臨床検査値を下表に示す。リンパ球数減少及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎の発現時の関節リウマチ治療薬は，メトトレキサート及びセレコキシブであった。ニューモシスチス・イロベチイ肺炎のため，基礎治療の疾患修飾性抗リウマチ薬の投与は中断された（中断前の最終投与日は投与 86 日目）。ニューモシスチス肺炎の治療薬としてバクタ配合錠，アトバコン及びプレドニゾロンが投与された。リンパ球数減少及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 89 日目）。投与 99 日目，リンパ球数減少は消失したと判断された。試験終了時点で，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎は未消失と判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，リンパ球数減少は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

治験責任医師及び治験依頼者は，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」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.91 - 4.28 × 10^3/uL	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3/uL
Day 1	0.85	2.78
Day 57	1.28	2.28
Day 85	0.49	4.43
Day 99	2.31	3.53
Day 120	1.91	5.12

Treatment Day	Beta-D-glucan Reference Range: 0.00 - 10.90 pg/mL	KL-6 Reference Range: 0.00 - 499.00 U/mL
Day 99	83.5	474
Day 106	Not reported	808
Day 120	25.6	616

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
口腔カンジダ症				X
細菌性肺炎	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 mg QD	4[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
EYE DISEASE/DISORDER: DRYEYE	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: REFLUX ESOPHAGITIS	[redacted]20[redacted]
HEARING DISORDER: SUDDEN DEAFNESS	[redacted]20[redacted]
HYPOTHYROIDISM: HASHIMOTO'S THYROIDITIS	19[redacted]
OSTEOPOROSIS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DRYSKIN	20[redacted]
FRACTURE OF LEFT LITTLE TOE	20[redacted]
LEFT LIGAMENT RUPTURE	20[redacted]
POLLINOSIS	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 85	85

ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 86	[redacted]20[redacted] / 314	229

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
METHOTREXATE	8 MG	EVERY WEEK	-214	311
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	-214	312
LEVOTHYROXINE	75 UG	QD	-126	ONGOING
CELECOXIB	200 MG	BID	-79	289
NADIFLOXACIN	1 %	BID	29	ONGOING
IRON	50 MG	QD	86	ONGOING
ELDECALCITOL	0.75 UG	QD	142	ONGOING
CLINDAMYCIN	1 %	BID	227	314
BENZOYL PEROXIDE	2.5 %	QD	289	314
PYRIDOXAL	30 MG	BID	289	314
RIBOFLAVIN	20 MG	BID	289	314
TERBINAFINE	1 %	QD	289	314

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	ORAL CANDIDA
Preferred term	口腔カンジダ症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 52
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	78
Duration of AE	27 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	BACTERIAL PNEUMONIA

Preferred term	細菌性肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 298
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，4[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），皮膚乾燥，眼乾燥及び橋本病であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は口腔カンジダ症及び細菌性肺炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 52 日目，被験者は口腔カンジダ症を発現した。治療薬として，アムホテリシン B が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，セレコキシブ及びメトトレキサート（以下「MTX」）であった。口腔カンジダ症の発現前後の関連する臨床検査値を下表に示す。口腔カンジダ症のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 78 日目，口腔カンジダ症は消失したと判断された。

治験責任医師は，口腔カンジダ症は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^3/uL	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3/uL
Day 1	1.22	4.78
Day 58	0.75	1.65
Day 86	0.96	1.57

Clinical Course of Event 2:

投与 298 日目，被験者は湿性咳嗽を発現した。投与 320 日目，被験者は咳嗽増悪，呼吸困難及び喀痰増加を訴え，救急治療室を受診した。受診時，被験者は軽度の発熱及び両胸の喘鳴が認められた。胸部 X 線検査で左下肺野に浸潤陰影が認められ，胸部コンピュータ断層撮影検査で両側の肺炎が認められた。喀痰の一般細菌検査では，常在菌叢のカンジダ・アルビカンスが陽性であった。プロカルシトニンは 0.05 ng/mL（基準範囲：< 0.05 ng/mL）であり，血沈検査は 67 mm/hr（基準範囲：5～15 mm/hr）に亢進していた。細菌性肺炎の発現前後の他の関連する臨床検査値を下表に示す。被験者は細菌性肺炎と診断され，入院した。細菌性肺炎の発現時の関節リウマチ治療薬は，MTX 及びセレコキシブであった。細菌性肺炎の治療薬として，カルボシステイン，セフジトレン，チペピジン，ツロブテロール，gualenic acid，デキストロメトルファン，トラネキサム酸，コデイン，モンテルカスト，ジメモルファン，メキタジン，prunus serotine，ガレノキサシン，ベポタスチン，タゾバクタム，ロキソプロフェン，アンブロキソール，オロパタジン，アモキシシリン，clavulanic acid，輸液（静脈内）及びフルチカゾン（経鼻及び吸入）が投与された。細菌性肺炎のため，併用治療の疾患修飾性抗リウマチ薬の投与は中断された（中断前の最終投与日は投与 311 日目）。細菌性肺炎のため，治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 314 日目）。投与 329 日目，被験者は退院した。試験終了時点で，細菌性肺炎は未消失と判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，細菌性肺炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	**Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.91 - 4.28 × 10^3/uL**	**Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3/uL**
Day 1	1.22	4.78
Day 251	0.98	2.38
Day 342	2.59	3.70
Day 372	1.49	2.05

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
喉頭蓋嚢胞	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 mg QD	7[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
OSTEOPOROSIS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DYSLIPIDAEMIA	[redacted]20[redacted]
GASTRITIS ATROPHIC	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 83	83
ABT-494 15 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 84	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ATORVASTATIN	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

ELDECALCITOL	0.75 UG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ETODOLAC	200 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
SULFASALAZINE	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
ESOMEPRAZOLE	20 MG	QD	-28	ONGOING
SALICYLIC ACID	OTHER	QD	13	ONGOING
UREA	OTHER	BID	13	ONGOING
MENATETRENONE	15 MG	QD	29	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	EPIGLOTTIC CYST
Preferred term	喉頭蓋嚢胞
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 395
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	490
Duration of AE	96 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	WE CONSIDER THAT THE EPIGROTTIC CYST IS CONGENITAL ONE.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（19[redacted] 年～）であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は喉頭蓋嚢胞を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 395 日目，被験者は規定来院日の身体検査で喉頭蓋嚢胞が認められた。被験者に症状はなかったが，本人の希望により嚢胞切除術が予定された。投与 489 日目，被験者は入院し，投与 490 日目に喉頭蓋嚢胞切除術を受けた。治療薬としてセファゾリン，paracetamol，レミフェンタニル及びアモキシシリンが投与された。投与 490 日目，本事象は消失したと判断された。投与 491 日目，被験者は退院した。本事象のため治験薬の投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 482 日目），投与 498 日目に投与が再開された。再開時に本事象の再発は認められなかった。

治験責任医師は，喉頭蓋嚢胞は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，被験者の既存の特異体質を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
頚椎骨折	X			
脊椎骨折	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo/ABT-494 7.5 mg QD	7[redacted]	MALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
CEREBRAL VASCULAR ACCIDENT	[redacted]20[redacted]
DIABETES MELLITUS	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
GASTROINTESTINAL: TYPHLITIS	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (BEFORE, P45Y 1 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 7.5 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
AMLODIPINE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	513
CANDESAR A	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	513
VILDAGLIPTIN	50 MG	BID	Y: 20[redacted]	541
ACETYLSALICYLIC ACID	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
GLIMEPIRIDE	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LANSOPRAZOLE	15 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ETODOLAC	200 MG	BID	-272	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	-272	ONGOING
REBAMIPIDE	100 MG	BID	-272	ONGOING
METHOTREXATE	4 MG	OTHER	87	508
EFINACONAZOLE	0.05 ML	QD	421	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	CERVICAL VERTEBRAL FRACTURE C2
Preferred term	頚椎骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 505
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	DOWNFALL
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	FRACTURED SPINOUS PROCESS
Preferred term	脊椎骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 505
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	

Duration of AE	
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	DOWNFALL
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted] 歳（登録時）のアジア人男性であり，第 1 ピリオドにプラセボ群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 7.5 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），高血圧，糖尿病及び脳血管発作（20[redacted] 年）であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は脊椎骨折及び頚椎骨折を発現した。

Clinical Course of Event 1 and 2:

投与 503 日目，被験者は雪道で転倒し，翌日に頚部痛及び胸痛を発現した。投与 505 日目，核磁気共鳴画像法検査で棘突起骨折及び第 2 頚椎骨折が認められた。同日，被験者は入院し，ネックカラーを用いた治療が開始された。投与 234 日目，コンピュータ断層撮影検査では骨の偏位は認められず，被験者は歩行訓練を開始した。投与 544 日目，被験者は退院した。脊椎骨折及び頚椎骨折のため治験薬の投与が中断されることはなかった。脊椎骨折及び頚椎骨折は未消失と判断された。

治験責任医師は，脊椎骨折は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，脊椎骨折は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，骨折のリスクを増加させる基礎疾患の関節リウマチを背景とした外傷性骨折を挙げた。

治験責任医師は，頚椎骨折は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，頚椎骨折は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，骨折を起こしやすい基礎疾患の関節リウマチを背景とした外傷性骨折であることを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
肝機能異常				X
帯状疱疹	X			X
ヘルペス後神経痛				X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo/ABT-494 30 mg QD	6[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	20[redacted]
LIVER DISEASE (EXCLUDING HEPATITIS): FATTY LIVER	[redacted]20[redacted]
LIVER DISEASE (EXCLUDING HEPATITIS): HEPATIC FUNCTION DISORDER	20[redacted]
MIGRAINE HEADACHE	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHICKEN POX	19[redacted]
POLLINOSIS	19[redacted]
SECONDARY SJOGREN'S SYNDROME	[redacted]20[redacted]
VERTEBROBASILAR INSUFFICIENCY	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (BEFORE, P6Y 0.5 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 83	83

ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 84	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
SULFASALAZINE	250 MG	BID	-349	473
ETODOLAC	200 MG	BID	-297	526
REBAMIPIDE	100 MG	BID	-297	ONGOING
KETOPROFEN	20 MG	PRN	-150	ONGOING
URSODEOXYCHOLIC ACID	100 MG	BID	-120	139
DICLOFENAC	50 MG	PRN	-36	361
AMLODIPINE	5 MG	QD	1	ONGOING
URSODEOXYCHOLIC ACID	300 MG	QD	140	540
LULICONAZOLE	APPLICATION MG	QD	474	503
SULFASALAZINE	250 MG	QD	474	526
VALACICLOVIR	1000 MG	TID	523	526
ACICLOVIR	500 MG	TID	526	533
HEPARIN	10 ML	TID	526	533
METOCLOPRAMIDE	5 MG	TID	526	ONGOING
ULTRACET	1 OTHER	TID	526	ONGOING
WHITE SOFT PARAFFIN	APPLICATION MG	QD	526	ONGOING
TRIAMCINOLONE	APPLICATION MG	QD	531	542
LIDOCAINE	2 ML	OTHER	533	533
NEW LECICARBON	2.6 G	OTHER	533	533
SENNOSIDE A+B	12 MG	OTHER	533	533
MAGNESIUM OXIDE	330 MG	BID	533	ONGOING
PREGABALIN	75 MG	BID	538	ONGOING

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	DEGRADATION OF HEPATIC FUNCTION DISORDER
Preferred term	肝機能異常
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 112
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
Severity	MILD

Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 518
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	542
Duration of AE	25 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #3: EVENT OF INTEREST*

Event Description	POST HERPETIC NEURALGIA
Preferred term	ヘルペス後神経痛
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 538
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，第 1 ピリオドにプラセボ群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。飲酒者（2 杯未満／日）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），肝機能障害（20[redacted] 年～，ウルソデオキシコール酸で治療中），高血圧（20[redacted] 年～），脂肪肝（20[redacted] 年～）及び水痘（19[redacted] 年）であった。帯状疱疹ワクチンの接種歴はなく，副腎皮質ステロイドは使用していなかった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は肝機能異常，帯状疱疹及びヘルペス後神経痛を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 112 日目，被験者は肝機能異常を発現した。被験者は試験期間を通して，基準値上限の 2 倍以下のアラニンアミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが認められた。被験者に肝機能異常に関連する症状はなく，既往歴の変化又は肝機能異常の発現に先行する新規のリスク因子はなかった。投与 140 日目，ウルソデオキシコール酸の用量は 100 mg（1 日 2 回）投与から 300 mg（1 日 1 回）投与に増量された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，sulfasalazine，エトドラク，ジクロフェナク及びケトプロフェンであった。肝機能異常のため治験薬の投与が中断されることはなかった。最終診察時点で，肝機能異常は未消失と判断された。

治験責任医師は，肝機能異常は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Alanine Aminotransferase Reference Range: 6 - 34 U/L	Aspartate Aminotransferase Reference Range: 9 - 34 U/L	Alkaline Phosphatase Reference Range: 35 - 123 U/L
Day 1	22	25	115
Day 112	38	37	155
Day 336	68	57	134
Day 504	74	61	164

Clinical Course of Event 2 and 3:

投与 518 日目，被験者は右胸痛を発現し，投与 520 日目に発疹を発現した。投与 523 日目，被験者は右側 T4 領域の単一の皮膚分節の帯状疱疹と診断された。皮膚以外又は中枢神経系への影響は認められなかった。投与 526 日目，被験者は疼痛，発熱及び食欲不振の症状を伴う帯状疱疹のため入院した。帯状疱疹の発現前後の関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，アシクロビル（静脈内），バラシクロビル（経口），トラマドール塩酸塩／アセトアミノフェ

ン及び白色ワセリン（外用）が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，エトドラク及び sulfasalazine であった。投与 538 日目，被験者はヘルペス後神経痛（非重篤）を発現した。治療薬としてメコバラミン及びプレガバリンが投与された。帯状疱疹のため治験薬の投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 523 日目），投与 543 日目に投与が再開された。投与 542 日目，被験者は退院し，帯状疱疹は消失したと判断された。ヘルペス後神経痛は未消失と判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，帯状疱疹は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，ヘルペス後神経痛は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	**Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^3/uL**	**Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3/uL**
Day 1	1.1	3.44
Day 504	0.75	1.44

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
サイトメガロウイルス感染				X
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo/ABT-494 30 mg QD	6[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
PEPTIC ULCER DISEASE: GASTRIC ULCER	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P32Y 0.15 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 137	53

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
CELECOXIB	200 MG	BID	-292	141

FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	-289	132
LANSOPRAZOLE	15 MG	QD	-117	141
METHOTREXATE	16 MG	EVERY WEEK	-116	130
LEVOFLOXACIN	500 MG	QD	137	141
DIPHENHYDRAMINE	4 OTHER	TID	141	144
PREDNISOLONE	40 MG	BID	141	145
LEVOFLOXACIN	500 MG	QD	141	148
GANCICLOVIR	240 MG	BID	144	152

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	PNEUMOSISTIS PNEUMONIA
Preferred term	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 134
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	CYTOMEGARO VIRUS INFECTION
Preferred term	サイトメガロウイルス感染
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 144 (8 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 2)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	152
Duration of AE	9 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY

Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，第 1 ピリオドにプラセボ群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。喫煙者（0.15 箱／日を 32 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者はニューモシスチス・イロベチイ肺炎及びサイトメガロウイルス感染を発現した。

Clinical Course of Event 1 and 2:

投与 134 日目，被験者はニューモシスチス・イロベチイ肺炎を発現した。投与 141 日目，被験者は発熱（38°C），呼吸困難，咳嗽及び動悸を発現した。酸素飽和度は 88%であった。β-D-グルカンは 83.9 pg/mL（基準範囲：0.00～11.0 pg/mL）であった。他の関連する臨床検査値を下表に示す。胸部コンピュータ断層撮影検査で両肺にすりガラス陰影が認められ，胸部 X 線検査でニューモシスチス肺炎の典型的な画像所見が認められた。喀痰のポリメラーゼ連鎖反応検査はニューモシスチス・カリニが陽性であった。ニューモシスチス・イロベチイ肺炎の発現時の関節リウマチ治療薬は，メトトレキサート及びセレコキシブであった。被験者は入院し，治療薬としてレボフロキサシン，ジフェンヒドラミン，プレドニゾロン，アトバコン及びペンタミジンが投与された。投与 144 日目，被験者はサイトメガロウイルス感染（非重篤）を発現し，治療薬としてガンシクロビルが投与された。サイトメガロウイルス感染のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 152 日目，サイトメガロウイルス感染は消失したと判断された。投与 171 日目，被験者は退院した。ニューモシスチス・イロベチイ肺炎のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 137 日目）。試験終了時点で，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎は未消失と判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，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」と判断した。

治験責任医師は，サイトメガロウイルス感染は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^3 /uL	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3/uL
Day 1	1.97	5.63
Day 141	2.57	13.79
Day 148	3.28	7.91
Day 171	4.91	3.42

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
大動脈瘤破裂	X		X	X
間質性肺疾患		X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 mg QD	6[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
HYPERLIPIDEMIA: HYPER CHOLESTEROLAEMIA	[redacted]20[redacted]
PEPTIC ULCER DISEASE: DUODENAL ULCER	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,MORE THAN 4)
CIGARETTES (BEFORE, P3Y 1 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 14	14

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
METHOTREXATE	8 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	15

ALDIOXA	100 MG	BID	-154	ONGOING
ETODOLAC	200 MG	BID	-137	ONGOING
EZETIMIBE	10 MG	QD	-111	ONGOING
FOLIC ACID	1.5 MG	QD	-56	15
PREDNISOLONE	5 MG	BID	30	ONGOING

EVENT #1: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	INTERSTITIAL PNEUMONIA
Preferred term	間質性肺疾患
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 12
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, DEATH, EVENT OF INTEREST*

Event Description	THORACOABDOMINAL ANEURYSM, RUPTURED
Preferred term	大動脈瘤破裂
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 144 (131 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	210
Duration of AE	67 DAYS
Severity	LIFE THREATENING
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	THERE IS A POSSIBILITY OF CAUSALITY BETWEEN THIS SAE AND THE STEROID MEDICATION. THE STEROID MEDICATION HAS BEEN DOSED FOR THE TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENT OF INTERSTITIAL PNEUMONIA.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO

SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, DEATH OF SUBJECT

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。元喫煙者（1 箱／日を 3 年間），元飲酒者（4 杯超／日）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び高コレステロール血症であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は間質性肺疾患及び大動脈瘤破裂を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 12 日目，被験者は間質性肺疾患（医師記載用語：間質性肺炎，非重篤）を発現した。治療薬として PA，レボフロキサシン，ミノサイクリン，カルボシステイン及びプレドニゾロンが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，メトトレキサート（以下「MTX」）及びエトドラクであった。間質性肺疾患のため MTX の投与は中断された。間質性肺疾患のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 14 日目）。試験終了時点で，間質性肺疾患は未消失と判断された。

治験責任医師は，間質性肺疾患は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Clinical Course of Event 2:

投与 14 日目，間質性肺疾患のため治験薬の投与は中止された。治験責任医師は 30 日追跡調査期間後の投与 144 日目（最終投与後 131 日目）に，胸痛及び背部痛を伴う大動脈瘤破裂のため入院したことを被験者より報告された。治験責任医師は，大動脈瘤破裂のリスク因子として高コレステロール血症を挙げた。投与 175 日目（最終投与後 162 日目），被験者は大動脈人工血管置換術を受けた。投与 209 日目（最終投与後 196 日目），被験者は真菌性敗血症によるショックを発現し，投与 210 日目（最終投与後 197 日目）に死亡した。

治験責任医師は，大動脈瘤破裂は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，大動脈瘤破裂は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，大動脈瘤破裂の発現 5 ヵ月前に治験薬の投与は中止していたため，時間的な関連性は考えにくいことを挙げた。また，ヤヌスキナーゼ阻害と血管障害との関連は認められていないことを挙げた。被験者は間質性肺炎に対して高用量の副腎皮質ステロイドを投与されており，ステロイドは血管系事象に関連することが知られている。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
間質性肺疾患	X	X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 mg QD	6[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
EYE DISEASE/DISORDER: ASTHENOPIA	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: CATARACT(LEFT)	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: DRY EYE	[redacted]20[redacted]
HEPATITIS: HEPATITIS B VIRUS	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
MENOPAUSE	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 56	56

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	5 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	59
PIRENOXINE	A FEW DROPS ML	QID	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	12 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	57
DIQUAFOSOL	A FEW DROPS ML	QID	Y: 20[redacted]	ONGOING
RISEDRONIC ACID	75 MG	OTHER	-349	53
PREDNISOLONE	2 MG	QD	-235	65
ETODOLAC	100 MG	PRN	-48	58
REBAMIPIDE	100 MG	PRN	-48	58
RABEPRAZOLE	10 MG	QD	2	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	INTERSTITIAL PNEUMONIA
Preferred term	間質性肺疾患
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 53
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	204
Duration of AE	152 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は間質性肺疾患を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 53 日目，被験者は発熱（40°C），咳嗽及び痰を発現した。投与 55 日目，これらの症状に対して抗生物質が処方された。投与 58 日目，被験者は発熱（39°C）を発現し，精査及び治療目的で入院した。本事象発現前後の関連する臨床検査値（治験実施施設）を下表に示す。胸部 X 線検査で両下肺野に網状陰影が認められた。胸部コンピュータ断層撮影検査でも綿花状陰影及び気管支拡張症が認められた。被験者は間質性肺炎と診断された。気管支鏡検査は行われず，報告された間質性肺炎が確認できる気管支肺胞洗浄検査又は経気管支生検の確定診断データは入手できなかった。本事象発現時の関節リウマチ治療薬は，プレドニゾロン及びメトトレキサートであった。本事象のため，併用治療の疾患修飾性抗リウマチ薬及びプレドニゾロンの投与は中止された（最終投与日はそれぞれ投与 57 日目及び投与 65 日目）。治療薬としてメロペネムが静脈内投与された。投与 64 日目，画像検査（詳細不明）で両肺野に陰影の増強が認められ，被験者の呼吸状態は悪化した。メチルプレドニゾロンによるパルス療法が開始され，この他に治療薬としてプレドニゾロン，レボフロキサシン及び輸液（静脈内）が投与された。投与 86 日目，胸部コンピュータ断層撮影検査で改善が認められた。投与 94 日目，被験者は退院した。本事象のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 56 日目）。投与 204 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，間質性肺疾患は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	White Blood Cells Reference Range: 3500 - 9500/microL	Neutrophils (%) Reference Range: 41 - 73%	Lymphocytes (%) Reference Range: 20 - 50%
Day 58	9110	92.1	6.0
Day 64	13040	68.6	23.7
Day 79	19330	65.8	24.2
Day 86	17020	66.6	24.5

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
痔核	X			
帯状疱疹				X
鼻炎	X			X
突発性難聴	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 mg QD	3[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHRONIC RHINITIS	19[redacted]
CHRONIC THYROIDITIS	19[redacted]
CONSTIPATION	[redacted]20[redacted]
DRUG ERUPTION	[redacted]20[redacted]
ENDOMETRIOSIS	20[redacted]
POSTPARTUM DEPRESION	[redacted]20[redacted]
POSTPARTUM HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
PROLAPSED INTERNAL HEMORRHOIDS	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2)
CIGARETTES (BEFORE, P5Y 1 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 15 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
AMLODIPINE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
AZILSARTAN	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	50 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	8 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
GOREISAN	2.5 G	QD	-252	141
PAROXETINE	25 MG	QD	-163	140
ESZOPICLONE	3 MG	QD	-100	84
CLONAZEPAM	1 MG	QD	-100	ONGOING
CHLORPROMAZINE	25-50 MG	PRN	-44	119
VALPROIC ACID	200 MG	BID	13	252
CHLORPROMAZINE	10 MG	QD	57	84
CEFMETAZOLE	1 G	QD	111	111
DICLOFENAC	50 MG	PRN	111	115
PAROXETINE	12.5 MG	QD	141	455
RANITIDINE	150 MG	QD	141	666
ALPRAZOLAM	0.4 MG	QD	169	196
ANUSTAT	- OTHER	PRN	181	262
VALPROIC ACID	200 MG	QD	253	336
ANUSTAT	- OTHER	PRN	263	ONGOING
VALACICLOVIR	1000 MG	TID	293	300
PARACETAMOL	500 MG	PRN	294	295
GENTAMICIN	- OTHER	QD	297	303

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	CHRONIC RHINITIS
Preferred term	鼻炎

AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 111
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	386
Duration of AE	276 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	THERE ARE THE NO INTERACTION BETWEEN THE STUDY DRUG AND CHRONIC RHINITS WHO THE SUBJECT HAS BEEN SUFFERED FROM,BEFORE STARTING THE STUDY DRUG.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	PROLAPSED INTERNAL HAEMORRHOIDS
Preferred term	痔核
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 179
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	262
Duration of AE	84 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	SHE HAS BEEN SUFFERED FROM EH BEFOR TAKING THE SUTDY DRUG.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #3: EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 289
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	386
Duration of AE	98 DAYS

Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #4: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	SUDDEN DEAFNESS
Preferred term	突発性難聴
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 301
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	395
Duration of AE	95 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	THERE IS NO RELATIONSHIP TO THE IP BECAUSE IP HAD BEEN INTERRUPTED BEFORE THIS SAE OCCURRED.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，3[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），慢性鼻炎，脱出痔核，便秘，慢性甲状腺炎，産後うつ病及び分娩後高血圧であった。水痘の病歴，帯状疱疹ワクチンの接種歴及びステロイドの治療歴はなかった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は鼻炎，痔核，帯状疱疹及び突発性難聴を発現した。

Clinical Course of Event 1:

被験者は既存の慢性鼻炎（19[redacted] 年～）を有していた。被験者は鼻汁を訴えたが，状態は安定していた。投与 111 日目，被験者は耳鼻咽喉科に入院した。同日，症状の悪化はみられなかったが，被験者の希望による慢性鼻炎に対する待期的手術が行われた。投与 115 日目，被験者は退院した。治療薬としてセフメタゾール，ジクロフェナク，セフジトレン，デキストロメトル

ファン，トスフロキサシン及びカルボシステインが投与された。鼻炎のため治験薬の投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 110 日目），投与 115 日目に投与が再開された。再開時に鼻炎の再発は認められなかった。投与 386 日目，鼻炎は消失したと判断された。

治験責任医師は，鼻炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，鼻炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，被験者の既存の症状を挙げた。

Clinical Course of Event 2:

被験者は既存の脱出痔核（20[redacted] 年～）を有していた。投与 179 日目，被験者の希望による痔核手術を受けるため，被験者は肛門科に入院した。投与 180 日目，被験者は痔核手術を受け，手術は成功した。投与 184 日目，被験者は退院した。治療薬としてロキソプロフェン，酸化マグネシウム，ケイ酸アルミニウム／炭酸カルシウム／diasta，bifidobacterium lactis，トコフェロール，ジクロフェナク，benzocaine（外用），プロクトセディル（外用），カルバゾクロム（静脈内），セフォチアム（静脈内）及び輸液（静脈内）が投与された。痔核のため治験薬の投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 173 日目），投与 184 日目に投与が再開された。再開時に痔核の再発は認められなかった。投与 262 日目，痔核は消失したと判断された。

治験責任医師は，痔核は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，痔核は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，痔核の要因となる既存の便秘を挙げた。

Clinical Course of Event 3:

投与 289 日目，被験者は左側 T6 及び T7 領域の 2 ヵ所の皮膚分節に帯状疱疹（非重篤）を発現した。皮膚以外又は中枢神経系への影響は認められなかった。病歴及び身体検査から確定診断された。治療薬としてバラシクロビル，paracetamol 及びゲンタマイシンが投与された。帯状疱疹の発現前後の関連する臨床検査値を下表に示す。関連する併用関節リウマチ治療薬は，メトトレキサートであった。帯状疱疹のため治験薬の投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 294 日目），投与 313 日目に投与が再開された。再開時に帯状疱疹の再発は認められなかった。投与 386 日目，帯状疱疹は消失したと判断された。

治験責任医師は，帯状疱疹は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.91 - 4.28 × 10^3/uL	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3/uL
Day 1	1.52	3.04
Day 253	1.25	2.36
Day 337	1.76	4.32
Day 421	1.45	3.92

Clinical Course of Event 4:

被験者は突発性難聴を発現した。被験者は先行して胃腸炎（消失）を発現しており，帯状疱疹（未消失）を併発していた。投与 301 日目，被験者は右耳の耳閉感を発現した。投与 302 日目，被験者は突発性難聴と診断され，同日の夕方に浮動性めまい及び悪心を発現した。投与 304 日目，被験者は聴力図で確認された突発性難聴のため，耳鼻咽喉科に入院した。治療として高圧酸素療法，並びにベタメタゾン，メコバラミン，アデノシン，ベタメタゾン（静脈内），rabbit vaccinia extract（静脈内）及びアルプロスタジルが投与された。投与 313 日目，核磁気共鳴画像法検査が行われたが，突発性難聴に特有な所見は認められなかった。投与 294～313 日目，帯状疱疹（非重篤）のため治験薬の投与は中断されており，突発性難聴のため投与が中断されることはなかった。投与 395 日目，突発性難聴は消失したと判断された。

治験責任医師は，突発性難聴は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，突発性難聴は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，胃腸炎などの先行して発現したウイルス感染又は関節リウマチなどの自己免疫疾患が突発性難聴に関連して発現した可能性が高いことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
食道カンジダ症				X
肺炎	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo/ABT-494 30 mg QD	6[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
ASTHMA	[redacted]20[redacted]
EMPHYSEMA/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHRONIC GASTRITIS	[redacted]20[redacted]
COLONIC POLYP	[redacted]20[redacted]
CONSTIPATION	[redacted]20[redacted]
PERIODONTAL	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (ONGOING, P45Y 1 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84

ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 182	98

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
NIZATIDINE	75 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	6 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	183
ELDECALCITOL	0.75 UG	QD	Y: 20[redacted]	184
URSODEOXYCHOLIC ACID	100 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
SODIUM PICOSULFATE	7.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
AMLODIPINE	5 MG	QD	-326	ONGOING
PREDNISOLONE	5 MG	QD	-295	167
LOXOPROFEN	- OTHER	PRN	-295	ONGOING
MAGNESIUM OXIDE	1.2 G	TID	-218	ONGOING
PREGABALIN	50 MG	BID	-176	ONGOING
BREO ELLIPTA	1 OTHER	QD	-161	184
FOLIC ACID	50 MG	EVERY WEEK	-151	184
SULFASALAZINE	250 MG	QD	-151	184
LOXOPROFEN	- OTHER	PRN	-5	ONGOING
UMECLIDINIUM	1 OTHER	QD	49	184
AMPHOTERICIN B	1 ML	TID	136	154
SHOSAIKOTOKAKIKYOSEKKO	2.5 G	TID	143	153
MICONAZOLE	10 G	QD	151	154
CEFPODOXIME	100 MG	BID	151	157
GUALENIC ACID	- OTHER	QID	154	171
REBAMIPIDE	100 MG	TID	155	159
CLOBETASOL	- OTHER	PRN	155	161
TRANEXAMIC ACID	250 MG	TID	155	171
LEVOFLOXACIN	500 MG	QD	158	162
CEFACLOR	250 MG	TID	161	167
AMBROXOL	15 MG	TID	161	171
PREDNISOLONE	7.5 MG	QD	168	ONGOING

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	CANDIDAL OESOPHAGITIS
Preferred term	食道カンジダ症

AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 136
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	161
Duration of AE	26 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	BRONCHIAL PNEUMONIA
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 179
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，第 1 ピリオドにプラセボ群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。喫煙者（1 箱／日を 45 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），喘息及び肺気腫／慢性閉塞性肺疾患であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は食道カンジダ症及び肺炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 136 日目，被験者は食道カンジダ症を発現した。治療薬としてアムホテリシン B 及びミコナゾールが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，sulfasalazine，メトトレキサート，プレガバリン，ロキソプロフェン及びプレドニゾロンであった。食道カンジダ症のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 161 日目，食道カンジダ症は消失したと判断された。食道カンジダ症の発現前後の関連する臨床検査値を下表に示す。

治験責任医師は，食道カンジダ症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Clinical Course of Event 2:

投与 179 日目，被験者は全身の疲労及び倦怠感を訴えた。投与 181 日目，被験者は高熱及び悪寒を発現した。投与 184 日目，被験者は治験実施施設に規定外で来院し，症状の持続を訴えた。白血球数は 9030/mcL（基準範囲：3300～8600/mcL）であった。肺炎の発現前後の他の関連する臨床検査値を下表に示す。尿の抗原検査では，肺炎球菌及びレジオネラ菌は陰性であった。胸部コンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査で気管支肺炎の所見が認められた。被験者は気管支肺炎と診断され，入院した。治療薬として paracetamol，オーグメンチン配合錠，ガレノキサシン，カルボシステイン及び輸液（静脈内）が投与された。投与 190 日目，被験者は退院した。投与 211 日目，被験者に症状はなかったが，胸部 CT 検査では肺炎の所見が引き続き認められた。肺炎のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 182 日目）。試験終了時点で，肺炎は未消失と判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，肺炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^3/uL	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3/uL
Day 1	2.03	3.48
Day 136	1.11	3.87
Day 168	1.34	6.79
Day 226	1.79	4.24

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
下肢骨折	X			
橈骨骨折	X			
肩回旋筋腱板症候群	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 mg QD	7[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
OSTEOARTHRITIS: LEFT SUBLUXATION OF HIP OSETEOARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
SLEEP APNEA: INSOMNIA	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (ONGOING, P42Y 0.5 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 85	85
ABT-494 15 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 86	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	-179	424
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	QD	-169	ONGOING
METHOTREXATE	12 MG	EVERY WEEK	-118	421
ZOLPIDEM	5 MG	OTHER	8	ONGOING
ALFACALCIDOL	0.5 UG	QD	169	ONGOING
KETOPROFEN	40 MG	PRN	169	ONGOING
CELECOXIB	100 MG	BID	393	ONGOING
DICLOFENAC	50 MG	PRN	393	ONGOING
BROMHEXINE	4 MG	TID	421	428
DIMEMORFAN	10 MG	TID	421	428
PA	1 G	TID	421	428
GENTAMICIN	PROPER QUANTITY G	BID	422	437
GUAIAZULENE	PROPER QUANTITY G	BID	422	437
LECICARBON	1 OTHER	PRN	507	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	LEFT DISTAL RADIUS FRACTURE
Preferred term	橈骨骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 425
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	499
Duration of AE	75 DAYS
Severity	LIFE THREATENING
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	BECAUSE OF TOPPLED OVER
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	LEFT SUPRAPUBIC LOWER LIMB FRACTURE

Preferred term	下肢骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 426
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	499
Duration of AE	74 DAYS
Severity	LIFE THREATENING
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	BECAUSE OF BUTTOCKS WERE BRUISED
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #3: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	RIGHT ROTATOR CUFF TEAR
Preferred term	肩回旋筋腱板症候群
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 640
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	756
Duration of AE	117 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	BY RHEUMATISM
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び変形性関節症であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は，橈骨骨折，下肢骨折及び肩回旋筋腱板症候群を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 425 日目，被験者は自宅で転倒し，左手首を負傷した。被験者は，手首の疼痛及び腫脹を発現し，橈骨骨折と診断された。投与 426 日目，被験者は臀部の挫傷及び疼痛を発現し，下肢骨折と診断された。投与 427 日目，被験者は骨折（2 箇所）の治療のため，かかりつけ医に入院した。投与された治療薬は不明であった。投与 483 日目，被験者は退院した。治験責任医師は，橈骨骨折及び下肢骨折に関連するリスク因子として骨粗鬆症及びメドロールの使用を挙げた。投与 499 日目，橈骨骨折及び下肢骨折は消失したと判断された。橈骨骨折及び下肢骨折により，治験薬の投与が中断されることはなかった。

治験責任医師は，橈骨骨折は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，橈骨骨折は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，骨粗鬆症を有する被験者の転倒による損傷を挙げた。

治験責任医師は，下肢骨折は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，下肢骨折は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，既存の骨粗鬆症を有する被験者の転倒による左臀部及び臀部周辺の外傷を挙げた。

Clinical Course of Event 3:

投与 640 日目，被験者は右肩に疼痛を発現し，肩回旋筋腱板症候群のため入院した。投与 641 日目，リバース型肩関節形成術が行われた。治療薬として，paracetamol が静脈内投与され，輸血が行われた。投与 658 日目，被験者はリハビリテーションのため，転院した。投与 711 日目，被験者は退院した。投与 633～651 日目，治験薬の投与は中断された。肩回旋筋腱板症候群の再発は認められなかった。投与 756 日目，肩回旋筋腱板症候群は消失したと判断された。

治験責任医師は，右肩回旋筋腱板断裂は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，肩回旋筋腱板症候群は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，基礎疾患及び高齢を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
大腿骨骨折	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 7.5 mg QD	6[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
EYE DISEASE/DISORDER: RIGHT-BRANCH RETINAL VEIN OCCLUSION	[redacted]20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: HYPERCHOLESTEROLEMIA	
HYPERTENSION	
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
PNEUMONIA	
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]
TUBERCULOSIS	19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 7.5 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 7.5 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
KETOPROFEN	30 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
ROSUVASTATIN	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	364
METHYLPREDNISOLONE	2 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
IBANDRONIC ACID	1 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	337
ESOMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
AZELNIDIPINE W/OLMESARTAN MEDOXOMIL	1 OTHER	QD	-282	364
METHOTREXATE	8 MG	EVERY WEEK	-248	519
FOLIC ACID	1 MG	QD	-188	519
ISONIAZID	100 MG	TID	-24	ONGOING
PARACETAMOL	1000 MG	PRN	352	356

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	RIGHT SUPRACONDYLAR FRACTURE OF FEMUR, CLOSE
Preferred term	大腿骨骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 352
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	BECAUSE OF TOPPLED OVER.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，ウパダシチニブ 7.5 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（19[redacted] 年～）及び骨粗鬆症であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は大腿骨骨折を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 352 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は路上滑って転倒し，右膝を負傷した。被験者は負傷部位の疼痛を訴え，右閉鎖性大腿骨顆上骨折と診断された。被験者は外科的処置のため入院した。投与 355 日目，手術が行われた。手術後，手術箇所に問題は認められなかった。投与 365 日目，被験者はリハビリテーションを開始した。本事象のため，治験薬の投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 351 日目），投与 375 日目に投与が再開された。再開時に本事象の再発は認められなかった。投与 375 日目時点で，本事象は未消失と判断された。

治験責任医師は，大腿骨骨折は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，外傷による発現を挙げた。また，基礎疾患の関節リウマチ及び既存の骨粗鬆症も本事象の原因である可能性を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
蜂巣炎	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 mg QD	5[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]
SLEEP APNEA: INSOMNIA	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DERMATITIS ASTEATOIS	[redacted]20[redacted]
THROMBOPH LEBITIS	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: ARTHRODESIS	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT MIDDLE FINGER SYNOVECTOMY	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT MIDDLE FINGER SYNOVECTOMY	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (ONGOING, P20Y 0.75 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
BETAMETHASONE	0.25 MG	QD	Y: 20[redacted]	112
DEXCHLORPHENIRAMINE	2 MG	QD	Y: 20[redacted]	112
DICLOFENAC	25 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
DICLOFENAC	15 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
SULFASALAZINE	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	85
ESOMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 OTHER	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	81
HEPARINOID	APPLICATION OTHER	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
DIFLUCORTOLONE	APPLICATION OTHER	QD	-219	ONGOING
ZOLPIDEM	10 MG	QD	1	ONGOING
CEFCAPENE	100 MG	TID	55	63
GENTAMICIN	APPLICATION OTHER	QD	55	68
METHOTREXATE	2 MG	EVERY WEEK	60	81
SULFADIAZINE	APPLICATION OTHER	QD	69	100
PIP/TAZO	4.5 G	BID	85	85

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	CELLULITIS
Preferred term	蜂巣炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 85 (2 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（19[redacted] 年～），皮脂欠乏性皮膚炎及び血栓性静脈炎であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は，蜂巣炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 85 日目，被験者は蜂巣炎を発現した。被験者は，投与 34 日目より右脚に血栓性静脈炎を原因とする皮膚潰瘍（非重篤，未消失）を発現しており，皮膚科医より治療薬としてゲンタマイシン軟膏（外用）及びセフカペンピボキシル（経口）を投与されていたが，効果は認められなかった。被験者は右脚の潰瘍の紅斑及び腫脹を伴う蜂巣炎を発現した。被験者は歩行不能となり，入院した。膿の培養検査の結果，大腸菌及びストレプトコッカス・アンギノサス群が陽性であった。関連する臨床検査値を下表に示す。本事象発現時の関節リウマチ治療薬は，メトトレキサート，sulfadiazine，ベタメタゾン，d-クロルフェニラミン及びジクロフェナクであった。治療薬として，セファゾリン，タゾバクタム／ピペラシリン（静脈内），トラマドール，プレガバリン及び ultracet が投与された。投与 101 日目，被験者は退院した。本事象のため，治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 84 日目）。試験終了時点で，本事象は未消失と判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，蜂巣炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.91 - 4.28 × 10^3/uL	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3/uL
Day 1	1.37	2.86
Day 85	1.39	4.87
Day 113	1.94	3.65

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
帯状疱疹	X			X
ヘルペス後神経痛				X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 mg QD	5[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
EYE DISEASE/DISORDER: GLAUCOMA	20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
SJOGREN'S SYNDROME	[redacted]20[redacted]
VARICELLA	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 15 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	493
METHOTREXATE	4 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	491
KETOPROFEN	20 MG	QD	-349	ONGOING
HYALURONIC ACID	ADEQUATE DOSE OTHER	QID	-112	ONGOING
NIPRADOLOL	ADEQUATE DOSE OTHER	BID	-112	ONGOING
TAFLUPROST	ADEQUATE DOSE OTHER	QD	-112	ONGOING
ASPARTATE CALCIUM	200 MG	QD	1	ONGOING
CALCITRIOL	0.5 UG	QD	1	ONGOING
NIZATIDINE	75 MG	BID	1	ONGOING
REBAMIPIDE	100 MG	TID	1	ONGOING
DUYUNGSON	40 G	QD	330	ONGOING
POTASSIUM ASPARTATE	300 MG	QD	330	ONGOING
PREDNISOLONE	3 MG	QD	330	ONGOING
ACICLOVIR	250 MG	QD	490	490
HEPARIN	5 ML	QD	490	490
PARACETAMOL	400 MG	BID	490	490
HEPARIN	5 ML	BID	491	491
ACICLOVIR	250 MG	TID	491	496
PARACETAMOL	400 MG	QID	491	503
HEPARIN	5 ML	TID	492	495
HEPARIN	5 ML	BID	496	496
ACICLOVIR	250 MG	BID	497	497
HEPARIN	5 ML	QD	497	497
PARACETAMOL	400 MG	PRN	504	511
PREGABALIN	50 MG	QD	504	511
ULTRACET	1 OTHER	BID	504	511
PREGABALIN	50 MG	QD	512	525
PARACETAMOL	400 MG	BID	512	553
ULTRACET	1 OTHER	QD	512	553

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 487
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	512
Duration of AE	26 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	POST HERPES ZOSTER NEURALGIA
Preferred term	ヘルペス後神経痛
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 512
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び水痘（19[redacted] 年）であった。帯状疱疹の病歴又は帯状疱疹ワクチンの接種歴はなかった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は，帯状疱疹及びヘルペス後神経痛を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 487 日目，被験者は右胸部の不快感を発現した。投与 490 日目，被験者は右前胸部から右背部にかけて疼痛を伴う水疱性皮疹を発現した。被験者は，単一の皮膚分節の帯状疱疹と診断された。皮膚以外又は中枢神経系への影響は認められなかった。被験者は入院した。病歴，身体検査及び血清学的検査から確定診断された。水痘帯状疱疹ウイルスに対する免疫グロブリン G 及び M は，それぞれ 11.6（基準範囲：< 2）及び 0.26（基準範囲：< 0.8）であった。帯状疱疹の発現前後の他の関連する臨床検査値を下表に示す。帯状疱疹の発現時の関節リウマチ治療薬は，プレドニゾロン及びメトトレキサートであった。帯状疱疹のため，併用治療の疾患修飾性抗リウマチ薬の投与は中断された（中断前の最終投与日は投与 491 日目）。治療薬として，アシクロビル（静脈内），paracetamol，ultracet 及びプレガバリンが投与された。帯状疱疹のため，治験薬の投与は中断された（中断前の最終投与日は投与 489 日目）。投与 498 日目，被験者は退院した。投与 512 日目，帯状疱疹は消失したと判断され，治験薬の投与は再開された。再開時に帯状疱疹の再発は認められなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は，帯状疱疹は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Clinical Course of Event 2:

投与 512 日目，被験者はヘルペス後神経痛を発現した。治療薬として，paracetamol，プレガバリン及び ultracet が投与された。ヘルペス後神経痛のため治験薬の投与が中断されることはなかった。最終診察時点で，ヘルペス後神経痛は未消失と判断された。

治験責任医師は，ヘルペス後神経痛は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.91 - 4.28 × 10^3/uL	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3/uL
Day 1	0.66	3.95
Day 428	0.59	2.67
Day 498	1.61	3.30

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
虫垂炎	X			X
呼吸困難	X			
筋力低下	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo/ABT-494 7.5 mg QD	2[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
SLEEP APNEA: INSOMNIA	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
APPENDICITIS	[redacted]20[redacted]
APPENDICITIS	[redacted]20[redacted]
DYSMENORRHEA	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 7.5 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
LOXOPROFEN	60 MG	PRN	Y: 20[redacted]	129
REBAMIPIDE	100 MG	PRN	Y: 20[redacted]	129
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	-154	697
ETHYL LOFLAZEPATE	2 MG	QD	-154	743
PREDNISOLONE	3 MG	QD	-42	743
METHOTREXATE	4 MG	OTHER	-21	168
METHOTREXATE	2 MG	EVERY WEEK	-21	168
LOXOPROFEN	60 MG	PRN	-8	ONGOING
REBAMIPIDE	100 MG	PRN	-8	ONGOING
LACTEC	500 ML	QD	104	105
LOXOPROFEN	60 MG	PRN	130	ONGOING
REBAMIPIDE	100 MG	PRN	130	ONGOING
DIQUAFOSOL	ADEQUATE DOSE OTHER	PRN	253	ONGOING
BROTIZOLAM	25 MG	PRN	617	ONGOING
METHOTREXATE	4 MG	OTHER	708	743
METHOTREXATE	2 MG	EVERY WEEK	709	737
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	711	739
HYOSCINE	1 ML	QD	744	744
HYOSCINE	1 ML	OTHER	744	744
IOHEXOL	100 ML	OTHER	744	744
LACTEC	500 ML	QD	744	744
MAGNESIUM CITRATE	1800 ML	OTHER	744	744
MIDAZOLAM	3 MG	OTHER	744	744
PARACETAMOL	400 MG	QD	744	744
ACMAIN	500 ML	QD	744	746
CEFMETAZOLE	1 G	BID	744	746
VITAMEDIN	1 OTHER	QD	744	746
CARBOHYDRATES NOS W/POTASSIUM CHLORIDE/SODIUM	500 ML	BID	744	747
PREDNISOLONE	10 MG	QD	744	747

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	WEAKNESS OF LIMBS, SHORTNESS OF BREATH

Preferred term	呼吸困難; 筋力低下
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 104
Age at AE Onset	2[redacted]
AE Stopped Rx Day	107
Duration of AE	4 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	MENTAL STRESS
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	APPENDICITIS
Preferred term	虫垂炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 744
Age at AE Onset	2[redacted]
AE Stopped Rx Day	755
Duration of AE	12 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，2[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，第 1 ピリオドにプラセボ群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 7.5 mg 群にランダム化された。軽量飲酒者であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），虫垂炎（20[redacted] 年及び 20[redacted] 年），不眠症及び月経困難症であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は，筋力低下，呼吸困難及び虫垂炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 104 日目，被験者は四肢脱力及び息切れを発現した。病院到着時，症状はほとんど消失していたが，診察のため入院した。脳のコンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査及び胸部 X 線検査では異常所見は認められず，臨床検査値（グルコース，ミネラル及び甲状腺機能）及びガス解析でも問題は認められなかった。治療薬として，輸液（静脈内）が投与された。投与 105 日目，筋電図検査の結果では筋原性疾患及び病理学的意義は不明確であった。被験者は，症状の発現前，仕事上のトラブルがあったことを報告した。筋力低下及び呼吸困難のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 107 日目，症状は消失し，被験者は退院した。

治験責任医師は，筋力低下及び呼吸困難は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，筋力低下及び呼吸困難は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，精神的ストレス（生理学的診断なし）を挙げた。

Clinical Course of Event 2:

投与 744 日目，被験者は早朝に右下腹部及び臍周囲部の疼痛，並びに悪心を発現した。同日，被験者は救急治療室を受診した。右下腹部に反跳痛及び両側肋骨脊柱角に軽度の圧痛が認められた。その他の症状として，嘔吐，下痢及び発熱が認められた。投与 744 日目，腹部 CT 検査の結果，虫垂の軽度な腫脹及び虫垂内の糞石が認められた。結腸内視鏡検査では異常所見は認められなかった。被験者は虫垂炎と診断され，入院した。治療薬として，ブチルスコポラミン臭化物，セフメタゾールナトリウム，ビタミン B 複合体，paracetamol，セフカペンピボキシル塩酸塩水和物及び輸液（静脈内）が投与された。投与 748 日目，症状は改善し，被験者は退院した。虫垂炎のため，治験薬の投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 743 日目），投与 755 日目に投与は再開された。再開時に再発は認められなかった。投与 755 日目，虫垂炎は消失したと判断された。

治験責任医師は，虫垂炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，虫垂炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，20[redacted] 年及び 20[redacted] 年の既存の虫垂炎を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
関節痛	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 mg QD	6[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
EYE DISEASE/DISORDER: DRY EYE	19[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: HYPERCHOLESTEROLAEMIA	20[redacted]
HYPERTENSION: WHITE COAT HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: RAPIDLY DESTRUCTIVE COXARTHROSIS OF RIGHT HIP	[redacted]20[redacted]
OSTEOPOROSIS: RIGHT SHOULDER CALCIFIC TENDINITIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
INGROWN NAIL OF BOTH FEET THUMB	20[redacted]
LEFT SHOULDER TENDON RUPTURE	[redacted]20[redacted]
LUMBAR SPONDYLOLISTHESIS	[redacted]20[redacted]
MENISCUS INJURY OF RIGHT KNEE	[redacted]19[redacted]
PRURIGO	[redacted]20[redacted]
GASTROINTESTINAL: LARGE INTESTINAL POLYPECTOMY	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: JOINT PROSTHESIS REPLACEMENT OF RIGHT HIP	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LIGAMENTOPLASTY OF LEFT THUMB CM JOINT	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LIGAMENTOPLASTY OF RIGHT THUMB CM JOINT	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 15 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
DIFLUCORTOLONE	APPROPRIATE DOSES OTHER	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
OLOPATADINE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
HEPARINOID	APPROPRIATE DOSES OTHER	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
NADIFLOXACIN	APPROPRIATE DOSES OTHER	BID	-232	ONGOING
ROSUVASTATIN	2.5 MG	QD	-220	ONGOING
DIQUAFOSOL	APPROPRIATE DOSES OTHER	PRN	-202	ONGOING
REBAMIPIDE	APPROPRIATE DOSES OTHER	BID	-141	ONGOING
CELECOXIB	100 MG	BID	-140	ONGOING
PREDNISOLONE	5 MG	QD	-140	ONGOING
KETOPROFEN	80 MG	PRN	-105	ONGOING
ESOMEPRAZOLE	20 MG	QD	-42	ONGOING
METHOTREXATE	10 MG	EVERY WEEK	184	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	186	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	PAIN OF LEFT HIP JOINT
Preferred term	関節痛
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 429
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	519
Duration of AE	91 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY

Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	DUE TO COXARTHROSIS.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳のアジア人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），白衣性高血圧，高コレステロール血症，並びに右臀部の急速破壊型股関節症及び人工関節置換術（20[redacted] 年）であった。被験者は関節痛を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 429 日目，被験者は左股関節の疼痛を発現した。投与 496 日目，被験者は入院し，投与 497 日目に人工股関節置換術を受けた。投与 518 日目，被験者は退院した。本事象のため，治験薬の投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 489 日目），投与 519 日目に投与が再開された。再開時に再発は認められなかった。投与 519 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，脊椎骨折は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，関節痛は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，基礎疾患の関節リウマチを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
帯状疱疹	X	X		X
リンパ球減少症				X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 7.5 mg QD	2[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: IRON DEFICIENCY ANEMIA	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: DRY EYE	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHICKEN POX	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 7.5 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 86	86
ABT-494 7.5 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 87	[redacted]20[redacted] / 142	56

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day

FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
KETOPROFEN	40 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	12 MG	EVERY WEEK	-154	141
LOXOPROFEN	60 MG	TID	-28	ONGOING
REBAMIPIDE	100 MG	TID	-28	ONGOING
VALACICLOVIR	1500 MG	TID	143	145

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 140
Age at AE Onset	2[redacted]
AE Stopped Rx Day	168
Duration of AE	29 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	LYMPHOPENIA
Preferred term	リンパ球減少症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 143 (2 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 2)
Age at AE Onset	2[redacted]
AE Stopped Rx Day	156
Duration of AE	14 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO

SAE Criteria NONE

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，2[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，ウパダシチニブ 7.5 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び水痘であった。帯状疱疹の病歴，帯状疱疹ワクチンの接種歴，又は副腎皮質ステロイドの治療歴はなかった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は帯状疱疹及びリンパ球減少症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 140 日目，被験者は頭痛を発現し，翌日に頭部の右側に発疹が認められた。投与 143 日目，発疹は水疱を伴い，頭部の右側から前頭部に広がり，被験者は疼痛による苦痛を認めた。また，頚部リンパ節の腫脹が認められた。被験者は，単一の皮膚分節の帯状疱疹と診断された。皮膚以外又は中枢神経系への影響は認められなかった。投与 145 日目，被験者は耐え難い疼痛のため救急治療室を受診し，入院した。帯状疱疹の発現前後の関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，アシクロビル（静脈内），バラシクロビル（経口），メコバラミン（経口），アシクロビル（外用），ベンダザック（外用）及びゲンタマイシン（外用）が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，メトトレキサート（以下「MTX」），ロキソプロフェン及びケトプロフェンであった。投与 142～162 日目，帯状疱疹のため MTX（毎週 12 mg）の投与は中断された。帯状疱疹のため，治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 142 日目）。投与 151 日目，被験者は退院した。投与 168 日目，帯状疱疹は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，帯状疱疹は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Clinical Course of Event 2:

投与 143 日目，被験者はリンパ球減少症を発現した。また，帯状疱疹を併発していた。治療薬は報告されなかった。リンパ球減少症のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 156 日目，リンパ球減少症は消失した。

治験責任医師は，リンパ球減少症は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.91 - 4.28 × 10^3/uL	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3/uL
Day 1	1.44	3.56
Day 112	1.85	2.02
Day 143	0.59	2.94
Day 156	1.40	4.70

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
筋断裂	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 7.5 mg QD	5[redacted]	MALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
RIGHT SCROTUM DROPSY	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2)
CIGARETTES (BEFORE, P20Y 1 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 7.5 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 83	83
ABT-494 7.5 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 84	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	16 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	534
CELECOXIB	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

LOXOPROFEN	120 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
REBAMIPIDE	100 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
SULFASALAZINE	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	581
BETAMETHASONE	0.25-0.5 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
KETOPROFEN	OTHER	BID	-104	146
PA	1 G	PRN	-29	ONGOING
BETAMETHASONE	ML	PRN	56	ONGOING
KETOPROFEN	60 MG	PRN	147	300

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	LEFT THIGH QUADRICEPS MUSCLE TEAR
Preferred term	筋断裂
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 160
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	BECAUSE OF THE INJURY BY THE FALL
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）のアジア人男性であり，ウパダシチニブ 7.5 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は筋断裂を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 160 日目，被験者は登山中に足を滑らせ，転倒した。被験者は疼痛を伴う左大腿四頭筋断裂と診断された。神経学的症状又は皮膚の症状は認められなかった。被験者は入院し，治療薬としてケトプロフェン（外用）が投与された。非外科的治療が選択され，被験者は保存的治療としてリハビリテーションを開始した。投与 222 日目，被験者は退院した。本事象は未消失と判断された。本事象のため治験薬の投与が中断されることはなかった。

治験責任医師は，筋断裂は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，肉離れ又は外傷を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
気縦隔症	X			
肺炎	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo/ABT-494 7.5 mg QD	6[redacted]	MALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
COMMON COLD	[redacted]20[redacted]
GSATRITIS	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,2 - 4)
CIGARETTES (BEFORE, P45Y 2 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 7.5 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 466	382

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day

TEPRENONE	50 MG	BID	Y: 20[redacted]	466
SULFASALAZINE	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	466
AMLODIPINE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	466
LOXOPROFEN	200 MG	OTHER	-196	465
IGURATIMOD	25 MG	BID	-161	466
BENPROPERINE	20 MG	TID	393	435
CARBOCISTEINE	500 MG	TID	393	435
BACTRIM	4 OTHER	QD	466	466
LOXOPROFEN	60 MG	PRN	466	466
PREDNISOLONE	40 MG	QD	466	466
SODIUM CHLORIDE	20 ML	QD	466	466
LACTEC	500 ML	QD	466	470
CEFTRIAXONE	2 G	QD	466	481
ESOMEPRAZOLE	10 MG	QD	466	ONGOING
INSULIN HUMAN	4 OTHER	PRN	467	467
INSULIN HUMAN	2 OTHER	PRN	467	467
PREDNISOLONE	40 MG	BID	467	470
BACTRIM	4 OTHER	TID	467	479
LEVOFLOXACIN	500 MG	QD	470	476
PREDNISOLONE	20 MG	BID	471	482
CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE	5.4 G	TID	474	475
SODIUM CHLORIDE	500 MG	QD	475	479
CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE	10.8 G	TID	476	480
HEPARINOID	ADEQUATE DOSE OTHER	OTHER	476	ONGOING
LEVOFLOXACIN	250 MG	QD	477	477
NALOXONE	0.2 MG	QD	478	478
PETHIDINE	35 MG	QD	478	478
LEVOFLOXACIN	500 MG	QD	478	481
PREDNISOLONE	10 MG	QD	483	489
MAGNESIUM OXIDE	330 MG	TID	483	498
PREDNISOLONE	20 MG	QD	483	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	PNEUMONIA

Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 454
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	MEDIASTINAL EMPHYSEMA
Preferred term	気縦隔症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 482 (17 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 2)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	489
Duration of AE	8 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	DUE TO PNEUMONIA
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #3: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	WORSENING OF MEDIASTINAL EMPHYSEMA
Preferred term	気縦隔症

AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 489 (24 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 2)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	DUE TO PNEUMONIA
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）のアジア人男性であり，第 1 ピリオドにプラセボ群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 7.5 mg 群にランダム化された。元喫煙者（2 箱／日を 45 年間，20[redacted] 年に禁煙）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び高血圧であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は，肺炎及び気縦隔症（2 回）を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 454 日目，被験者は労作性呼吸困難を発現した。投与 466 日目，被験者の症状は改善が認められず，発熱を発現したため，入院した。臨床検査値は，肺炎で認められる数値と一致していた。入院時の白血球数は 10.2 × 10^9/L（基準範囲：3.9～9.7 × 10^9/L）であった。β-D-グルカンは陰性であった。肺炎の発現前（直近）の臨床検査値を下表に示す。追加の臨床検査値は入手できなかった。肺炎の発現時の関節リウマチ治療薬は，sulfasalazine，メトトレキサート，イグラチモド及びロキソプロフェンであった。治療薬として，Baktar，ロキソプロフェン，プレドニゾロン，セフトリアキソンナトリウム（静脈内），レボフロキサシン（静脈内）及び生理食塩液（吸入）が投与された。肺炎のため，治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 466 日目）。試験終了時点で，肺炎は未消失と判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，肺炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Clinical Course of Event 2 and 3:

投与 482 日目（最終投与後 17 日目），被験者は肺炎のための入院中に，胸部コンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査により縦隔気腫と診断された。投与 489 日目（最終投与後 24 日目），

追跡調査の CT 検査により，縦隔気腫の悪化が認められた。症状は認められなかった。酸素飽和度は 98%，呼吸数は 14 回/分であった。気縦隔症（1 及び 2 回目）に対する治療薬の報告はなかった。投与 496 日目（最終投与後 31 日目），胸部 CT 検査により，肺炎及び縦隔気腫の改善が認められた。投与 498 日目（最終投与後 33 日目），被験者は退院した。試験終了時点で，気縦隔症（2 回目）は未消失と判断された。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^3 uL	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3 uL
Day 1	1.15	3.95
Day 414	1.00	2.73
Day 470	0.50	18.58

Treatment Day	White Blood Cell Count Reference Range: 3.9 - 9.7 × 10^9/L	Lymphocytes Reference Range: (Not provided) %	Neutrophils Reference Range: (Not provided) %
Day 466	10.2	11.1	81.0
Day 467	12.9	4.1	94.5
Day 468	34.0	2.6	91.4

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
細菌感染	X	X		X
帯状疱疹		X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo/ABT-494 15 mg QD	3[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
COGNITIVE OR PSYCHIATRIC DISORDER: INSOMNIA,NEUROSIS	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: HIGH TRIGLYCERIDE	20[redacted]
MIGRAINE HEADACHE	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BREAST FIBROMA	20[redacted]
COMMON COLD	[redacted]20[redacted]
DIZZINESS,ALLERGIC CONJUNCTIVITIS	20[redacted]
PREMENSTRUAL SYNDROME	20[redacted]
TRIGEMINAL NEURALGIA	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,2 - 4)
CIGARETTES (ONGOING, P10Y 0.3 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 85	85

ABT-494 15 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 89	[redacted]20[redacted] / 205	117

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
CONTRACEPTIVES	1 OTHER	OTHER	Y: 20[redacted]	222
ETHYL LOFLAZEPATE	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	222
BROTIZOLAM	0.25 MG	QD	Y: 20[redacted]	41
PARACETAMOL	400 MG	PRN	-190	222
TEPRENONE	50 MG	BID	-190	222
ESOMEPRAZOLE	20 MG	QD	-190	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	-133	222
METHOTREXATE	12 MG	EVERY WEEK	-125	222
PREDNISOLONE	10 MG	QD	-91	ONGOING
DOMPERIDONE	10 MG	PRN	-63	222
ULTRACET	1 OTHER	PRN	-63	222
DEXTROMETHORPHAN	15 MG	TID	26	30
FEXOFENADINE	60 MG	BID	26	30
PA	1 G	TID	26	30
SUVOREXANT	15 MG	QD	42	51
BROTIZOLAM	0.25 MG	PRN	52	222
SUVOREXANT	15 MG	PRN	71	222
DULOXETINE	40 MG	QD	139	222
ECABET	1.5 G	BID	176	ONGOING
FAMCICLOVIR	500 MG	TID	206	213

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 46
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	54
Duration of AE	9 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY

Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 204
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	237
Duration of AE	34 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	NONE

EVENT #3: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	BACTERIAL INFECTION
Preferred term	細菌感染
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 222 (18 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 2)
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	TEMPORAL RELEVANCE THAT STUDY TREATMENT SUSPENDED FOR MORE THAN 2 WEEKS.
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，3[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，第 1 ピリオドにプラセボ群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。喫煙者（0.3 箱／日を 10 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。水痘及び帯状疱疹の病歴，又は帯状疱疹ワクチンの接種歴はなかった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は帯状疱疹（2 回）及び細菌感染を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 46 日目，被験者は右側の単一の皮膚分節（発現部位は不明）に帯状疱疹（1 回目）を発現した。皮膚以外の症状又は中枢神経系への影響は認められなかった。病歴及び身体検査により確定診断された。治療薬として，バラシクロビル及びスプロフェンが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，アセトアミノフェン，メトトレキサート（以下「MTX」），トラムセット配合錠及びプレドニゾロンであった。帯状疱疹（1 回目）の発現前後の関連する臨床検査値を下表に示す。帯状疱疹（1 回目）のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 54 日目，帯状疱疹（1 回目）は消失したと判断された。

治験責任医師は，帯状疱疹（1 回目）は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Clinical Course of Event 2:

投与 204 日目，被験者は右側の単一の皮膚分節（発現部位は不明）に帯状疱疹（2 回目）を発現した。皮膚以外の症状又は中枢神経系への影響は認められなかった。病歴及び身体検査により確定診断された。治療薬として，ファムシクロビルが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，アセトアミノフェン，MTX，トラムセット配合錠及びプレドニゾロンであった。帯状疱疹（2 回目）の発現前後の関連する臨床検査値を下表に示す。帯状疱疹（2 回目）のため，治験薬の投与は中断され，その後中止された（最終投与日は投与 205 日目）。投与 237 日目，帯状疱疹（2 回目）は消失したと判断された。

治験責任医師は，帯状疱疹（2 回目）は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Clinical Course of Event 3:

投与 205 日目，帯状疱疹（2 回目）のため，治験薬の投与は中断されていた。投与 222 日目（最終投与後 18 日目），被験者は関節痛及び発熱を発現し，救急治療室を受診した。投与 223 日目（最終投与後 19 日目），症状は改善せず，被験者は細菌感染のため，かかりつけ医に入院した。治療薬として，メロペネムが投与された。細菌感染の発現前後の関連する臨床検査値を下表に示す。投与 230 日目（最終投与後 26 日目），被験者は退院した。治験責任医師は，かかりつけ医の医師から追加の情報を入手しなかった。細菌感染及び帯状疱疹（2 回目）のため，治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 205 日目）。試験終了時点で，細菌感染は未消失と判断された。

治験責任医師は，細菌感染は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，細菌感染は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，細菌感染の発現時には，治験薬の投与中止から 2 週間が経過していたことから，時間的な関連性は考えにくいことを挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.91 - 4.28 × 10^3/uL	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3/uL
Day 1	2.69	4.11
Day 34	2.67	8.00
Day 59	2.16	7.57
Day 176	1.65	6.64
Day 237	2.32	5.15

Treatment Day	White Blood Cell Count Reference Range: (Not provided)	Lymphocytes Reference Range: (Not provided) %	Neutrophils Reference Range: (Not provided) %
Day 223	77	5.9	90.3
Day 224	38	19.7	68.2
Day 226	74	18.6	70.8

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
脳梗塞	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 7.5 mg QD	4[redacted]	MALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
CARDIAC ARRHYTHMIA: SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA	[redacted]20[redacted]
EMPHYSEMA/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	[redacted]20[redacted]
PNEUMONIA	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (ONGOING, P21Y 1 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 7.5 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 82	82
ABT-494 7.5 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 83	[redacted]20[redacted] / 92	10

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day

SULFASALAZINE	500 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
TEPRENONE	0.5 G	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
LOXOPROFEN	60 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISOLONE	5 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	10 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
HEPARIN	5.7 ML	QD	92	98
CARBOHYDRATES NOS W/POTASSIUM CHLORIDE/SODIUM	750 ML	QD	92	99

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	CEREBRAL INFARCTION
Preferred term	脳梗塞
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 92 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 2)
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	SMOKING HABITS　HISTORY OF ARRHYTMIA
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，4[redacted] 歳（登録時）のアジア人男性であり，ウパダシチニブ 7.5 mg 群にランダム化された。喫煙者（1 箱／日を 21 年間）及び飲酒者（2 杯未満／日）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），上室性頻脈，及び肺気腫／慢性閉塞性肺疾患であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は脳梗塞を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 92 日目，被験者は右側不全片麻痺を発現した。核磁気共鳴画像法検査の結果，左大脳半球に複数の境界域梗塞が認められた。被験者は脳梗塞と診断され，入院した。抗凝固治療が開始された。投与 93 日目，被験者は右側不全片麻痺，運動性失語症及び嚥下障害を発現した。また,構語障害も認められた。投与 94 日目，被験者は右側完全片麻痺を発現した。本事象発現時の関節リウマチ治療薬は，プレドニゾロン，メトトレキサート，ロキソプロフェン及び sulfasalazine であった。治療薬として，ヘパリン，アルガトロバン，サブビタン，acetylsalicylic acid 及び輸液（静脈内）が投与された。投与 132 日目，被験者は退院した。本事象のため，治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 92 日目）。長期的な後遺症は，介助なしでは歩行不能，介助なしでは身体の要求を満たせないことなどの中等度から高度の障害であった。試験終了時点で，本事象は未消失と判断された。

治験責任医師は，脳梗塞は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，脳血管障害のリスク因子（喫煙者，器質的肺疾患及び関節リウマチ）を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
一過性脳虚血発作	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 7.5 mg QD	5[redacted]	MALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
CEREBRAL VASCULAR ACCIDENT	[redacted]19[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
KIDNEY DISORDER: CHRONIC NEPHRITIS	[redacted]20[redacted]
PNEUMONIA	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CUBITAL TUNNEL SYNDROME	[redacted]20[redacted]
HYPERURICEMIA	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (ONGOING, P36Y 1 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 7.5 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 7.5 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
SULFASALAZINE	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISOLONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	169
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	10 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	43
KETOPROFEN	40 MG	QD	-273	ONGOING
OLMESARTAN	20 MG	QD	-45	10
LANSOPRAZOLE	15 MG	QD	1	ONGOING
ARGATROBAN	30 MG	QD	9	11
ACETYLSALICYLIC ACID	200 MG	QD	9	9
ROSUVASTATIN	2.5 MG	QD	9	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK
Preferred term	一過性脳虚血発作
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 9
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	18
Duration of AE	10 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）のアジア人男性であり，ウパダシチニブ 7.5 mg 群にランダム化された。喫煙者（1 箱／日を 36 年間）及び飲酒者（2 杯未満／日）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），高血圧（20[redacted] 年～）及び脳血管発作（19[redacted] 年）であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は一過性脳虚血発作を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 9 日目，被験者は構音障害及び右片麻痺を発現した。被験者に失語症又は嚥下障害はなかったが，構語障害が認められた。また，浮動性めまい／回転性めまい，視力障害，運動失調，眼振及び複視は認められず，急性錯乱／認知変化及び意識低下も認められなかった。被験者は入院した。頭部コンピュータ断層撮影検査及び核磁気共鳴画像法（以下「MRI」）検査の結果，脳梗塞又は出血は認められなかったが，MRI 検査で左中大脳動脈狭窄が認められた。治験責任医師は，被験者は一過性脳虚血発作のため入院したこと，及び一過性脳虚血発作は左中大脳動脈狭窄により頻繁に発現することを述べた。本事象発現時の関節リウマチ治療薬は，メトトレキサート，プレドニゾロン及び sulfasalazine であった。治療薬として，ロスバスタチン，acetylsalicylic acid，アルガトロバン及びシロスタゾールが投与された。その後，症状は軽快し，被験者は退院した。投与 18 日目，本事象は消失したと判断された。本事象のため治験薬の投与が中断されることはなかった。

治験責任医師は，一過性脳虚血発作は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，既存の高血圧及び脳血管発作の病歴を有しており，ベースライン時で一過性脳虚血発作のリスクが高かったことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
仙骨骨折	X			
帯状疱疹				X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 mg QD	7[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
EYE DISEASE/DISORDER: CATARACT	20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: DRY EYE	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: HYPERCHOLESTEROLAEMIA	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
HYPOTHYROIDISM: HASHIMOTO'S DISEASE	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
SLEEP APNEA: INSOMNIA	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ANAL FISSURE	19[redacted]
ANOREXIA	20[redacted]
CHICKEN POX	
CHRONIC SINUSITIS	[redacted]20[redacted]
NEURALGIA	20[redacted]
PERIODONTAL DISEASE	20[redacted]
RHINITIS ALLERGIC	20[redacted]
THYROID TUMOUR	20[redacted]
GENITOURINARY: TOTAL HYSTERECTOMY	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, P48Y 1 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
SULPIRIDE	50 MG	BID	Y: 20[redacted]	589
AMLODIPINE	2.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ATORVASTATIN	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BROTIZOLAM	0.25 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
MECOBALAMIN	500 UG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
RABEPRAZOLE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
REBAMIPIDE	100 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
LORATADINE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CELECOXIB	100 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
SULFASALAZINE	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	4 MG	EVERY WEEK	-188	332
FLURBIPROFEN	60 MG	QD	-45	ONGOING
POSTERISAN F	2 G	PRN	29	ONGOING
HYALURONIC ACID	1 OTHER	QID	113	ONGOING
GUAIAZULENE	1 MG	PRN	141	ONGOING
METHOTREXATE	4 MG	EVERY WEEK	353	ONGOING
PENTAZOCINE	15 MG	QD	492	492

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 334
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	351

Duration of AE	18 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	FRACTURED SACRUM
Preferred term	仙骨骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 492
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	615
Duration of AE	124 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	TRAFFIC ACCIDENT
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び水痘であった。帯状疱疹の病歴，帯状疱疹ワクチンの接種歴，又は副腎皮質ステロイドの治療歴はなかった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は，帯状疱疹及び仙骨骨折を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 334 日目，被験者は右側 S1，左側 V1 及び両側 T2 領域の皮膚のみに播種性帯状疱疹（非重篤）を発現した。中枢神経系への影響は認められなかった。病歴及び身体検査により確定診断された。治療薬として，バラシクロビル及びアシクロビルが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，サラゾスルファピリジン，セレコキシブ，メトトレキサート及びフルルビ

プロフェンであった。帯状疱疹の発現前後の関連する臨床検査値を下表に示す。投与 337 日目，帯状疱疹のため治験薬の投与は中断され，投与 350 日目に投与が再開された。再開時に帯状疱疹の再発は認められなかった。投与 351 日目，帯状疱疹は消失したと判断された。

治験責任医師は，帯状疱疹は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^3 / uL	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3 / uL
Day 1	1.28	3.64
Day 337	0.76	3.73
Day 420	1.17	2.86

Clinical Course of Event 2:

投与 492 日目，被験者は交通事故にあい，仙骨骨折及び胸椎圧迫骨折（非重篤）と診断された。投与 492 日目，被験者は入院した。投与 495 日目，整形外科用コルセットの使用下で歩行のリハビリテーションを開始した。仙骨骨折に対する外科的処置及び治療薬は報告されなかった。投与 505 日目，被験者は退院した。仙骨骨折のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 589 日目時点で，仙骨骨折は未消失と判断された。

治験責任医師は，仙骨骨折は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，仙骨骨折は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，交通事故を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
急性リンパ性白血病	X	X		X
フィラデルフィア染色体陽性	X	X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo/ABT-494 15 mg QD	4[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
MIGRAINE HEADACHE	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
SLEEP APNEA: INSOMNIA	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
MEDICATION OVERUSE HEADACHE	[redacted]20[redacted]
OVARIAN FAILURE	19[redacted]
TENSION HEADACHE	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (BEFORE, P10Y 1 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 83	83
ABT-494 15 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 84	[redacted]20[redacted] / 233	150

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
CHLORMADINONE	2 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	233
ESTROGENS CONJUGATED	0.625 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	233
HEPAGRISEVIT FORTE-N	5 MG	EVERY WEEK	-285	231
CLOTIAZEPAM	5 MG	QD	-49	260
TIZANIDINE	1 MG	QD	-49	ONGOING
METHOTREXATE	8 MG	EVERY WEEK	-46	229
DICLOFENAC	25 MG	PRN	-44	233
PREDNISOLONE	2.5 MG	QD	-33	245
ZOLPIDEM	5 MG	PRN	113	ONGOING
DICLOFENAC	37.5 MG	QD	176	245
LANSOPRAZOLE	15 MG	QD	176	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	PH POSITIVE ACUTE LYMPHOCYTIC LEUKEMIA
Preferred term	急性リンパ性白血病; フィラデルフィア染色体陽性
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 216
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	LIFE THREATENING
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，4[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，第 1 ピリオドにプラセボ群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）及びステロイド（20[redacted] 年～）

を使用中であった。被験者は，急性リンパ性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 216 日目，被験者は疲労を発現し，その後，咽頭痛及び発熱（37.3°C）を発現した。投与 233 日目，被験者は治験実施施設を受診し，診察を受けた。胸部及び腹部コンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査の結果は正常であった。急性リンパ性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性の発現前後の血液検査では，リンパ球数増加が認められた。関連する臨床検査値を下表に示す。自動血球計数器装置で計測したリンパ球数（絶対値）は 15116 / uL であった。同時期の末梢血塗抹検査（目視で計測）でのリンパ球数は 4182 / uL であった。自動血球計数器装置より目視で計測したリンパ球数が圧倒的に少なかったのは，正常なリンパ球以外の幼若リンパ球が，末梢血塗抹検査で認められるためである。したがって，いずれの結果も正しいと判断された。更に，骨髄検査が行われた（結果は報告されなかった）。被験者は，フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病と診断され，入院した。フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の発現時の関節リウマチ治療薬は，プレドニゾロン，メトトレキサート及びジクロフェナクであった。急性リンパ性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性のため，併用治療の疾患修飾性抗リウマチ薬及びプレドニゾロンの投与は中断された（中断前の最終投与日はそれぞれ投与 229 及び 245 日目）。寛解導入療法が開始され，治療薬として，ダサチニブ，輸血用赤血球及びプレドニゾロン（経口及び静脈内）が投与された。投与 700 日目，被験者は退院した。追加の情報は提供されなかった。急性リンパ性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性のため，治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 233 日目）。試験終了時点で，急性リンパ性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性は未消失と判断された。

治験責任医師は，急性リンパ性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，急性リンパ性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，フィラデルフィア染色体は自然発生する遺伝子転座であり，ヤヌスキナーゼ阻害との関連はないことを挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	White Blood Cells Reference Range: 3.5 - 9.0 × 10^3/uL	Absolute Lymphocytes (automated count) Reference Range: 875 – 4050 / uL	Absolute Lymphocytes (smears of peripheral blood by visually count) Reference Range: 875 – 4050 / uL
Day 233	20.4	15116	4182

Treatment Day	Red Blood Cells Reference Range: 3.80 - 5.00 × 10^6 / uL	Hemoglobin Reference Range: 11.1 - 15.1 g/dL	Platelet Reference Range: 132 - 368 × 10^3 / uL
Day 233	2.81	8.9	57

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
胆嚢炎	X			
帯状疱疹				X
椎間板突出	X			
脊柱管狭窄症	X			
尿閉	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo/ABT-494 15 mg QD	7[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
APPENDICITIS	19[redacted]
ECZEMA	[redacted]20[redacted]
INSOMNIA	[redacted]20[redacted]
LATENT TUBERCULOSIS INFECTION	[redacted]20[redacted]
POLLAKIURIA	[redacted]20[redacted]
VERTIGO	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)

PLACEBO	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 15 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
MINODRONIC ACID	50 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	384
PROPIVERINE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	386
ESOMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	395
METHOTREXATE	8 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	381
ISONIAZID	300 MG	QD	-343	385
BROTIZOLAM	0.25 MG	QD	-294	ONGOING
REBAMIPIDE	100 MG	BID	-27	ONGOING
IRBESARTAN	50 MG	QD	-2	236
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	5	385
CELECOXIB	200 MG	BID	169	ONGOING
IRBESARTAN	100 MG	QD	237	499
LOXOPROFEN	60 MG	PRN	267	387
PREGABALIN	50 MG	BID	274	628
DEXAMETHASONE	OTHER	PRN	295	375
ISONIAZID	300 MG	QD	422	ONGOING
METHOTREXATE	8 MG	EVERY WEEK	423	493
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	425	495
ESOMEPRAZOLE	20 MG	QD	436	ONGOING
PROPIVERINE	10 MG	QD	439	492
MINODRONIC ACID	50 MG	OTHER	446	ONGOING
FLURBIPROFEN	60 MG	BID	463	ONGOING
LEVOFLOXACIN	500 MG	QD	491	495
FLUOCINOLONE ACETONIDE	OTHER	QD	494	494
VALACICLOVIR	1000 MG	TID	495	499
VIDARABINE	OTHER	BID	495	517
URAPIDIL	15 MG	BID	524	658
METHOTREXATE	8 MG	EVERY WEEK	528	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	530	ONGOING
IRBESARTAN	100 MG	QD	537	672

PROPIVERINE	10 MG	QD	537	672

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	SPINAL CANAL STENOSIS
Preferred term	脊柱管狭窄症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 262
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	OSTEOPOROSIS
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	CHOLECYSTITIS
Preferred term	胆嚢炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 383
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	424
Duration of AE	42 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

EVENT #3: EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER
Preferred term	帯状疱疹

AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 495
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	540
Duration of AE	46 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #4: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	URINARY RETENTION
Preferred term	尿閉
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 499
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	523
Duration of AE	25 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	UNDER DISCONTINUATION
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

EVENT #5: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	MULTIPLE LUMBAR DISK HERNIATION
Preferred term	椎間板突出
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 672
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
Severity	MILD

Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	I THINK THERE IS NO CAUSALITY WITH CLINICAL TRIAL MEDICINE. THIS PATIENT HAD LUMBER SPINAL CANAL STENOSIS AND AGING.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，第 1 ピリオドにプラセボ群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），高血圧，骨粗鬆症及び頻尿であった。水痘及び帯状疱疹の病歴，帯状疱疹ワクチンの接種歴，又は副腎皮質ステロイドの治療歴はなかった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は，脊柱管狭窄症，胆嚢炎，帯状疱疹，尿閉及び椎間板突出を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 262 日目，被験者は左臀部及び左大腿部のしびれ感を伴う脊柱管狭窄症を発現した。投与 309 日目，脊柱管狭窄症の症状は改善せず，安静のため，被験者は入院した。核磁気共鳴画像法（以下「MRI」）検査の結果，脊柱管狭窄症が認められた。治療薬として，ロキソプロフェン，プレガバリン及びケトプロフェン（外用）が投与された。脊柱管狭窄症により治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 333 日目，被験者は退院した。脊柱管狭窄症は未消失と判断された。

治験責任医師は，脊柱管狭窄症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，脊柱管狭窄症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，脊柱管狭窄症は組入れ時に既に無症候で存在しており，慢性状態にあった可能性を挙げた。ヤヌスキナーゼ阻害は脊柱管狭窄と関連がない。

Clinical Course of Event 2:

投与 383 日目，被験者は右季肋部に疼痛を発現した。投与 386 日目，被験者は胆嚢炎と診断され，入院した。白血球数は 18900/uL（基準範囲：3500～8500/uL）まで増加した。ビリルビン，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，アラニンアミノトランスフェラーゼ，γ-グルタミルトランスフェラーゼを含む肝機能検査値は基準範囲内であった。コンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査及び MRI 検査の結果，胆嚢炎の所見が認められた。治療薬として，スルザペロン，ビタメジン，オメプラゾール，glycine max，フラビンアデニンジヌクレオチド，鉄，セファゾリン，ウルソデオキシコール酸及び輸液（静脈内）が投与された。投与 406 日目，被験者は胆嚢

切除術を受けた。病理学検査の結果，びらん性胆嚢炎が認められた。胆嚢炎のため，治験薬の投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 385 日目），投与 421 日目に投与が再開された。再開時に胆嚢炎の再発は認められなかった。投与 424 日目，胆嚢炎は消失したと判断され，被験者は退院した。

治験責任医師は，胆嚢炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，胆嚢炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，胆石又は胆管泥を挙げた。

Clinical Course of Event 3:

投与 495 日目，被験者は左側 S5 領域の単一の皮膚分節に帯状疱疹を発現した。皮膚以外又は中枢神経系への影響は認められなかった。病歴及び身体検査より確定診断された。追加の診断検査は行われなかった。治療薬として，バラシクロビル，ビダラビン及び sulfadiazine が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，メトトレキサート及びフルルビプロフェンであった。帯状疱疹のため，治験薬の投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 495 日目），投与 512 日目に投与が再開された。再開時に帯状疱疹の再発は認められなかった。投与 540 日目，帯状疱疹は消失したと判断された。

治験責任医師は，帯状疱疹は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^3/uL	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3/uL
Day 1	1.70	9.51
Day 421	3.73	2.50
Day 511	2.76	2.97

Clinical Course of Event 4:

投与 499 日目，被験者は尿閉，尿量減少及び腹部膨満を訴えた。腹部 CT 検査の結果，水腎症が認められた。また，腹部超音波検査の結果，膀胱に 500 mL の残尿が認められた。尿カテーテルが挿入され，精密検査のため，被験者は入院した。血中尿素窒素（基準範囲：8～22 mg/dL）は，投与 505 日目が 22.8 mg/dL，投与 512 日目が 22.2 mg/dL でわずかに高値であったが，他は基準範囲内であった。また，投与 516 日目には 20.1 mg/dL と基準範囲内になった。試験期間中のクレアチニンは基準範囲内であった。尿中細胞診は陰性であった。治療薬として，ウラピジル及びプロピベリンが投与された。尿閉のため，治験薬の投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 495 日目），投与 512 日目に投与が再開された。再開時に尿閉の再発は認められなかった。投与 523 日目，尿閉は消失したと判断された。投与 529 日目，被験者は退院した。

治験責任医師は，尿閉は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，尿閉は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，併発していた脊柱管狭窄症を挙げた。

Clinical Course of Event 5:

投与 672 日目，被験者は左足の疼痛及び左臀部のしびれ感を発現した。投与 673 日目，被験者は高度の疼痛及び歩行困難を発現し，診察のため入院した。投与 674 日目，MRI 検査の結果，複数の腰椎椎間板ヘルニアが認められた。治療薬として，ジクロフェナクナトリウム，トラマドール塩酸塩／アセトアミノフェン，リマプロストアルファデクス及びペンタゾシンが投与された。被験者の症状は改善し，歩行訓練を開始した。椎間板突出のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 711 日目，被験者は退院した。椎間板突出は未消失と判断された。

治験責任医師は，椎間板突出は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，椎間板突出は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，椎間板ヘルニアを含む脊柱管に影響を及ぼす肥満及び高齢を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
ホジキン病	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 mg QD	6[redacted]	MALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
TUBERCULOSIS	19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
LATENT TUBERCULOSIS INFECTION	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (BEFORE, P33Y 1.5 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 81	81
ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 82	[redacted]20[redacted] / 332	251

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
CELECOXIB	100 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISOLONE	2.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

ISONIAZID	300 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
VITAMEDIN	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	8 MG	EVERY WEEK	-44	328
LANSOPRAZOLE	30 MG	QD	-41	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	-21	330
AMLODIPINE	5 MG	QD	170	ONGOING
KETOPROFEN	40 MG	QD	197	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	HODGKIN'S LYMPHOMA
Preferred term	ホジキン病
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 328
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）のアジア人男性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。元喫煙者（1.5 箱／日を 33 年間，20[redacted] 年に禁煙）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者はホジキン病を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 328 日目，被験者は両足の脱力を発現した。投与 332 日目，被験者は下肢の筋力低下を発現し，長時間立っていることができなかった。コンピュータ断層撮影検査及び核磁気共鳴画像法検査の結果，脊髄周辺に腫瘤が認められた。被験者は他院に転院され，免疫抑制剤関連リンパ腫が疑われたため，入院した。投与 339 日目，細胞病理学的検査の結果，混合細胞型の古

典型ホジキンリンパ腫と診断された。本事象の治療及び経過に関する追加の情報は提供されなかった。本事象発現時の関節リウマチ治療薬は，メトトレキサートであった。本事象のため，治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 332 日目）。本事象発現前（直近）の臨床検査値を下表に示す。追加の臨床検査値は入手できなかった。試験終了時点で，本事象は未消失と判断された。

治験責任医師は，ホジキン病は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，基礎疾患の関節リウマチはリンパ腫の発現のリスク因子として知られていることを挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^3/uL	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3/uL
Day 1	1.45	7.90
Day 253	1.47	13.59

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
脳症	X			
手足口病	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 mg QD	4[redacted]	MALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
ASTHMA	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ACUTE ENTEROCOLITIS	20[redacted]
ALLERGIC RHINITIS	20[redacted]
VAGAL REFLEX	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2)
CIGARETTES (BEFORE, P12Y 2 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
LOXOPROFEN	60 MG	TID	Y: 20[redacted]	39
PREDNISOLONE	2.5 MG	TID	Y: 20[redacted]	39
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	39
REBAMIPIDE	100 MG	TID	-110	39
FLURBIPROFEN	120 MG	QD	-27	39
METHOTREXATE	12 MG	EVERY WEEK	-27	39
PARACETAMOL	400 MG	BID	-27	39
PARACETAMOL	400 MG	PRN	-27	39
SULFASALAZINE	500 MG	BID	-27	39
ACICLOVIR	500 MG	QD	39	39
MEROPENEM	1 G	QD	39	39
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	39	39
PREDNISOLONE	20 MG	QD	39	39
SODIUM CHLORIDE	50 ML	QD	39	39
EUFUSOL	500 ML	QD	39	45

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ENCEPHALOPATHY
Preferred term	脳症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 39
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	46
Duration of AE	8 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, LIFE THREATENING

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	HAND-FOOT-MOUTH DISEASE
Preferred term	手足口病
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 39
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	49
Duration of AE	11 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，4[redacted] 歳（登録時）のアジア人男性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は脳症及び手足口病を発現した。

Clinical Course of Event 1 and 2:

投与 35 日目，被験者の子供が手足口病を発現した。投与 39 日目，被験者は発熱（40°C）及び数回の嘔吐を発現した。被験者は救急治療室に搬送された。被験者は意識障害（グラスゴー昏睡尺度：E3 V4 M6／日本式昏睡尺度：II - 20），全身性疼痛，頭痛及び胃痛を発現した。救急治療室到着時のバイタルサインは，血圧が 149/80 mmHg 及び心拍数が 92 拍/分であった。酸素飽和度は 95%であった。脳のコンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査の結果，軽度の脳浮腫が疑われた。脳の核磁気共鳴画像法検査，胸部及び全身の CT 検査，X 線検査，並びに心電図検査は正常であった。血液，尿及び喀痰の培養検査はいずれも陰性であった。被験者は脳症と診断され，同日に入院した。脳症及び手足口病の発現前後の関連する臨床検査値を下表に示す。投与 40 日目，被験者は体温が上昇し，ジクロフェナクの投与により軽快した。被験者は意識清明となったが，悪心及び嘔吐を発現した。被験者は手足に紅斑を発現し，手足口病と診断された。脳症及び手足口病の発現時の関節リウマチ治療薬は，プレドニゾロン，メトトレキサート，ロキソプロフェン，sulfasalazine 及び paracetamol であった。脳症及び手足口病のため，併用治療の疾患修飾性抗リウマチ薬は中断された（中断前の最終投与日は投与 39 日目）。治療薬として，メロペネム，アシクロビル，アスパラギン酸カリウム，メトクロプラミド，ジクロフェナク及び輸液（静脈内）が投与された。脳症及び手足口病のため，治験薬の投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 39 日目），投与 47 日目に投与が再開された。再開時に脳症及び手足口病

の再発は認められなかった。脳症及び手足口病は，それぞれ投与 46 及び 49 日目に消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，脳症及び手足口病は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	**Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.91 - 4.28 × 10^3/uL**	**Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3/uL**
Day 1	1.23	4.58
Day 29	3.29	4.55
Day 57	2.69	4.03

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
帯状疱疹	X	X		X
ヘルペス後神経痛				X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 mg QD	4[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
CARDIAC ARRHYTHMIA: AF WPW SYNDROME.	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: REFLUX OESOPHAGITIS	20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHICKEN POX	19[redacted]
CONTACT DERMATITIS	20[redacted]
DERMATITIS ATOPIC	20[redacted]
DYSMENORRHEA	[redacted]19[redacted]
INSOMNIA	20[redacted]
NECK, SHOULDER AND ARM SYNDROME	20[redacted]
POLLINOSIS	
RHINITIS ALLERGIC	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,MORE THAN 4)
CIGARETTES (BEFORE, P20Y 0.5 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)

ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 71	71

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
CELESTAMINE	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	75
EUGYNON	1 OTHER	QD	Y: 19[redacted]	75
FAMOTIDINE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	75
LEVOCETIRIZINE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	75
LOXOPROFEN	60 MG	TID	Y: 20[redacted]	75
MOSAPRIDE	5 MG	TID	Y: 20[redacted]	75
TIZANIDINE	1 MG	TID	Y: 20[redacted]	75
ZOLPIDEM	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	75
BISOPROLOL	1.25 MG	QD	-342	75
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	-307	75
METHOTREXATE	12 MG	EVERY WEEK	-162	75
PRITORPLUS	1 OTHER	QD	-125	75
AMOXICILLIN	250 MG	TID	57	67
LOXOPROFEN	60 MG	TID	72	75
MECOBALAMIN	1 MG	TID	72	75
VALACICLOVIR	1000 MG	TID	72	75
WHITE SOFT PARAFFIN	ADEQUATE DOSE G	QD	72	75
PARACETAMOL	400 MG	PRN	76	106
RINGER-LACTATE	500 ML	QD	76	76
CARBOHYDRATES NOS W/POTASSIUM CHLORIDE/SODIUM	500 ML	TID	76	81
VIDARABINE	ADEQUATE DOSE G	TID	76	81
ACICLOVIR	300 MG	TID	76	87
METOCLOPRAMIDE	10 MG	PRN	77	78
CELESTAMINE	1 OTHER	QD	77	ONGOING
EUGYNON	1 OTHER	QD	77	ONGOING
HEPARIN	10 OTHER	TID	81	87

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	HARPES ZOSTER

Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 70
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	POST ZOSTER PAIN
Preferred term	ヘルペス後神経痛
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 82 (12 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，4[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び水痘であった。帯状疱疹の病歴又は帯状疱疹ワクチンの接種歴はなく，副腎皮質ステロイドは使用していなかった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は，帯状疱疹及びヘルペス後神経痛を発現した。また，投与 85 日目に肝機能検査値上昇を併発し，投与 113 日目に回復した。

.

Clinical Course of Event 1:

投与 70 日目，被験者は肛径部に紅斑を発現した。投与 71 日目，紅斑は水疱を伴い，肛径部から臀部に広がった。投与 72 日目，被験者は左腰部の単一の皮膚分節の帯状疱疹と診断された。皮膚以外又は中枢神経系への影響は認められなかった。病歴及び身体検査より確定診断された。確定診断のための追加の検査は報告されなかった。治療薬として，バラシクロビルが経口投与された。投与 74 日目，体温は 38～39°C であった。投与 76 日目，被験者は発熱（38°C），並びに労作性の頭痛及び悪心を発現し，入院した。帯状疱疹の発現前後の関連する臨床検査値を下表に示す。帯状疱疹の発現時の関節リウマチ治療薬は，メトトレキサートであった。治療薬として，アシクロビル，輸液（静脈内），ビダラビン（外用）及び白色ワセリン（外用）が投与された。帯状疱疹のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 71 日目）。投与 92 日目，被験者は回復状態で退院した。試験終了時点で，帯状疱疹は未消失と判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，帯状疱疹は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Clinical Course of Event 2:

投与 82 日目，被験者はヘルペス後神経痛を発現した。治療薬として，プレガバリン及び rabbit vaccinia extract が投与された。帯状疱疹のため，治験薬の投与は中止されていた（最終投与日は投与 71 日目）。投与 113 日目時点で，ヘルペス後神経痛は未消失と判断された。

治験責任医師は，ヘルペス後神経痛は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.91 - 4.28 × 10^3/uL	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3/uL
Day 1	1.34	3.03
Day 57	1.25	2.27
Day 85	3.59	3.51
Day 113	2.08	3.32

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
帯状疱疹	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 mg QD	5[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: INFUSION REACTION TO INFLIXIMAB (REMICADE).	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: ALLERGIC CONJUNCTIVITIS	[redacted]20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ALLERGIC DERMATITIS	19[redacted]
CHICKEN POX	

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,2 - 4)
CIGARETTES (BEFORE, P10Y 0.2 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
DAIOKANZOTO	3 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FLUOROMETHOLONE	1-2 OTHER	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
LOXOPROFEN	50/100 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
BETAMETHASONE	APPLICATION OTHER	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
HEPARINOID	APPLICATION OTHER	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	-127	574
REBAMIPIDE	100 MG	BID	-119	ONGOING
MINODRONIC ACID	50 MG	OTHER	-112	ONGOING
METHOTREXATE	8 MG/KG	EVERY WEEK	424	572
CELECOXIB	200 MG	PRN	570	576

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 570
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），アレルギー性皮膚炎（19[redacted] 年）及び水痘であった。帯状疱疹の病歴又は帯状疱疹ワクチンの接種歴はなかった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は帯状疱疹を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 570 日目，被験者は頬，眼尻及び上唇を含む左顔面のピリピリ感及び疼痛を発現した。投与 572 日目，被験者は左上唇に水疱を発現した。投与 573 日目，左顔面のピリピリ感及び疼痛は持続し，左眉及び左上唇に数個の水疱を発現した。被験者はかかりつけ医を受診し，帯状疱疹と診断された。治療薬として，バシクロビル（経口），セレコキシブ及びロキソプロフェンが投与された。投与 576 日目，被験者の症状は悪化し，眼科医及び皮膚科医を受診した。眼科医は，ヘルペス性角膜炎を否定し，ヘルペス性結膜炎と診断した。皮膚科医は，眼への影響を伴う三叉神経（V1 及び V2 領域）の単一の皮膚分節の帯状疱疹と診断した。同日，被験者は入院した。本事象発現前後の関連する臨床検査値を下表に示す。本事象発現時の関節リウマチ治療薬は，メトトレキサート及びロキソプロフェンであった。治療薬として，アシクロビル（静脈内），プレガバリン，paracetamol，アシクロビル（眼軟膏），ガチフロキサシン水和物及びアズレン（外用）が投与された。本事象のため，治験薬の投与は中断された（中断前の最終投与日は投与 572 日目）。投与 583 日目，皮膚及び眼の症状は改善した。投与 584 日目，被験者は回復状態で退院した。本事象は未消失と判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，帯状疱疹は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	**Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.91 - 4.28 × 10^3/uL**	**Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3/uL**
Day 1	1.04	5.93
Day 505	0.92 (Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^3 /uL)	3.25
Day 582	0.8 (Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^3 /uL)	3.37

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
虚血性大腸炎	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo/ABT-494 15 mg QD	6[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 15 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	10 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
LOXOPROFEN	100 MG	PRN	1	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ISCHEMIC COLITIS
Preferred term	虚血性大腸炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 404
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	419
Duration of AE	16 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	CONSTIPATION
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，第 1 ピリオドにプラセボ群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は，虚血性大腸炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 404 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は，虚血性大腸炎を発現した。また，便秘（非重篤，未消失）を併発していた。被験者は排便時に下血が認められ，同日に精密検査のため入院した。本事象発現時の関節リウマチ治療薬は，メトトレキサート，セレコキシブ及びロキソプロフェンであった。被験者は保存的治療として絶食し，治療薬として，カルバゾクロム，輸液（静脈内）及びルビプロストンが投与された。投与 418 日目，被験者は結腸内視鏡検査を受け，虚血性大腸炎と確定診断された。投与 419 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。本事象のため治験薬の投与が中断されることはなかった。

治験責任医師は，虚血性大腸炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，非ステロイド系抗炎症薬の長期使用を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
帯状疱疹	X	X		X
リンパ球数減少				X
ヘルペス後神経痛				X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 7.5 mg QD	6[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
HYPERLIPIDEMIA: HYPERCHOLESTEROLEMIA	
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHICKEN POX	
ECZEMA OF LEFT LEG	
OESOPHAGEAL CANDIDIASIS	
ORAL CANDIDIASIS	

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 7.5 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 85	85
ABT-494 7.5 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 86	[redacted]20[redacted] / 100	15

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FLUOROMETHOLONE	1 GTT	PRN	Y:	118
LEVOFLOXACIN	1 GTT	PRN	Y:	118
PREDNISOLONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LOXOPROFEN	50 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
TEPRENONE	50 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LOXOPROFEN	60 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CANDESARTAN	4 MG	QD	-217	ONGOING
METHOTREXATE	8 MG	EVERY WEEK	-217	ONGOING
METHOTREXATE	4 MG	EVERY WEEK	-217	ONGOING
FOLIC ACID	10 MG	QD	-147	ONGOING
RISEDRONIC ACID	17.5 MG	EVERY WEEK	-92	ONGOING
ACICLOVIR	500 MG	TID	90	92
LOXOPROFEN	60 MG	PRN	91	107
BETAMETHASONE	APPLICATION OTHER	TID	91	ONGOING
ACICLOVIR	600 MG	TID	93	103
VIDARABINE	APPLICATION OTHER	TID	93	133
IMMUNOGLOBULIN HUMAN NORMAL	5 G	QD	93	93
PREGABALIN	25 MG	BID	95	95
PREGABALIN	50 MG	BID	96	97
PREGABALIN	75 MG	BID	98	98
PREGABALIN	50 MG	BID	99	ONGOING
IMMUNOGLOBULIN HUMAN NORMAL	5 G	QD	100	100
VALACICLOVIR	1000 MG	TID	104	112
LIDOCAINE	APPLICATION OTHER	PRN	105	ONGOING

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	LYMPHOCYTE COUNT DECREASED
Preferred term	リンパ球数減少
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 16
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	27

Duration of AE	12 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 86
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	133
Duration of AE	48 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #3: EVENT OF INTEREST*

Event Description	POST ZOSTER PAIN
Preferred term	ヘルペス後神経痛
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 91
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	

Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #4: EVENT OF INTEREST*

Event Description	LYMPHOCYTE COUNT DECREASED
Preferred term	リンパ球数減少
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 113 (14 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 2)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，ウパダシチニブ 7.5 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（19[redacted] 年～），水痘，左脚の湿疹，口腔カンジダ症及び食道カンジダ症であった。帯状疱疹の病歴又は帯状疱疹ワクチンの接種歴はなかった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（トシリズマブ）（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者はリンパ球数減少（2 回），帯状疱疹及びヘルペス後神経痛を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 16 日目，被験者は来院時の臨床検査値よりリンパ球数減少（1 回目）を発現した。治療薬は報告されなかった。リンパ球数減少（1 回目）のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 27 日目，再検査でのリンパ球数は基準範囲内であり，リンパ球数減少（1 回目）は消失したと判断された。リンパ球数減少（1 回目）の発現前後の関連する臨床検査値を下表に示す。

治験責任医師は，リンパ球数減少（1 回目）は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Clinical Course of Event 2:

投与 86 日目，被験者は左前胸部に疼痛を発現した。投与 88 日目，被験者は左背部に疼痛を発現した。投与 90 日目，被験者は左前胸部から左背部に発疹及び疼痛を発現した。被験者は T2 領域の単一の皮膚分節の帯状疱疹と診断された。皮膚以外又は中枢神経系への影響は認められなかった。病歴及び身体検査より確定診断された。帯状疱疹の発現前後の他の関連する臨床検査値を下表に示す。被験者は入院した。治療薬として，アシクロビル（静脈内），人免疫グロブリン（静脈内），バラシクロビル及びビダラビン（外用）が投与された。帯状疱疹のため治験薬の投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 90 日目），投与 98 日目に投与が再開された。投与 101 日目，帯状疱疹は悪化し，帯状疱疹のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 100 日目）。投与 133 日目，被験者は退院し，帯状疱疹は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，帯状疱疹は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Clinical Course of Event 3:

投与 91 日目，被験者はヘルペス後神経痛を発現した。治療薬として，ロキソプロフェン，プレガバリン及びリドカインが投与された。ヘルペス後神経痛のため治験薬の投与が中断されることはなかった。最終診察時点で，ヘルペス後神経痛は未消失と判断された。

治験責任医師は，ヘルペス後神経痛は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Clinical Course of Event 4:

投与 113 日目，被験者は来院時の臨床検査値よりリンパ球数減少（2 回目）を発現した。治療薬は報告されなかった。リンパ球数減少（2 回目）のため治験薬の投与が中断されることはなかった。先行して発現した帯状疱疹のため治験薬は中断されていた。最終診察時点で，リンパ球数減少（2 回目）は未消失と判断された。

治験責任医師は，リンパ球数減少（2 回目）は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^3/uL	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3/uL
Day 1	1.39	4.30
Day 16	0.62	5.59
Day 27	1.33	3.30
Day 85	0.89	4.63
Day 113	0.60	3.59

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
十二指腸潰瘍		X		
腸管穿孔	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 mg QD	6[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: IRON DEFICIENCY ANEMIA	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION: ESSENTIAL HYPERTENSION	
LIVER DISEASE (EXCLUDING HEPATITIS): HEPATOBILIARY DISORDERS	
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
HYPERGLYCEMIA	[redacted]20[redacted]
OCULT FRACTURE OF PELVIC	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (UNKNOWN)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (ONGOING, P20Y 0.3 PACK)	
CIGARS (UNKNOWN)	
PIPES (UNKNOWN)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 85	85
ABT-494 15 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 86	[redacted]20[redacted] / 354	269

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
CELECOXIB	200 MG	BID	Y: 20[redacted]	354
SULFASALAZINE	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
AMLODIPINE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OLMESARTAN	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
IGURATIMOD	25 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
LOXOPROFEN	100 MG	PRN	141	ONGOING
PREDNISOLONE	2 MG	QD	255	354

EVENT #1: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	DUODENAL ULCER
Preferred term	十二指腸潰瘍
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 340
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	LIFE THREATENING
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	INTESTINAL PERFORATION
Preferred term	腸管穿孔
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 354 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 2)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	442
Duration of AE	89 DAYS
Severity	LIFE THREATENING
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY

Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は，十二指腸潰瘍及び腸管穿孔を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 340 日目，被験者は十二指腸潰瘍を発現した。治療薬として，ボノプラザン及びアルギン酸ナトリウムが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，sulfasalazine，イグラチモド，プレドニゾロン，ロキソプロフェン及びセレコキシブであった。十二指腸潰瘍のため，プレドニゾロン及びセレコキシブの投与は中断された。十二指腸潰瘍のため，治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 354 日目）。最終診察時点で，十二指腸潰瘍は未消失と判断された。

治験責任医師は，十二指腸潰瘍は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Clinical Course of Event 2:

被験者は腸管穿孔を発現した。また，十二指腸潰瘍（非重篤，未消失）を併発していた。投与 351 日目，被験者は腹痛を訴えた。投与 354 日目，コンピュータ断層撮影検査の結果，遊離ガスが認められた。被験者は腸管穿孔と診断され，入院した。腸管穿孔の発現時の関節リウマチ治療薬は，イグラチモド，プレドニゾロン，セレコキシブ，ロキソプロフェン及び sulfasalazine であった。腸管穿孔のため，併用治療のプレドニゾロン及びセレコキシブの投与は中断された（中断前の最終投与日はいずれも投与 354 日目）。被験者は保存的治療として絶食し，外科的処置及び治療薬の投与は行われなかった。腹痛は徐々に改善し，投与 369 日目に被験者は退院した。追加の情報は提供されなかった。腸管穿孔のため，治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 354 日目）。試験終了時点で，腸管穿孔は未消失と判断された。

治験責任医師は，腸管穿孔は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，腸管穿孔は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，高齢での憩室炎，ステロイド及び非ステロイド系抗炎症薬の長期使用，並びに基礎疾患の関節リウマチによる運動制限を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
関節痛	X			
深部静脈血栓症				X
帯状疱疹		X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 mg QD	5[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
LUMBAGO	[redacted]20[redacted]
POSTMENOPAUSAL	20[redacted]
GENITOURINARY: MYOMA UTERI	20[redacted]
GENITOURINARY: OOPHORECTOMY	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (ONGOING, P22Y 1 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 248	164

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FELBINAC	70 MG	PRN	-304	177
METHOTREXATE	8 MG	EVERY WEEK	-58	ONGOING
DICLOFENAC	25 MG	QD	-30	212
REBAMIPIDE	100 MG	QD	-14	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	-12	ONGOING
DICLOFENAC	50 MG	PRN	47	ONGOING
LANSOPRAZOLE	15 MG	QD	50	212
TEPRENONE	50 MG	TID	50	ONGOING
ALFACALCIDOL	0.5 UG	QD	57	ONGOING
RISEDRONIC ACID	17.5 G	EVERY WEEK	57	ONGOING
DICLOFENAC	25 MG	PRN	116	212
LOXOPROFEN	100 MG	PRN	178	ONGOING
IRON	100 MG	QD	191	ONGOING
CEFAZOLIN	1 G	QD	211	211
DEXTROSE AND SODIUM CHLORIDE INJECTION	500 ML	PRN	211	211
EPHEDRINE	15 MG	QD	211	211
FENTANYL	1 MG	OTHER	211	211
FLURBIPROFEN	50 MG	PRN	211	211
FLURBIPROFEN	50 MG	QD	211	211
FUROSEMIDE	20 MG	PRN	211	211
HYDROXYZINE	50 MG	PRN	211	211
I.V. SOLUTIONS	1050 ML	QD	211	211
LIDOCAINE	4 MG	QD	211	211
METOCLOPRAMIDE	10 MG	PRN	211	211
PENTAZOCINE	15 MG	PRN	211	211
PHENYLEPHRINE	0.1 MG	QD	211	211
PROPOFOL	90 MG	QD	211	211
REMIFENTANIL	2 MG	OTHER	211	211
REMIFENTANIL	2508 UG	QD	211	211
ROCURONIUM	30 MG	QD	211	211
ROPIVACAINE	3 ML	QD	211	211
ROPIVACAINE	7.5 MG	QID	211	211
ROPIVACAINE	200 ML	QD	211	211
SEVOFLURANE	78.94 ML	QD	211	211

TRANEXAMIC ACID	1 G	TID	211	211
SODIUM CHLORIDE	100 ML	OTHER	211	212
SOLACET F	500 ML	OTHER	211	212
DEXAMETHASONE	1.65 MG	QD	212	212
DEXTROSE AND SODIUM CHLORIDE INJECTION	500 ML	QD	212	212
CLOBETASOL	OPTIMAL DOSE OTHER	PRN	213	220
CELECOXIB	200 MG	BID	213	235
KETOCONAZOLE	OPTIMAL DOSE OTHER	QD	225	ONGOING
DICLOFENAC	25 MG	PRN	236	ONGOING
DICLOFENAC	25 MG	QD	236	ONGOING
LANSOPRAZOLE	15 MG	QD	236	ONGOING
EDOXABAN	30 MG	QD	243	ONGOING
FAMCICLOVIR	500 MG	TID	248	255

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	BILATERAL GONALGIA
Preferred term	関節痛
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 138
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	234
Duration of AE	97 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	RA
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	DEEP VEIN THROMBOSIS(RIGHT LEG)
Preferred term	深部静脈血栓症

AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 218
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #3: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 248 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 2)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	NONE

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。喫煙者（1 箱／日を 22 年間）及び飲酒者（2 杯未満／日）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び腰椎症であった。水痘及び帯状疱疹の病歴，帯状疱疹ワクチン

の接種歴，又は副腎皮質ステロイドの治療歴はなかった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は，関節痛，深部静脈血栓症及び帯状疱疹を発現した。

Clinical Course of Event 1:

被験者は両膝関節痛を発現した。また，骨粗鬆症（未消失）を併発していた。投与 138 日目，被験者は両膝の疼痛が徐々に悪化し，投与 176 日目の X 線検査の結果から，医師より手術を勧められた。投与 210 日目，被験者は入院し，計画された両膝の人工膝関節置換術を受けた。関節痛のため，治験薬の投与は中断された（中断前の最終投与日は投与 204 日目）が，投与が再開された。再開時に関節痛の再発は認められなかった。また，投与 203 日からリハビリテーションを開始した。投与 234 日目，関節痛は消失したと判断された。投与 236 日目，被験者は退院した。

治験責任医師は，関節痛は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，関節痛は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，基礎疾患の関節リウマチ及び既存の骨粗鬆症を挙げた。

Clinical Course of Event 2:

投与 218 日目，被験者は右脚に深部静脈血栓症を発現した。超音波検査の結果，ヒラメ静脈に血栓症が認められた。治療薬は報告されなかった。関節リウマチ治療薬は，メトトレキサート（以下「MTX」），ロキソプロフェン及びジクロフェナクであった。深部静脈血栓症のため治験薬の投与が中断されることはなかった。最終診察時点で，深部静脈血栓症は未消失と判断された。

治験責任医師は，深部静脈血栓症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Clinical Course of Event 3:

投与 248 日目，被験者は片側腹部，片脚及び両顔面の複数の皮膚分節に帯状疱疹を発現した。皮膚以外又は中枢神経系への影響は認められなかった。病歴及び身体検査の結果より確定診断された。治療薬として，ファムシクロビル，ブプレノルフィン及び fusidic acid が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX，ロキソプロフェン及びジクロフェナクであった。帯状疱疹のため，治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 248 日目）。試験終了時点で，帯状疱疹は未消失と判断された。

治験責任医師は，帯状疱疹は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.91 - 4.28 × 10^3/uL	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3/uL
Day 1	1.63	4.54
Day 259	1.29 (Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^3/uL)	4.14
Day 282	1.54 (Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^3/uL)	3.77

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
間質性肺疾患	X	X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 mg QD	6[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
POLLINOSIS	

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (BEFORE, P20Y 0.5 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 396	312

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	395
RABEPRAZOLE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	415
LOXOPROFEN	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

BUCILLAMINE	100 MG	QD	-105	415
PREDNISOLONE	2 MG	QD	-105	ONGOING
CELECOXIB	200 MG	BID	-70	415
REBAMIPIDE	100 MG	BID	-70	415
METHOTREXATE	8 MG	EVERY WEEK	29	393
DEXTROMETHORPHAN	30 MG	TID	393	395
GARENOXACIN	200 MG	QD	393	395
SEKICODE		TID	393	401
TULOBUTEROL	2 MG	QD	393	401
MINOCYCLINE	100 MG	QD	395	395
MINOCYCLINE	100 MG	QD	395	396

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	DRUG RELATED INTERSTITIAL PNEUMONIA
Preferred term	間質性肺疾患
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 395
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	463
Duration of AE	69 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	MTX
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。元喫煙者（0.5 箱／日を 20 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び花粉症であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は，間質性肺疾患を発現した。

Clinical Course of Event 1:

被験者は間質性肺疾患を発現した。被験者は先行して肺炎（非重篤，消失）を発現し，鼻咽頭炎（非重篤，消失）を複数件発現していた。投与 389 日目，被験者は咳嗽を伴う鼻咽頭炎を発現し，治療薬が投与された。投与 395 日目，被験者は発熱を訴え，胸部 X 線検査及びコンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査の結果，肺炎と診断された。投与 396 日目，被験者は入院した。投与 401 日目，胸部 CT 検査ですりガラス陰影が認められた。気管支鏡検査の結果，リンパ球及び好中球優位の気管支肺胞洗浄液が認められた。気管支肺胞洗浄液のポリメラーゼ連鎖反応検査の結果，ニューモシスチス・カリニは陰性であった。気管支肺胞洗浄液検査では，真菌が陰性であった。血液検査では，β-D-グルカンは陰性であった。薬剤誘発性リンパ球刺激試験の結果，メトトレキサート（以下「MTX」）は偽陽性，ブシラミンは陰性であった。被験者は，薬剤性間質性肺炎と診断された。本事象発現時の関節リウマチ治療薬は，プレドニゾロン，MTX，セレコキシブ，ロキソプロフェン及びブシラミンであった。本事象のため，基礎治療の MTX は中断された（中断前の最終投与日は投与 393 日目）。治療薬として，ミノサイクリン（静脈内），メロペネム（静脈内），レボフロキサシン（静脈内），デキストロメトルファン，prunus armeniaca 及びツロブテロールが投与された。投与 414 日目，被験者は退院した。投与 463 日目，本事象は消失したと判断された。本事象のため，治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 396 日目）。

治験責任医師は，間質性肺疾患は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，MTX の使用及び基礎疾患の関節リウマチを挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^3/uL	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3/uL
Day 1	1.20	8.00
Day 337	1.87	5.50
Day 428	2.67	2.13

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
播種性帯状疱疹				X
細菌性肺炎	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 mg QD	6[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
PNEUMONIA	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DYSHIDROSIS	[redacted]20[redacted]
CARDIOVASCULAR: VARICOSE VEINS STRIPPING	[redacted]20[redacted]
CARDIOVASCULAR: VARICOSE VEINS STRIPPING	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 15 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 144	60

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
BUCILLAMINE	100 MG	BID	-139	151
CELECOXIB	200 MG	BID	-139	ONGOING
TEPRENONE	50 MG	BID	-139	ONGOING
VONOPRAZAN	10 MG	QD	-139	ONGOING
SULFASALAZINE	250 MG	QD	-104	151
PREDNISOLONE	3 MG	QD	-104	ONGOING
WHITE SOFT PARAFFIN		PRN	7	ONGOING
BETAMETHASONE		QD	29	150
AZELASTINE	1 MG	BID	105	128
CARBOCISTEINE	500 MG	BID	105	128
AZELASTINE	1 MG	BID	141	147
CARBOCISTEINE	500 MG	BID	141	147
AMBROXOL	15 MG	BID	143	144
PA	1 G	BID	143	144
CARBAZOCHROME	50 MG	BID	145	147
PIP/TAZO	4.5 G	TID	145	151
FEXOFENADINE	60 MG	BID	151	162
BETAMETHASONE		BID	151	172
HEPARINOID		BID	151	172

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	PNEUMONIA BACTERIAL
Preferred term	細菌性肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 145 (2 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 2)
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	172
Duration of AE	28 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the	YES

Event	
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER DISSEMINATED
Preferred term	播種性帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 151 (8 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 2)
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	172
Duration of AE	22 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び肺炎（19[redacted] 年）であった。水痘及び帯状疱疹の病歴，又は帯状疱疹ワクチンの接種歴はなかった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は，細菌性肺炎及び播種性帯状疱疹を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 142 日目，被験者は発熱及び血痰を伴う感冒（非重篤）を発現した。投与 145 日目，白血球数は 15830 / uL（基準範囲：3500～9700 /uL）であった。細菌性肺炎の発現前後の他の関連する臨床検査値を下表に示す。胸部コンピュータ断層撮影検査の結果，右肺の下部に浸潤影が認められた。被験者は細菌性肺炎のため入院した。細菌性肺炎の発現時の関節リウマチ治療薬は，ブシラミン，sulfasalazine，プレドニゾロン及びセレコキシブであった。細菌性肺炎のため，基礎治療の疾患修飾性抗リウマチ薬の投与は中断された（中断前の最終投与日は投与 151 日目）。治療薬として，カルバゾクロム（静脈内），ピペラシリン／タゾバクタム（静脈内），デキストロメトルファン，ブロムヘキシン，モキシフロキサシン，カルボシステイン，並びにブデソニド／ホルモテロールフマル酸（吸入）が投与された。投与 156 日目，被験者は退院し

た。投与 172 日目，細菌性肺炎は消失したと判断された。細菌性肺炎のため，治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 144 日目）。

治験責任医師及び治験依頼者は，細菌性肺炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Clinical Course of Event 2:

投与 151 日目，被験者は播種性帯状疱疹（非重篤，発現部位は不明）を発現した。皮膚のみの症状で，中枢神経系への影響は認められなかった。病歴及び身体検査の結果より確定診断された。治療薬として，フェキソフェナジン，ヘパリン類似物質，ベタメタゾン，バラシクロビル及びメコバラミンが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，ブシラミン，sulfasalazine，プレドニゾロン及びセレコキシブであった。播種性帯状疱疹のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 172 日目，播種性帯状疱疹は消失したと判断された。

治験責任医師は，播種性帯状疱疹は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^3/uL	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3/uL
Day 1	0.78	7.34
Day 143	1.38	11.65
Day 161	2.41	4.81
Day 172	2.26	4.22

M14-663 試験（投与 84 週時）

治験の標題： 既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「csDMARD」）を一定用量で投与中であり，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おけるウパダシチニブとプラセボを比較する，ランダム化，二重盲検，第 IIb/III 相試験	
治験実施施設： 日本，49 施設	
治験調整医師： [redacted]	
公表文献（参考資料）： 1 論文	
治験期間（年数）： 最初の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与 84 週時）	開発のフェーズ：IIb/III
目的： 第 1 ピリオド 1. csDMARD を一定用量で投与中であり，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に，ウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）を投与したときの有効性（症状・徴候）について用量反応性を確認し，かつプラセボと比較する。 2. csDMARD を一定用量で投与中であり，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に，ウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）を投与したときの安全性及び忍容性をプラセボと比較する。 第 2 ピリオド 第 1 ピリオドを完了した関節リウマチ患者を対象に，ウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）投与時の長期的な安全性，忍容性及び有効性を評価する。 投与 60 週時までのデータを，本試験の 60 週時総括報告書に示す。 本報告書のデータカットオフ日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であり，その時点までにすべての被験者が第 2 ピリオドの投与 84 週時来院を終了していることが予想された。本報告書には，第 2 ピリオドの投与 84 週時までのデータ及びデータカットオフまでに入手できた投与 84 週時を超えるすべての安全性データを含めた。	
被験者数（計画時と解析時）： 計画時：192 名，解析時：197 名	
診断と主要な組入れ基準： 1）18 歳以上の成人男性及び女性，2）2010 年の米国リウマチ学会（以下「ACR」）/ 欧州リウマチ学会による分類基準に基づき，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，3）スクリーニング及びベースライン来院時に腫脹関節数が 6 ヵ所以上（66 関節に基づく），圧痛関節数が 6 ヵ所以上（68 関節に基づく），及びスクリーニング時に高感度 C-反応性蛋白（以下「CRP」）が 3 mg/L 以上（中央検査機関）である，4）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 の投与を受けている，5）メトトレキサート，スルファサラジン，レフルノミド，ブシラミン又はイグラチモドの 1 つ以上で効果が認められない，6）ヤヌスキナーゼ阻害薬（トファシチニブ，バリシチニブ及び filgotinib を含むがこれらに限定しない）による治療歴がない，7）生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬による治療で効果不十分となったことがない，8）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，9）治験薬初回投与前のスクリーニング期間中の臨床検査値が以下の基準に該当しない：血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」）が基準値上限（以下「ULN」）の 2 倍超，血清アラニン	

アミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）が ULN の 2 倍超，推定糸球体濾過率が 40 mL/min/1.73m^2 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，及びヘモグロビンが 10 g/dL 未満。
治験方法： 本試験は，2 つの投与期間で構成される第 IIb/III 相多施設共同試験であった。第 1 ピリオドは，csDMARD を一定用量で投与中であり，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を対象に，関節リウマチの症状及び徴候に対するウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）の安全性及び有効性をプラセボと比較する，12 週間，ランダム化，二重盲検，並行群間投与期間であった。第 2 ピリオドは，第 1 ピリオドを完了した関節リウマチの被験者を対象に，ウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）の長期的な安全性，忍容性及び有効性を盲検下で評価する長期継続投与期間である。 適格性基準を満たした被験者を，以下の 6 つの群のいずれかに 3:3:3:1:1:1 の割合でランダム化した。 グループ 1：ウパダシチニブ 7.5 mg 1 日 1 回（N = 48）（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 7.5 mg 1 日 1 回（第 2 ピリオド） グループ 2：ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回（N = 48）（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回（第 2 ピリオド） グループ 3：ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回（N = 48）（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回（第 2 ピリオド） グループ 4：プラセボ（N = 16）（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 7.5 mg 1 日 1 回（第 2 ピリオド） グループ 5：プラセボ（N = 16）（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回（第 2 ピリオド） グループ 6：プラセボ（N = 16）（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回（第 2 ピリオド） 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。試験期間中，csDMARD の用量は安全性の理由に対してのみ減量可とした。 投与 12 週時来院（第 1 ピリオドの最終日）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 ピリオド，日本での関節リウマチの適応承認取得まで）に移行した。第 1 ピリオドでウパダシチニブ群であった被験者は，最初に割り付けられたウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 又は 30 mg（いずれも 1 日 1 回）の投与を盲検下で継続した。第 1 ピリオドでプラセボ群であった被験者は，事前に規定された割付けに従ってウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 又は 30 mg（いずれも 1 日 1 回）に切り替えて盲検下で投与を受けた。
被験薬，用量 / 含量 / 濃度，投与法，ロット番号： ウパダシチニブ 7.5 mg 徐放錠（経口），バルクロット番号：[redacted] ウパダシチニブ 15 mg 徐放錠（経口），バルクロット番号：[redacted] ウパダシチニブ 30 mg 徐放錠（経口），バルクロット番号：[redacted] 治療期間：第 1 ピリオド：12 週間，第 2 ピリオド：日本での関節リウマチの適応承認取得まで
対照薬，用量 / 含量 / 濃度，投与法，ロット番号： ウパダシチニブに対応するプラセボの錠剤（経口），バルクロット番号：[redacted]

評価基準：

第 1 ピリオドの追加の評価項目及び第 2 ピリオドの評価項目は，治験実施計画書第 3 版改訂後に更新された。本報告書では，統計解析計画書で定義された以下の有効性評価項目について解析した。

有効性：

本試験の第 1 ピリオド（投与 12 週時）では主要評価項目が達成された。投与 12 週時の ACR20%改善基準を達成した被験者の割合（以下「ACR20 反応率」）は，統計学的に有意な用量反応関係が認められ，プラセボ併合群と比較してすべてのウパダシチニブ群で有意に高かった。

第 2 ピリオドの有効性解析には，投与 16，20，24，36，48 週時，及びそれ以降は 12 週ごとの来院時（試験の完了まで）における次の評価項目が含まれた。1）ACR20 / 50 / 70 反応率，2）ACR の各項目のベースラインからの変化量，3）28 関節に基づく疾患活動性スコア（以下「DAS28」）（CRP）のベースラインからの変化量，4）DAS28（赤血球沈降速度［以下「ESR」］）のベースラインからの変化量，5）朝のこわばり（重症度及び持続時間）のベースラインからの変化量，6）DAS28（CRP），DAS28（ESR），Simplified Disease Activity Index 及び Clinical Disease Activity Index 基準に基づき低疾患活動性及び臨床的寛解を達成した被験者の割合，及び 7）副腎皮質ステロイドを併用しなかった被験者の割合（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対象）。

長期の有効性解析には，投与 4，12，24 及び 48 週時の次の評価項目が含まれた。1）健康評価 QOL スコアのベースラインからの変化量，2）慢性疾患療法の機能的評価-倦怠感のベースラインからの変化量，3）関節リウマチの就業不安定尺度のベースラインからの変化量，及び 4）Short Form 36 項目健康調査票のベースラインからの変化量。

薬物動態：

薬物動態データは，投与 12 週時まで収集した。

安全性：

試験期間を通して，有害事象，身体検査，臨床検査，心電図及びバイタルサインのデータを評価した。

統計手法：

有効性：

第 2 ピリオドでは欠測値の補完は行わなかった。すべての有効性解析に as observed を用いた。

安全性：

安全性は実際に受けた投与に基づいて解析した。有害事象，身体検査，臨床検査，心電図及びバイタルサインにより安全性を評価した。有害事象が発現した被験者の集計表及び一覧を，ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）の器官別大分類及び基本語別，重症度別，及び治験責任（担当）医師が評価した治験薬との因果関係別に示した。

バイタルサイン及び臨床検査値のベースラインからの変化量を評価した。臨床検査値のベースラインから各評価時点までの推移を一覧に示した。欠測値の補完は行わなかった。

要約 / 結論：

有効性の結果：

盲検下長期継続投与期間（第 2 ピリオド）の投与 84 週時まで，症状及び徴候の治療並びに身体的機能の改善において，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対するウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）の投与による効果の持続が認められた。ウパダシチニブ群（グループ 1，2 及び 3）では，投与 84 週時までの有効性に改善又は効果の持続が認められた。プラセボ→ ウパダシチニブ群（グループ 4，5 及び 6）では，症状・徴候，疾患活動性，身体的機能及び健康関連 QOL の速やかな改善が認められた。プラセボ→ ウパダシチニブ群の投与 84 週時の有効性は，ウパダシチニブ群の投与 84 週時の有効性と同程度であった。

安全性の結果：

本報告書のデータカットオフまでの有害事象（重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，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を含む）の発現率によって評価した結果，ウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 及び 30 mg の忍容性はおおむね良好であった。

最も多く認められた有害事象は鼻咽頭炎であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率には用量依存的な傾向が認められ，重篤な有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群（長期投与時の安全性評価ではグループ 1 及び 4）と比較して 15 mg 群（グループ 2 及び 5）及び 30 mg 群（グループ 3 及び 6）で高かった。

死亡がウパダシチニブ 30 mg 群で 2 件報告された。このうち 1 件は呼吸不全（有害事象，心血管事象による死亡と判定された）による死亡，他の 1 件は大動脈瘤破裂（投与期間中の有害事象ではない）による死亡と報告された。

重篤な感染症及び日和見感染の発現率は用量依存的であった。多く認められた重篤な感染症は帯状疱疹及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎を含む肺炎であった。ニューモシスチス・イロベチイ肺炎は多く認められた日和見感染としても報告された。活動性結核は報告されなかった。

帯状疱疹の発現率は用量依存的であった。大部分の帯状疱疹は非重篤で，1 つの皮膚分節のみに発現した。眼への影響を伴う重篤な帯状疱疹（1 名）及び播種性帯状疱疹（6 名）が報告された。帯状疱疹を発現したほとんどの被験者は 50 歳以上であった。

薬剤性肝障害（大部分が肝酵素上昇）の発現率に用量依存性は認められなかった。グレード 3 又は 4 の ALT 又は AST 増加が認められた被験者の割合は低かった。ほとんどの ALT 又は AST 増加は単発であり，いずれも治療期間中に正常に復した。

悪性腫瘍が 2 件報告された。このうち 1 件はプラセボ→ ウパダシチニブ 15 mg 群（グループ 5）で認められた急性リンパ性白血病であり，もう 1 件はウパダシチニブ 30 mg 群で認められたホジキン病であった。消化管穿孔が 2 名に認められた（腸管穿孔が 1 名，痔瘻及び直腸周囲膿瘍が 1 名）。

判定された心血管系事象が 4 件認められた。このうち 2 件は主要な心血管系事象（ウパダシチニブ 7.5 mg 群の呼吸不全［心血管系事象による死亡と判定］及び 30 mg 群の脳梗塞）であった。また，その他の心血管系事象として一過性脳虚血発作が 1 件（ウパダシチニブ 7.5 mg 群）及び静脈血栓塞栓症が 1 件（ウパダシチニブ 30 mg 群）報告された。

全体的に，有害事象として報告された貧血，好中球減少症，リンパ球減少症及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 群及び 15 mg 群と比較して 30 mg 群で高かった。貧血及び好中球減少症により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。ウパダシチニブ 30 mg 群の 2 名は，リンパ球減少症が生命を脅かすものと判断され，いずれも治験薬の投与を中止した。ウパダシチニブ 15 mg 群の 1 名は，無症候性の血中クレアチンホスホキナーゼ増加により治験薬の投与を中止した。

主な血液学的検査パラメータ（ヘモグロビン，リンパ球数，好中球数及び血小板数）の平均値は，ベースライン時と比較してわずかに低下したが，ウパダシチニブ群の投与 84 週時までおおむね基準値範囲内であった。

グレード 3 又は 4 のヘモグロビン又はリンパ球数減少の発現率は，ウパダシチニブ 30 mg 群でその他の投与群と比較して高かった。グレード 3 又は 4 のヘモグロビン減少により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。グレード 4 のリンパ球数減少が 10 名に認められ，このうち 3 名はリンパ球減少症により治験薬の投与を中止した。グレード 4 の好中球数減少がウパダシチニブ 7.5 mg 群の 1 名に認められたが，治験薬の投与中止には至らなかった。

グレード 3 又は 4 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者の割合は低かった。横紋筋融解症が認められた被験者はいなかった。ウパダシチニブ 15 mg 群の 1 名は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加により，追跡調査期間中に治験薬の投与を中止した。グレード 3 又は 4 の血清クレアチニン増加が認められた被験者はいなかった。

ベースラインから投与 84 週時までのバイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，呼吸数，体温）の平均変化量は，すべての投与量で臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

結論：

本試験（M14-663 試験）の投与 84 週時（第 2 ピリオド）まででは，csDMARD を一定用量で投与中であり，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対して，症状及び徴候の治療，身体的機能の改善及び患者報告健康アウトカムにおいて，ウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）の投与による効果の持続が認められた。本試験の投与 84 週時までの有効性の結果及びデータカットオフまでの安全性の結果に基づき，ウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 及び 30 mg のベネフィット・リスクのプロファイルは良好と考えられた。

表 1. 長期投与時の有害事象の 100 人年あたりの発現率：MedDRA のプライマリー器官別大分類及び基本語別（安全性解析対象集団）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 7.5 MG QD (N=65) (PYS=129.8) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 15 MG QD (N=64) (PYS=125.1) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 30 MG QD (N=66) (PYS=107.9) EVENTS	(E/100PY)
ANY ADVERSE EVENT	458	(352.9)	458	(366.1)	501	(464.3)
血液およびリンパ系障害						
貧血	0		1	(0.8)	4	(3.7)
大球性貧血	0		0		1	(0.9)
鉄欠乏性貧血	0		1	(0.8)	0	
白血球減少症	0		0		8	(7.4)
リンパ球減少症	2	(1.5)	4	(3.2)	4	(3.7)
好中球減少症	1	(0.8)	2	(1.6)	6	(5.6)
好中球増加症	0		1	(0.8)	0	
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	3	(2.3)	9	(7.2)	23	(21.3)
心臓障害						
心房細動	1	(0.8)	0		0	
冠動脈狭窄	1	(0.8)	0		0	
動悸	1	(0.8)	1	(0.8)	1	(0.9)
プリンツメタル狭心症	0		0		2	(1.9)
洞性徐脈	0		1	(0.8)	0	
頻脈	1	(0.8)	0		0	
心室性期外収縮	0		1	(0.8)	0	
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	4	(3.1)	3	(2.4)	3	(2.8)
先天性、家族性および遺伝性障害						
陰嚢水瘤	0		1	(0.8)	0	
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	0		1	(0.8)	0	
耳および迷路障害						
耳痛	0		1	(0.8)	0	
耳管機能障害	0		0		1	(0.9)
突発性難聴	2	(1.5)	1	(0.8)	0	
耳鳴	1	(0.8)	1	(0.8)	0	
回転性めまい	1	(0.8)	2	(1.6)	0	
頭位性回転性めまい	1	(0.8)	0		0	
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	5	(3.9)	5	(4.0)	1	(0.9)
眼障害						
眼瞼炎	3	(2.3)	2	(1.6)	0	
アレルギー性眼瞼炎	0		1	(0.8)	0	
結膜出血	0		1	(0.8)	0	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 7.5 MG QD (N=65) (PYS=129.8) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 15 MG QD (N=64) (PYS=125.1) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 30 MG QD (N=66) (PYS=107.9) EVENTS	(E/100PY)
アレルギー性結膜炎	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(1.9)
角膜菲薄化	0		1	(0.8)	0	
眼乾燥	1	(0.8)	1	(0.8)	3	(2.8)
眼脂	1	(0.8)	0		0	
眼痛	0		1	(0.8)	0	
緑内障	0		0		1	(0.9)
角膜炎	1	(0.8)	1	(0.8)	0	
角膜実質炎	1	(0.8)	0		0	
眼充血	0		0		1	(0.9)
全眼球炎	0		1	(0.8)	0	
羞明	0		1	(0.8)	0	
網膜分離症	1	(0.8)	0		0	
視力障害	0		0		1	(0.9)
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	9	(6.9)	11	(8.8)	8	(7.4)
胃腸障害						
腹部不快感	3	(2.3)	3	(2.4)	0	
腹痛	0		0		0	
下腹部痛	0		0		2	(1.9)
上腹部痛	5	(3.9)	6	(4.8)	5	(4.6)
痔瘻	0		0		1	(0.9)
口唇炎	1	(0.8)	0		0	
慢性胃炎	2	(1.5)	2	(1.6)	0	
虚血性大腸炎	0		1	(0.8)	0	
便秘	2	(1.5)	7	(5.6)	10	(9.3)
齲歯	2	(1.5)	4	(3.2)	6	(5.6)
下痢	3	(2.3)	4	(3.2)	3	(2.8)
十二指腸潰瘍	0		1	(0.8)	0	
消化不良	2	(1.5)	0		0	
小腸炎	0		1	(0.8)	0	
腸炎	1	(0.8)	0		0	
心窩部不快感	0		1	(0.8)	0	
軟便	1	(0.8)	0		1	(0.9)
胃ポリープ	0		0		2	(1.9)
胃潰瘍	1	(0.8)	2	(1.6)	0	
胃炎	2	(1.5)	0		3	(2.8)
びらん性胃炎	1	(0.8)	1	(0.8)	1	(0.9)
胃腸障害	1	(0.8)	0		0	
胃食道逆流性疾患	0		2	(1.6)	2	(1.9)
歯肉出血	0		0		1	(0.9)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 7.5 MG QD (N=65) (PYS=129.8) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 15 MG QD (N=64) (PYS=125.1) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 30 MG QD (N=66) (PYS=107.9) EVENTS	(E/100PY)
痔核	0		1	(0.8)	1	(0.9)
イレウス	0		0		0	
腸管穿孔	0		1	(0.8)	0	
大腸ポリープ	1	(0.8)	1	(0.8)	1	(0.9)
口腔内潰瘍形成	2	(1.5)	0		0	
悪心	9	(6.9)	3	(2.4)	8	(7.4)
歯周病	1	(0.8)	1	(0.8)	4	(3.7)
口内炎	18	(13.9)	9	(7.2)	5	(4.6)
埋伏歯	0		0		1	(0.9)
歯痛	2	(1.5)	1	(0.8)	0	
嘔吐	1	(0.8)	3	(2.4)	3	(2.8)
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	61	(47.0)	55	(44.0)	60	(55.6)
一般・全身障害および投与部位の状態						
胸痛	1	(0.8)	2	(1.6)	1	(0.9)
異常感	1	(0.8)	0		0	
倦怠感	0		0		3	(2.8)
末梢性浮腫	2	(1.5)	1	(0.8)	2	(1.9)
発熱	3	(2.3)	3	(2.4)	9	(8.3)
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	7	(5.4)	6	(4.8)	15	(13.9)
肝胆道系障害						
胆管狭窄	0		1	(0.8)	0	
胆管結石	0		1	(0.8)	0	
胆嚢炎	0		1	(0.8)	0	
肝機能異常	1	(0.8)	2	(1.6)	2	(1.9)
脂肪肝	2	(1.5)	5	(4.0)	1	(0.9)
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	3	(2.3)	10	(8.0)	3	(2.8)
免疫系障害						
節足動物刺傷アレルギー	0		1	(0.8)	0	
季節性アレルギー	1	(0.8)	0		0	
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	1	(0.8)	1	(0.8)	0	
感染症および寄生虫症						
ダニ皮膚炎	1	(0.8)	0		0	
急性副鼻腔炎	1	(0.8)	0		1	(0.9)
口角口唇炎	0		2	(1.6)	2	(1.9)
虫垂炎	1	(0.8)	0		0	
細菌性大腸炎	0		0		1	(0.9)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 7.5 MG QD (N=65) (PYS=129.8) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 15 MG QD (N=64) (PYS=125.1) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 30 MG QD (N=66) (PYS=107.9) EVENTS	(E/100PY)
細菌感染	0		1	(0.8)	0	
気管支炎	7	(5.4)	7	(5.6)	6	(5.6)
ウイルス性気管支炎	1	(0.8)	0		0	
カンジダ感染	1	(0.8)	0		0	
蜂巣炎	0		5	(4.0)	0	
慢性副鼻腔炎	1	(0.8)	0		0	
結膜炎	3	(2.3)	4	(3.2)	2	(1.9)
細菌性結膜炎	0		1	(0.8)	0	
膀胱炎	1	(0.8)	6	(4.8)	9	(8.3)
サイトメガロウイルス感染	0		0		1	(0.9)
爪の皮膚糸状菌症	2	(1.5)	2	(1.6)	3	(2.8)
感染性腸炎	1	(0.8)	3	(2.4)	1	(0.9)
ウイルス性腸炎	1	(0.8)	0		0	
毛包炎	1	(0.8)	2	(1.6)	0	
皮膚真菌感染	0		0		1	(0.9)
胃腸炎	4	(3.1)	5	(4.0)	5	(4.6)
ウイルス性胃腸炎	1	(0.8)	0		0	
陰部ヘルペス	0		0		1	(0.9)
歯肉炎	1	(0.8)	3	(2.4)	0	
手足口病	0		0		1	(0.9)
単純ヘルペス	0		1	(0.8)	0	
帯状疱疹	9	(6.9)	13	(10.4)	15	(13.9)
播種性帯状疱疹	0		1	(0.8)	1	(0.9)
麦粒腫	1	(0.8)	1	(0.8)	0	
インフルエンザ	8	(6.2)	10	(8.0)	6	(5.6)
潜伏結核	0		0		1	(0.9)
鼻咽頭炎	84	(64.7)	71	(56.8)	77	(71.4)
食道カンジダ症	1	(0.8)	1	(0.8)	1	(0.9)
眼部単純ヘルペス	1	(0.8)	0		0	
口腔カンジダ症	0		1	(0.8)	2	(1.9)
口腔ヘルペス	7	(5.4)	1	(0.8)	4	(3.7)
外耳炎	1	(0.8)	0		1	(0.9)
中耳炎	2	(1.5)	2	(1.6)	1	(0.9)
慢性中耳炎	0		0		1	(0.9)
爪囲炎	2	(1.5)	1	(0.8)	1	(0.9)
歯周炎	2	(1.5)	2	(1.6)	3	(2.8)
直腸周囲膿瘍	0		0		1	(0.9)
咽頭炎	7	(5.4)	6	(4.8)	7	(6.5)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0		0		4	(3.7)
肺炎	4	(3.1)	1	(0.8)	5	(4.6)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 7.5 MG QD (N=65) (PYS=129.8) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 15 MG QD (N=64) (PYS=125.1) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 30 MG QD (N=66) (PYS=107.9) EVENTS	(E/100PY)
細菌性肺炎	0		1	(0.8)	1	(0.9)
腎盂腎炎	0		2	(1.6)	0	
急性腎盂腎炎	0		1	(0.8)	0	
鼻炎	1	(0.8)	2	(1.6)	0	
唾液腺炎	0		1	(0.8)	0	
副鼻腔炎	4	(3.1)	1	(0.8)	3	(2.8)
皮膚細菌感染	0		1	(0.8)	0	
皮膚感染	0		0		1	(0.9)
レンサ球菌感染	0		0		1	(0.9)
皮下組織膿瘍	0		0		0	
白癬感染	1	(0.8)	1	(0.8)	1	(0.9)
手白癬	0		1	(0.8)	0	
足部白癬	2	(1.5)	5	(4.0)	9	(8.3)
癜風	0		0		1	(0.9)
扁桃炎	2	(1.5)	0		2	(1.9)
トリコフィトン感染症	0		1	(0.8)	0	
上気道感染	4	(3.1)	2	(1.6)	5	(4.6)
尿路感染	2	(1.5)	0		2	(1.9)
ワクチン接種部位蜂巣炎	1	(0.8)	0		0	
ウイルス感染	0		0		2	(1.9)
ウイルス性上気道感染	0		1	(0.8)	0	
外陰部腟カンジダ症	0		1	(0.8)	1	(0.9)
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	174	(134.1)	174	(139.1)	194	(179.8)
傷害、中毒および処置合併症						
動物咬傷	1	(0.8)	0		0	
節足動物咬傷	1	(0.8)	0		0	
節足動物刺傷	1	(0.8)	1	(0.8)	0	
頚椎骨折	1	(0.8)	0		0	
脳振盪	1	(0.8)	0		0	
挫傷	3	(2.3)	4	(3.2)	3	(2.8)
転倒	1	(0.8)	1	(0.8)	3	(2.8)
大腿骨骨折	1	(0.8)	0		0	
足骨折	0		1	(0.8)	0	
仙骨骨折	0		0		1	(0.9)
手骨折	1	(0.8)	0		1	(0.9)
関節脱臼	0		1	(0.8)	0	
裂傷	1	(0.8)	0		0	
靭帯捻挫	3	(2.3)	1	(0.8)	6	(5.6)
四肢損傷	1	(0.8)	0		0	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 7.5 MG QD (N=65) (PYS=129.8) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 15 MG QD (N=64) (PYS=125.1) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 30 MG QD (N=66) (PYS=107.9) EVENTS	(E/100PY)
下肢骨折	0		1	(0.8)	0	
腰椎骨折	0		1	(0.8)	0	
筋挫傷	1	(0.8)	0		0	
筋断裂	1	(0.8)	0		0	
外傷後疼痛	0		0		1	(0.9)
恥骨骨折	0		1	(0.8)	0	
橈骨骨折	0		2	(1.6)	0	
肋骨骨折	0		1	(0.8)	1	(0.9)
皮膚擦過傷	2	(1.5)	1	(0.8)	0	
皮膚創傷	0		1	(0.8)	0	
脊椎圧迫骨折	2	(1.5)	2	(1.6)	3	(2.8)
脊椎骨折	1	(0.8)	0		0	
腱断裂	2	(1.5)	0		1	(0.9)
熱傷	0		2	(1.6)	0	
脛骨骨折	0		1	(0.8)	0	
歯牙破折	1	(0.8)	1	(0.8)	0	
創傷	2	(1.5)	0		1	(0.9)
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	28	(21.6)	23	(18.4)	21	(19.5)
臨床検査						
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	(2.3)	3	(2.4)	4	(3.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(2.3)	2	(1.6)	2	(1.9)
アスペルギルス検査陽性	0		1	(0.8)	0	
血中 B-D-グルカン増加	0		1	(0.8)	0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7	(5.4)	8	(6.4)	11	(10.2)
血中クレアチニン増加	0		0		1	(0.9)
血中乳酸脱水素酵素増加	0		1	(0.8)	0	
血中カリウム増加	0		0		1	(0.9)
血中ナトリウム減少	0		0		1	(0.9)
血中トリグリセリド増加	1	(0.8)	0		1	(0.9)
心電図 QT 延長	0		0		1	(0.9)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		1	(0.8)	0	
糸球体濾過率減少	0		1	(0.8)	0	
グリコヘモグロビン増加	0		1	(0.8)	0	
ヘリコバクター検査陽性	0		0		1	(0.9)
肝酵素上昇	1	(0.8)	0		1	(0.9)
B 型肝炎 DNA 増加	0		1	(0.8)	0	
高比重リポ蛋白増加	1	(0.8)	0		0	
脂質異常	0		0		1	(0.9)
肝機能検査値上昇	3	(2.3)	9	(7.2)	5	(4.6)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 7.5 MG QD (N=65) (PYS=129.8) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 15 MG QD (N=64) (PYS=125.1) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 30 MG QD (N=66) (PYS=107.9) EVENTS	(E/100PY)
リンパ球数減少	4	(3.1)	3	(2.4)	4	(3.7)
好中球数減少	1	(0.8)	0		1	(0.9)
フィラデルフィア染色体陽性	0		1	(0.8)	0	
体重増加	2	(1.5)	3	(2.4)	4	(3.7)
白血球数減少	1	(0.8)	0		4	(3.7)
尿中白血球陽性	0		0		1	(0.9)
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	27	(20.8)	36	(28.8)	44	(40.8)
代謝および栄養障害						
食欲減退	0		0		0	
脱水	0		0		1	(0.9)
糖尿病	2	(1.5)	0		0	
脂質異常症	4	(3.1)	4	(3.2)	1	(0.9)
電解質失調	1	(0.8)	0		0	
高コレステロール血症	4	(3.1)	2	(1.6)	1	(0.9)
高血糖	1	(0.8)	0		0	
高脂血症	2	(1.5)	4	(3.2)	2	(1.9)
高尿酸血症	0		1	(0.8)	0	
低ナトリウム血症	0		0		1	(0.9)
亜鉛欠乏	1	(0.8)	0		0	
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	15	(11.6)	11	(8.8)	6	(5.6)
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	5	(3.9)	3	(2.4)	2	(1.9)
背部痛	3	(2.3)	5	(4.0)	4	(3.7)
滑液包炎	1	(0.8)	0		0	
指変形	0		1	(0.8)	0	
出血性関節症	0		1	(0.8)	0	
椎間板障害	1	(0.8)	0		0	
椎間板突出	1	(0.8)	2	(1.6)	0	
腰部脊柱管狭窄症	1	(0.8)	0		1	(0.9)
筋痙縮	2	(1.5)	2	(1.6)	1	(0.9)
筋力低下	1	(0.8)	0		0	
筋骨格痛	1	(0.8)	4	(3.2)	0	
筋骨格硬直	0		2	(1.6)	1	(0.9)
筋肉痛	3	(2.3)	1	(0.8)	0	
変形性関節症	3	(2.3)	2	(1.6)	2	(1.9)
骨粗鬆症	2	(1.5)	5	(4.0)	3	(2.8)
四肢痛	1	(0.8)	2	(1.6)	2	(1.9)
顎痛	1	(0.8)	0		0	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 7.5 MG QD (N=65) (PYS=129.8) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 15 MG QD (N=64) (PYS=125.1) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 30 MG QD (N=66) (PYS=107.9) EVENTS	(E/100PY)
関節周囲炎	1	(0.8)	0		0	
偽関節	1	(0.8)	0		0	
関節リウマチ	2	(1.5)	3	(2.4)	2	(1.9)
肩回旋筋腱板症候群	0		1	(0.8)	1	(0.9)
脊柱管狭窄症	0		2	(1.6)	0	
変形性脊椎症	4	(3.1)	1	(0.8)	2	(1.9)
脊椎すべり症	0		0		2	(1.9)
滑液嚢腫	1	(0.8)	0		1	(0.9)
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	35	(27.0)	37	(29.6)	24	(22.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
急性リンパ性白血病	0		1	(0.8)	0	
胃の良性新生物	1	(0.8)	0		0	
ホジキン病	0		0		1	(0.9)
膵管内乳頭粘液性腫瘍	0		1	(0.8)	0	
脂肪腫	0		1	(0.8)	1	(0.9)
良性髄膜腫	1	(0.8)	0		0	
口腔乳頭腫	1	(0.8)	0		0	
皮膚乳頭腫	2	(1.5)	1	(0.8)	0	
子宮平滑筋腫	0		0		1	(0.9)
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	5	(3.9)	4	(3.2)	3	(2.8)
神経系障害						
脳梗塞	1	(0.8)	0		0	
浮動性めまい	3	(2.3)	1	(0.8)	0	
味覚異常	1	(0.8)	0		0	
脳症	0		0		1	(0.9)
顔面麻痺	0		0		1	(0.9)
頭痛	4	(3.1)	4	(3.2)	8	(7.4)
感覚鈍麻	1	(0.8)	1	(0.8)	3	(2.8)
末梢性ニューロパチー	1	(0.8)	0		0	
嗅覚錯誤	0		1	(0.8)	0	
ヘルペス後神経痛	2	(1.5)	3	(2.4)	6	(5.6)
神経根痛	0		1	(0.8)	0	
坐骨神経痛	1	(0.8)	3	(2.4)	0	
感覚障害	1	(0.8)	0		0	
傾眠	0		1	(0.8)	0	
一過性脳虚血発作	1	(0.8)	0		0	
視野欠損	1	(0.8)	0		0	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 7.5 MG QD (N=65) (PYS=129.8) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 15 MG QD (N=64) (PYS=125.1) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 30 MG QD (N=66) (PYS=107.9) EVENTS	(E/100PY)
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	17	(13.1)	15	(12.0)	19	(17.6)
精神障害						
不安	1	(0.8)	0		0	
不眠症	0		2	(1.6)	2	(1.9)
ストレス	0		1	(0.8)	0	
早朝覚醒型不眠症	1	(0.8)	0		0	
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	2	(1.5)	3	(2.4)	2	(1.9)
腎および尿路障害						
慢性腎臓病	1	(0.8)	0		0	
水腎症	0		1	(0.8)	1	(0.9)
緊張性膀胱	0		1	(0.8)	0	
ケトン尿	3	(2.3)	0		0	
白血球尿	1	(0.8)	0		0	
腎結石症	0		1	(0.8)	1	(0.9)
蛋白尿	3	(2.3)	0		0	
腎嚢胞	1	(0.8)	0		0	
腎機能障害	0		0		1	(0.9)
腹圧性尿失禁	1	(0.8)	0		0	
尿管結石症	1	(0.8)	0		0	
尿閉	0		1	(0.8)	0	
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	11	(8.5)	4	(3.2)	3	(2.8)
生殖系および乳房障害						
乳房石灰化	0		1	(0.8)	0	
子宮頚部上皮異形成	1	(0.8)	0		0	
性器出血	0		1	(0.8)	0	
閉経期症状	0		1	(0.8)	0	
月経過多	0		0		1	(0.9)
不規則月経	0		0		1	(0.9)
陰部そう痒症	0		1	(0.8)	0	
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	1	(0.8)	4	(3.2)	2	(1.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
喘息	5	(3.9)	2	(1.6)	6	(5.6)
慢性閉塞性肺疾患	0		1	(0.8)	0	
咳嗽	3	(2.3)	2	(1.6)	2	(1.9)
呼吸困難	1	(0.8)	0		0	
喉頭蓋嚢胞	0		1	(0.8)	0	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 7.5 MG QD (N=65) (PYS=129.8) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 15 MG QD (N=64) (PYS=125.1) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 30 MG QD (N=66) (PYS=107.9) EVENTS	(E/100PY)
間質性肺疾患	0		0		3	(2.8)
喉頭浮腫	0		0		1	(0.9)
口腔咽頭痛	1	(0.8)	1	(0.8)	0	
咽頭異常感覚	1	(0.8)	0		0	
気縦隔症	2	(1.5)	0		0	
気胸	0		0		1	(0.9)
呼吸不全	0		0		1	(0.9)
アレルギー性鼻炎	1	(0.8)	1	(0.8)	1	(0.9)
鼻漏	1	(0.8)	0		0	
上気道の炎症	0		3	(2.4)	3	(2.8)
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	15	(11.6)	11	(8.8)	18	(16.7)
皮膚および皮下組織障害						
ざ瘡	2	(1.5)	1	(0.8)	4	(3.7)
脱毛症	1	(0.8)	0		1	(0.9)
皮脂欠乏症	0		0		1	(0.9)
皮膚嚢腫	0		1	(0.8)	0	
皮膚炎	0		0		0	
ざ瘡様皮膚炎	0		1	(0.8)	0	
アレルギー性皮膚炎	0		2	(1.6)	2	(1.9)
アトピー性皮膚炎	0		1	(0.8)	0	
接触皮膚炎	0		0		0	
薬疹	1	(0.8)	3	(2.4)	2	(1.9)
皮膚乾燥	0		1	(0.8)	1	(0.9)
湿疹	4	(3.1)	7	(5.6)	11	(10.2)
皮脂欠乏性湿疹	1	(0.8)	0		1	(0.9)
紅斑	3	(2.3)	2	(1.6)	1	(0.9)
皮下出血	1	(0.8)	1	(0.8)	1	(0.9)
手皮膚炎	1	(0.8)	0		0	
多汗症	1	(0.8)	0		0	
過角化	1	(0.8)	0		2	(1.9)
嵌入爪	0		1	(0.8)	2	(1.9)
汗疹	0		0		1	(0.9)
爪破損	0		0		1	(0.9)
掌蹠角皮症	0		0		1	(0.9)
丘疹	0		1	(0.8)	1	(0.9)
そう痒症	1	(0.8)	1	(0.8)	1	(0.9)
紫斑	1	(0.8)	2	(1.6)	1	(0.9)
発疹	4	(3.1)	3	(2.4)	8	(7.4)
全身性皮疹	0		0		1	(0.9)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 7.5 MG QD (N=65) (PYS=129.8) EVENTS (E/100PY)		ABT-494 15 MG QD (N=64) (PYS=125.1) EVENTS (E/100PY)		ABT-494 30 MG QD (N=66) (PYS=107.9) EVENTS (E/100PY)	
そう痒性皮疹	0		0		0	
脂漏性皮膚炎	0		0		1	(0.9)
皮膚びらん	0		1	(0.8)	0	
皮膚亀裂	0		0		1	(0.9)
皮膚潰瘍	0		2	(1.6)	0	
日光黒子	0		1	(0.8)	0	
蕁麻疹	2	(1.5)	0		0	
黄色腫	1	(0.8)	0		0	
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	25	(19.3)	32	(25.6)	46	(42.6)
血管障害						
深部静脈血栓症	0		0		1	(0.9)
高血圧	9	(6.9)	2	(1.6)	4	(3.7)
末梢動脈閉塞性疾患	1	(0.8)	0		0	
静脈炎	0		1	(0.8)	1	(0.9)
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	10	(7.7)	3	(2.4)	6	(5.6)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT (TEAE) IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG AND NO MORE THAN 30 DAYS OF THE DRUG AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG.
E/100PY = EVENTS PER 100 PATIENT-YEARS.

Program Source Code: /yokoymx/SDA/ABT-494/RA/CSR/M14-663/U/14.3/PCMS_RUN/m14663aepy_pt.sas

相互参照：M14-663 試験 CSR W84 Table 14.3__1.2.3

表 2. 長期投与時の治験薬と関連ありの有害事象の 100 人年あたりの発現率：MedDRA のプライマリー器官別大分類及び基本語別（安全性解析対象集団）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 7.5 MG QD (N=65) (PYS=129.8) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 15 MG QD (N=64) (PYS=125.1) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 30 MG QD (N=66) (PYS=107.9) EVENTS	(E/100PY)
ANY ADVERSE EVENT	171	(131.7)	181	(144.7)	156	(144.6)
血液およびリンパ系障害						
貧血	0		1	(0.8)	1	(0.9)
白血球減少症	0		0		5	(4.6)
リンパ球減少症	2	(1.5)	3	(2.4)	2	(1.9)
好中球減少症	1	(0.8)	2	(1.6)	5	(4.6)
好中球増加症	0		1	(0.8)	0	
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	3	(2.3)	7	(5.6)	13	(12.0)
心臓障害						
動悸	0		1	(0.8)	1	(0.9)
頻脈	1	(0.8)	0		0	
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	1	(0.8)	1	(0.8)	1	(0.9)
耳および迷路障害						
耳痛	0		1	(0.8)	0	
突発性難聴	1	(0.8)	0		0	
耳鳴	0		1	(0.8)	0	
回転性めまい	0		1	(0.8)	0	
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	1	(0.8)	3	(2.4)	0	
眼障害						
アレルギー性眼瞼炎	0		1	(0.8)	0	
結膜出血	0		1	(0.8)	0	
アレルギー性結膜炎	0		1	(0.8)	0	
眼乾燥	0		1	(0.8)	0	
羞明	0		1	(0.8)	0	
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	0		5	(4.0)	0	
胃腸障害						
腹部不快感	1	(0.8)	0		0	
下腹部痛	0		0		1	(0.9)
上腹部痛	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(1.9)
痔瘻	0		0		1	(0.9)
慢性胃炎	1	(0.8)	1	(0.8)	0	
便秘	1	(0.8)	1	(0.8)	1	(0.9)
齲歯	0		1	(0.8)	0	
下痢	2	(1.5)	1	(0.8)	1	(0.9)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 7.5 MG QD (N=65) (PYS=129.8) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 15 MG QD (N=64) (PYS=125.1) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 30 MG QD (N=66) (PYS=107.9) EVENTS	(E/100PY)
十二指腸潰瘍	0		1	(0.8)	0	
消化不良	2	(1.5)	0		0	
小腸炎	0		1	(0.8)	0	
腸炎	1	(0.8)	0		0	
心窩部不快感	0		1	(0.8)	0	
胃潰瘍	0		2	(1.6)	0	
胃炎	1	(0.8)	0		0	
びらん性胃炎	1	(0.8)	0		0	
胃腸障害	1	(0.8)	0		0	
腸管穿孔	0		1	(0.8)	0	
大腸ポリープ	0		1	(0.8)	0	
悪心	2	(1.5)	0		0	
歯周病	0		0		2	(1.9)
口内炎	8	(6.2)	4	(3.2)	3	(2.8)
歯痛	0		1	(0.8)	0	
嘔吐	1	(0.8)	0		1	(0.9)
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	23	(17.7)	17	(13.6)	12	(11.1)
一般・全身障害および投与部位の状態						
胸痛	0		1	(0.8)	1	(0.9)
末梢性浮腫	0		1	(0.8)	1	(0.9)
発熱	0		1	(0.8)	4	(3.7)
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	0		3	(2.4)	6	(5.6)
肝胆道系障害						
胆嚢炎	0		1	(0.8)	0	
肝機能異常	0		1	(0.8)	1	(0.9)
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	0		2	(1.6)	1	(0.9)
感染症および寄生虫症						
ダニ皮膚炎	1	(0.8)	0		0	
急性副鼻腔炎	0		0		1	(0.9)
虫垂炎	1	(0.8)	0		0	
気管支炎	5	(3.9)	5	(4.0)	2	(1.9)
ウイルス性気管支炎	1	(0.8)	0		0	
カンジダ感染	1	(0.8)	0		0	
蜂巣炎	0		5	(4.0)	0	
結膜炎	0		1	(0.8)	0	
膀胱炎	1	(0.8)	3	(2.4)	4	(3.7)
爪の皮膚糸状菌症	1	(0.8)	1	(0.8)	1	(0.9)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 7.5 MG QD (N=65) (PYS=129.8) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 15 MG QD (N=64) (PYS=125.1) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 30 MG QD (N=66) (PYS=107.9) EVENTS	(E/100PY)
感染性腸炎	1	(0.8)	2	(1.6)	1	(0.9)
毛包炎	0		1	(0.8)	0	
胃腸炎	3	(2.3)	2	(1.6)	1	(0.9)
ウイルス性胃腸炎	1	(0.8)	0		0	
陰部ヘルペス	0		0		1	(0.9)
歯肉炎	1	(0.8)	1	(0.8)	0	
手足口病	0		0		1	(0.9)
単純ヘルペス	0		1	(0.8)	0	
帯状疱疹	9	(6.9)	11	(8.8)	15	(13.9)
播種性帯状疱疹	0		1	(0.8)	1	(0.9)
麦粒腫	1	(0.8)	0		0	
インフルエンザ	5	(3.9)	5	(4.0)	1	(0.9)
鼻咽頭炎	45	(34.7)	30	(24.0)	20	(18.5)
食道カンジダ症	1	(0.8)	1	(0.8)	0	
口腔カンジダ症	0		0		1	(0.9)
口腔ヘルペス	6	(4.6)	1	(0.8)	2	(1.9)
外耳炎	1	(0.8)	0		0	
中耳炎	2	(1.5)	2	(1.6)	0	
爪囲炎	1	(0.8)	1	(0.8)	0	
歯周炎	0		0		0	
直腸周囲膿瘍	0		0		1	(0.9)
咽頭炎	3	(2.3)	4	(3.2)	2	(1.9)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0		0		4	(3.7)
肺炎	4	(3.1)	0		3	(2.8)
細菌性肺炎	0		1	(0.8)	1	(0.9)
腎盂腎炎	0		1	(0.8)	0	
急性腎盂腎炎	0		1	(0.8)	0	
鼻炎	0		0		0	
副鼻腔炎	3	(2.3)	0		2	(1.9)
皮膚細菌感染	0		1	(0.8)	0	
足部白癬	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(1.9)
癜風	0		0		1	(0.9)
扁桃炎	1	(0.8)	0		2	(1.9)
上気道感染	2	(1.5)	2	(1.6)	2	(1.9)
尿路感染	2	(1.5)	0		1	(0.9)
ウイルス感染	0		0		1	(0.9)
ウイルス性上気道感染	0		1	(0.8)	0	
外陰部腟カンジダ症	0		1	(0.8)	1	(0.9)
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	104	(80.1)	87	(69.5)	75	(69.5)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 7.5 MG QD (N=65) (PYS=129.8) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 15 MG QD (N=64) (PYS=125.1) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 30 MG QD (N=66) (PYS=107.9) EVENTS	(E/100PY)
傷害、中毒および処置合併症						
熱傷	0		1	(0.8)	0	
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	0		1	(0.8)	0	
臨床検査						
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	(2.3)	3	(2.4)	4	(3.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(2.3)	2	(1.6)	2	(1.9)
アスペルギルス検査陽性	0		1	(0.8)	0	
血中 B-D-グルカン増加	0		1	(0.8)	0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	(2.3)	5	(4.0)	7	(6.5)
血中クレアチニン増加	0		0		1	(0.9)
血中トリグリセリド増加	1	(0.8)	0		0	
心電図 QT 延長	0		0		1	(0.9)
B 型肝炎 DNA 増加	0		1	(0.8)	0	
高比重リポ蛋白増加	1	(0.8)	0		0	
肝機能検査値上昇	2	(1.5)	6	(4.8)	1	(0.9)
リンパ球数減少	2	(1.5)	2	(1.6)	4	(3.7)
好中球数減少	1	(0.8)	0		0	
フィラデルフィア染色体陽性	0		1	(0.8)	0	
体重増加	0		1	(0.8)	1	(0.9)
白血球数減少	1	(0.8)	0		2	(1.9)
尿中白血球陽性	0		0		1	(0.9)
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	17	(13.1)	23	(18.4)	24	(22.2)
代謝および栄養障害						
糖尿病	1	(0.8)	0		0	
脂質異常症	3	(2.3)	1	(0.8)	0	
高コレステロール血症	1	(0.8)	1	(0.8)	1	(0.9)
高脂血症	1	(0.8)	3	(2.4)	1	(0.9)
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	6	(4.6)	5	(4.0)	2	(1.9)
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	0		1	(0.8)	0	
出血性関節症	0		1	(0.8)	0	
椎間板障害	1	(0.8)	0		0	
筋痙縮	0		0		1	(0.9)
筋骨格痛	1	(0.8)	0		0	
筋骨格硬直	0		1	(0.8)	0	
骨粗鬆症	0		1	(0.8)	0	
関節リウマチ	1	(0.8)	0		0	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 7.5 MG QD (N=65) (PYS=129.8) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 15 MG QD (N=64) (PYS=125.1) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 30 MG QD (N=66) (PYS=107.9) EVENTS	(E/100PY)
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	3	(2.3)	4	(3.2)	1	(0.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
急性リンパ性白血病	0		1	(0.8)	0	
胃の良性新生物	1	(0.8)	0		0	
ホジキン病	0		0		1	(0.9)
皮膚乳頭腫	0		1	(0.8)	0	
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	1	(0.8)	2	(1.6)	1	(0.9)
神経系障害						
脳梗塞	1	(0.8)	0		0	
浮動性めまい	0		1	(0.8)	0	
脳症	0		0		1	(0.9)
頭痛	0		2	(1.6)	2	(1.9)
感覚鈍麻	0		1	(0.8)	1	(0.9)
ヘルペス後神経痛	0		1	(0.8)	2	(1.9)
坐骨神経痛	0		1	(0.8)	0	
感覚障害	1	(0.8)	0		0	
一過性脳虚血発作	1	(0.8)	0		0	
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	3	(2.3)	6	(4.8)	6	(5.6)
腎および尿路障害						
水腎症	0		1	(0.8)	0	
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	0		1	(0.8)	0	
生殖系および乳房障害						
子宮頚部上皮異形成	1	(0.8)	0		0	
陰部そう痒症	0		1	(0.8)	0	
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	1	(0.8)	1	(0.8)	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
喘息	2	(1.5)	0		0	
咳嗽	1	(0.8)	1	(0.8)	1	(0.9)
間質性肺疾患	0		0		2	(1.9)
気胸	0		0		1	(0.9)
呼吸不全	0		0		1	(0.9)
鼻漏	1	(0.8)	0		0	
上気道の炎症	0		1	(0.8)	3	(2.8)
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	4	(3.1)	2	(1.6)	8	(7.4)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 7.5 MG QD (N=65) (PYS=129.8) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 15 MG QD (N=64) (PYS=125.1) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 30 MG QD (N=66) (PYS=107.9) EVENTS	(E/100PY)
皮膚および皮下組織障害						
ざ瘡	0		0		1	(0.9)
皮膚嚢腫	0		1	(0.8)	0	
アレルギー性皮膚炎	0		1	(0.8)	0	
アトピー性皮膚炎	0		1	(0.8)	0	
皮膚乾燥	0		1	(0.8)	0	
湿疹	0		1	(0.8)	1	(0.9)
紅斑	2	(1.5)	1	(0.8)	0	
爪破損	0		0		1	(0.9)
発疹	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(1.9)
皮膚潰瘍	0		2	(1.6)	0	
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	3	(2.3)	9	(7.2)	5	(4.6)
血管障害						
高血圧	1	(0.8)	1	(0.8)	1	(0.9)
静脈炎	0		1	(0.8)	0	
---	---		---		---	
TOTAL EVENTS	1	(0.8)	2	(1.6)	1	(0.9)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT (TEAE) IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG AND NO MORE THAN 30 DAYS OF THE DRUG AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG.
E/100PY = EVENTS PER 100 PATIENT-YEARS.

Program Source Code: /yokoymx/SDA/ABT-494/RA/CSR/M14-663/U/14.3/PCMS_RUN/m14663aepy_pt.sas

相互参照：M14-663 試験 CSR W84 Table 14.3__2.2.3

重篤な有害事象の叙述

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 mg QD	6[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
DEGENERATIVE DISC DISEASE	[redacted]20[redacted]
EMPHYSEMA/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: EMPHYSEMA	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: CATARACT	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: MACULAR DEGENERATION	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CERVICAL SPINE POLYRADICULOPATHY	[redacted]20[redacted]
COMMON COLD	[redacted]20[redacted]
LATENT TUBERCULOSIS	[redacted]20[redacted]
LUMBAR SPINAL STENOSIS	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 81	81

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	8 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	82
ZESTAK	UN OTHER	PRN	-148	88
KETOPROFEN	120 MG	PRN	-70	88
MELOXICAM	10 MG	QD	-69	88
METHYLPREDNISOLONE	2 MG	QD	-56	87
ISONIAZID	100 MG	TID	-21	87
ETIZOLAM	0.5 MG	QD	-21	ONGOING
AMLODIPINE	2.5 MG	QD	54	ONGOING
ALFACALCIDOL	0.5 UG	QD	74	ONGOING
GARENOXACIN	400 MG	QD	82	86
PA	1 G	TID	82	86
PARACETAMOL	300 MG	TID	82	86
AMINO ACIDS NOS W/ELECTROLYTES NOS/GLUCOSE/TH	500 ML	PRN	88	106
CEFTRIAXONE	2 G	PRN	88	106
SENNOSIDE A+B	24 MG	PRN	88	106
SODIUM CHLORIDE	1 OTHER	PRN	88	106
BACTRIM	3 OTHER	TID	88	108
ISONIAZID	300 MG	QD	88	116
LANSOPRAZOLE	15 MG	QD	88	116
PYRIDOXAL	10 MG	QD	88	116
PREDNISOLONE	40 MG	BID	88	92

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	PNEUMOCYSTIS PNEUMONIA
Preferred term	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎

AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 88 (8 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），肺気腫及び潜伏結核であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者はニューモシスチス・イロベチイ肺炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 88 日目（最終投与後 8 日目），被験者は発熱及び疲労を発現した。被験者は先行して 2 回の鼻咽頭炎（いずれも非重篤）を発現しており，鼻咽頭炎のため治験薬の投与は中断されていた（中断前の最終投与日は投与 81 日目）。白血球数は 15.5 × 10^3/mcL（基準範囲：3.5～8.5 × 10^3/mcL），β-D-グルカンは 290.6 pg/mL（基準範囲：< 11 pg/mL）であった。本事象発現前後の他の関連する臨床検査値を下表に示す。胸部コンピュータ断層撮影検査で両上肺野にすりガラス陰影，胸水及び縦隔リンパ節腫脹の所見が認められた。過形成結節は認められなかった。喀痰のニューモシスチス・カリニ遺伝学的検査は陽性であった。喀痰のポリメラーゼ連鎖反応検査は結核菌が陰性，喀痰検査はマイコバクテリウム・アビウム及びマイコバクテリウム・イントラセルラレが陰性であった。被験者はニューモシスチス・イロベチイ肺炎と診断され，入院した。本事象発現時の関節リウマチ治療薬は，メチルプレドニゾロン，メトトレキサート（以下「MTX」）及びメロキシカムであった。本事象のため，基礎治療の MTX は中断された（中断前の最終投与日は投与 82 日目）。治療として酸素療法が行われ，Bactrim，プレドニゾロン及びセフトリアキソンが投与された。本事象のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 81 日目）。投与 110 日目（最終投与後 30 日目），被験者は退院した。試験終了時点で，本事象は未消失であり，追跡期間後に消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，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」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	**Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^3 /uL**	**Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3 /uL**
Day 1	1.34	9.50
Day 82	0.62	16.76
Day 117	2.05	3.66

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
肺炎	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 mg QD	6[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
PNEUMONIA	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
EXTERNAL HAEMORRHOIDS	[redacted]20[redacted]
INTERNAL HAEMORRHOIDS	[redacted]20[redacted]
LARGE INTESTINE POLYP	[redacted]20[redacted]
OESOPHAGEAL HIATAL HERNIA	[redacted]20[redacted]
URINARY OCCULT BLOOD POSITIVE	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 82	82
ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 83	[redacted]20[redacted] / 105	23

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	100
FAMOTIDINE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	105
METHOTREXATE	2 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	105
MELOXICAM	10 MG	QD	-346	105
PREDNISOLONE	5 MG	QD	-219	105
ALFACALCIDOL	1 UG	QD	83	105
SOLITA-T1	200 ML	PRN	106	106
UNACID	3 G	BID	106	128

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	ACUTE PNEUMONIA
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 106 (2 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	128 (24 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	23 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び肺炎であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は肺炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 106 日目，被験者は発熱（38.9°C）を発現した。咳嗽及び痰の症状はなかった。胸部 X 線検査で右下肺野の透過性低下が認められた。被験者は急性肺炎と診断され，入院した。医療

機関の臨床検査では，白血球数が 9.390 × 10^3/mcL（基準範囲：5.0～8.5 × 10^3/mcL）であった。本事象発現前後の他の関連する臨床検査値を下表に示す。本事象発現時の関節リウマチ治療薬は，プレドニゾロン，メトトレキサート及びメロキシカムであった。本事象のため，併用治療の疾患修飾性抗リウマチ薬及びプレドニゾロンの投与は中断された（中断前の最終投与日は投与 105 日目）。治療薬として Unacid，クラリスロマイシン，カルボシステイン及び輸液（静脈内）が投与された。投与 116 日目，被験者は退院した。投与 128 日目，本事象は消失したと判断された。本事象のため，治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 105 日目）。

治験責任医師及び治験依頼者は，肺炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	**Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^3 /uL**	**Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3 /uL**
Day 1	1.44	5.25
Day 106	1.04	6.82
Day 118	1.80	2.87

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
呼吸不全	X	X	X	X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 mg QD	6[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
CHOLELITHIASIS: GALLSTONES	[redacted]19[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: LEFT EYE RETINAL BREAKS	19[redacted]
LIVER DISEASE (EXCLUDING HEPATITIS): LIVER DISEASE	19[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ALLERGIC RHINITIS	19[redacted]
BLOODY URINE	[redacted]20[redacted]
CHRONIC LOW BACK PAIN	[redacted]20[redacted]
GANGLION OF THE RIGHT HAND	[redacted]20[redacted]
LUMBAR SPONDYLOSIS	[redacted]20[redacted]
PERFORATED APPENDICITIS	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: ARTHRODESIS(RIGHT ANKLE)	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: POST MENISCECTOMY OF RIGHT KNEE	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: TOTAL KNEE ARTHROPLASTY(LEFT KNEE)	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,2 - 4)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 384	300

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
XALACOM	1 OTHER	QD	Y: 19[redacted]	384
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	367
CELECOXIB	200 MG	BID	Y: 20[redacted]	384
LOXOPROFEN	50 MG	PRN	Y: 20[redacted]	384
ALENDRONIC ACID	35 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	384
TROXIPIDE	100 MG	BID	29	384
METHOTREXATE	12 MG	EVERY WEEK	350	379
FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	374	381

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, DEATH, EVENT OF INTEREST*

Event Description	RESPIRATORY FAILURE
Preferred term	呼吸不全
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 384 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	384 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	1 DAYS
Severity	LIFE THREATENING
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	DEATH OF SUBJECT

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は呼吸不全を発現し，死亡した。

Clinical Course of Event 1:

被験者は，気胸による呼吸不全を発現した。また，股関節痛を伴う関節リウマチ増悪（非重篤，未消失）を併発していた。投与 384 日目の夜，被験者は入浴中に死亡しているのを発見された。剖検は行われなかった。死亡時画像診断としてコンピュータ断層撮影が行われ，直接の死因は呼吸不全であると診断された。本事象発現時の関節リウマチ治療薬は，メトトレキサート，セレコキシブ及びロキソプロフェンであった。その他の情報は提供されなかった。

治験責任医師は，呼吸不全は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，気胸を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
急性腎盂腎炎	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 mg QD	6[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: ALLERGIC RASH	[redacted]20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	[redacted]20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ALLERGY TO CHEMICALS	19[redacted]
OA HIP	20[redacted]
THYROIDITIS CHRONIC	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P40Y 0.5 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 15 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
LEVOTHYROXINE	100 UG	QD	Y: 20[redacted]	474
LOXOPROFEN	50 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
ALENDRONIC ACID	35 MG	EVERY WEEK	-298	ONGOING
RABEPRAZOLE	10 MG	QD	-298	ONGOING
IGURATIMOD	25 MG	BID	-284	420
PREDNISOLONE	3 MG	QD	-192	253

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	ACUTE PYELONEPHRITIS
Preferred term	急性腎盂腎炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 155
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	211
Duration of AE	57 DAYS
Severity	LIFE THREATENING
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は急性腎盂腎炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 155 日目，被験者は雨の中で長時間の屋外活動をした後，夕方に疲労を感じた。投与 156 日目，被験者の体温は 38°C を超えた。投与 163 日目，左腎臓のあたりに叩打痛が認められた。白血球数は 89.6 × 10^2/mcL（基準範囲：30.4～85.4 × 10^2/mcL），赤血球沈降速度は 63 mm/h（基準範囲：3～15 mm/h）であり，尿検査では白血球が 1+であった。クレアチニンは正常範囲

内であった。尿培養検査の結果は大腸菌が陽性であった。本事象発現前後の他の関連する臨床検査値を下表に示す。被験者は発熱，左腰部の叩打痛及び食欲喪失を伴う急性腎盂腎炎と診断され，入院した。本事象発現時の関節リウマチ治療薬は，イグラチモド及びプレドニゾロンであった。治療薬としてセフォチアムが静脈内投与された。本事象のため治験薬の投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 163 日目），投与 169 日目に投与が再開された。再開時に本事象の再発は認められなかった。投与 169 日目，被験者は退院した。投与 211 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，急性腎盂腎炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	**Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^3 /uL**	**Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3 /uL**
Day 1	1.68	5.4
Day 141	1.31	4.56
Day 164	1.22	7.91
Day 253	1.5	4.04

Treatment Day	**Lymphocyte % Reference Range: 21.3 - 50.2%**	**Neutrophils % Reference Range: 38.3 - 71.1%**
Day 155	16.2	76.4

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
胆管狭窄	X			
胆管結石	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 mg QD	6[redacted]	MALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: IRON DEFICIENCY ANEMIA	
PANCREATITIS: CHRONIC PANCREATITIS	[redacted]20[redacted]
PNEUMONIA: INTERSTITIAL PNEUMONIA	
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DRY SKIN	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: CARPAL CANAL SYNDROME OF RIGHT HAND	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: EXTENSOR TENDON RUPTURE OF RIGHT FOURTH FINGER	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: EXTENSOR TENDON RUPTURE OF RIGHT THIRD FINGER	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: MEDIAL AND OUTER MENISCAL TEAR OF RIGHT KNEE	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RHEUMATIC SYNOVITIS OF LEFT HAND	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RHEUMATIC SYNOVITIS OF RIGHT KNEE	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,2 - 4)
CIGARETTES (BEFORE, P45Y 1 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 15 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
CAMOSTAT	200 MG	TID	Y: 20[redacted]	564
ESOMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISOLONE	3 MG	QD	-119	505
LEFLUNOMIDE	20 MG	QD	-98	559
BACTRIM	1 OTHER	QD	-80	336
LOXOPROFEN	60 MG	BID	-28	558
SULFASALAZINE	500 MG	BID	-28	558
IRON	50 MG	QD	-28	559
PREDNISOLONE	5 MG	QD	-28	559
GENTAMICIN	UNKNOWN OTHER	PRN	192	337
BACTRIM	1 OTHER	QD	337	559
AMINO ACIDS NOS W/ELECTROLYTES NOS/GLUCOSE/TH	1000 ML	QD	346	346
SOLACET F	500 ML	QD	346	346
CEFMETAZOLE			346	347
ULINASTATIN			346	347

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	COMMON BILE DUCT STONES
Preferred term	胆管結石
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 323
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	366
Duration of AE	44 DAYS
Severity	MODERATE

Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	BILIARY STRICTURE WHICH SEEMED TO BE CAUSED BY CHRONOC PANCREATITIS
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	COMMON BILE DUCT STENOSIS
Preferred term	胆管狭窄
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 346
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	CHRONIC PANCREATITIS
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）のアジア人男性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（19[redacted] 年～）及び慢性膵炎であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は胆管結石及び総胆管狭窄を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 246 日目，被験者はかかりつけ医による腹部超音波検査で胆石が疑われたことを治験責任医師に報告した。被験者に自覚症状はなかった。投与 323 日目，有害事象として総胆管結石が報告された。被験者に症状はなかった。肝機能検査に異常は認められなかった。投与 345 日目，被験者は入院し，投与 346 日目に内視鏡的逆行性胆道膵管撮影による結石除去術を受けた。術中に総胆管狭窄（非重篤）が確認され，内視鏡的逆行性胆道ドレナージチューブが留置され

た。投与 339 日目，胆管結石のため，治験薬の投与は中断された。投与 351 日目，被験者は退院した。投与 366 日目，胆管結石は消失したと判断され，治験薬の投与が再開された。

治験責任医師は，胆管結石は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，慢性膵炎に起因すると思われる胆管狭窄を挙げた。治験依頼者は，胆管結石は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，被験者の年齢（7[redacted] 歳）及び民族性（アジア人）を典型的なリスク因子として挙げた。

Clinical Course of Event 2:

投与 558 日目，被験者は投与 346 日目に行われた内視鏡的逆行性胆道膵管撮影で確認された総胆管狭窄に対してステント置換を受けるため，入院した。投与 560 日目，被験者は内視鏡的逆行性胆道膵管撮影を受け，暫定的に留置された内視鏡的逆行性胆道ドレナージチューブ除去及び FLEXIMA™内視鏡的逆行性胆道ドレナージチューブの留置を受けた。投与 565 日目，被験者は合併症のない状態で退院した。投与 553～575 日目，治験薬の投与は中断された。胆管狭窄の再発は認められなかった。最終診察時点で，胆管狭窄は未消失と判断された。

治験責任医師は，総胆管狭窄は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，慢性膵炎を挙げた。治験依頼者は，総胆管狭窄は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，直近の内視鏡的逆行性胆道膵管撮影及び慢性膵炎の病歴を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
帯状疱疹				X
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	X			X
ヘルペス後神経痛				X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo/ABT-494 30 mg QD	4[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: IRON DEFICIENCY ANEMIA	20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
TUBERCULOSIS: LATENT UBERCULOSIS	

Other Medical History / Surgery*	Onset Date

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P27Y 0.75 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
CELECOXIB	200 MG	BID	-197	253
RABEPRAZOLE	10 MG	QD	-197	673
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	-160	247
METHOTREXATE	12 MG	EVERY WEEK	-112	253
LOXOPROFEN	100-200 MG	PRN	-42	ONGOING
ISONIAZID	300 MG	QD	-21	253
BACTRIM	0.5 OTHER	QD	277	ONGOING
PREDNISOLONE	5 MG	QD	284	353
PREDNISOLONE	2 MG	QD	290	337
PREDNISOLONE	1 MG	QD	338	353
VALACICLOVIR	1000 MG	TID	350	357
PREDNISOLONE	30 MG	QD	353	358
HYALURONIC ACID	1-2 OTHER	PRN	353	421
MECOBALAMIN	500 UG	TID	353	421
PREDNISOLONE	20 MG	QD	359	362
PREDNISOLONE	10 MG	QD	363	366
PREGABALIN	75 MG	QD	366	420

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	PNEUMOCYSTIS JIROVECII PNEUMONIA
Preferred term	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 245
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	276
Duration of AE	32 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 349
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	366
Duration of AE	18 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #3: EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER NEURALGIA
Preferred term	POST HERPETIC NEURALGIA
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 366
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	589
Duration of AE	224 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，4[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，第 1 ピリオドにプラセボ群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。喫煙者（0.75 箱／日を 27 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），甲状腺機能低下症，鉄欠乏性貧血，高血圧，潜伏結核及び水痘であった。帯状疱疹の病歴，又は帯状疱疹ワクチンの接種歴はなかった。既存

の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者はニューモシスチス・イロベチイ肺炎，帯状疱疹及びヘルペス後神経痛を発現した。また，投与 256～289 日目に肝機能検査値上昇を併発した。

Clinical Course of Event 1:

投与 245 日目，被験者は倦怠感及び発熱（37.8°C）を発現した。投与 246 日目，被験者は第 36 週目の規定来院日に治験実施施設に来院した。被験者は当初，倦怠感，発熱及び軽微な咽喉発赤の症状を伴う急性気道炎と診断された。肺音は正常であった。急性気道炎のため，治験薬の投与は中断され，paracetamol が処方された。翌日，被験者の体温は 38～40°C の範囲であった。投与 251 日目，熱は下がったが，咳嗽を発現した。投与 252 日目，鼻汁及び労作性呼吸困難が発現した。投与 253 日目，被験者は咳嗽増悪及び労作性呼吸困難の悪化を訴えた。酸素飽和度は 83%であった。胸部コンピュータ断層撮影検査で両上肺野にすりガラス陰影及び浸潤陰影が認められ，胸部 X 線検査で両上肺野に浸潤陰影が認められた。喀痰のポリメラーゼ連鎖反応検査はニューモシスチス・カリニが陽性であった。血液培養検査，尿中の肺炎球菌の莢膜抗原及びレジオネラのリポ多糖体抗原は陰性であった。被験者はニューモシスチス・イロベチイ肺炎と診断され，入院した。ニューモシスチス・イロベチイ肺炎の発現時の関節リウマチ治療薬は，メトトレキサート，セレコキシブ及びロキソプロフェンであった。酸素療法及びメチルプレドニゾロン（静脈内）によるステロイドパルス療法が開始された。治療薬として Bactrim，ピペラシリン／タゾバクタム及びアトバコンが投与された。投与 256 日目，酸素療法及びステロイドパルス療法は中止された。投与 257 日目，プレドニゾロンの経口投与が開始された。投与 259 日目，被験者は軽度の咳嗽を除き，呼吸器状態が改善した。投与 266 日目，胸部 X 線検査で両上肺野に明らかな浸潤陰影は認められなかった。投与 270 日目，被験者は退院した。投与 276 日目，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎は消失したと判断され，治験薬の投与が再開された。再開時にニューモシスチス・イロベチイ肺炎の再発は認められなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は，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」と判断した。

Clinical Course of Event 2:

投与 349 日目，被験者は右側頚部の単一の皮膚分節に帯状疱疹を発現した。皮膚以外又は中枢神経への影響は認められなかった。病歴及び身体検査から帯状疱疹と確定診断された。治療薬としてバラシクロビルが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，ロキソプロフェン及びプレドニゾロンであった。投与 351～366 日目，帯状疱疹のため治験薬の投与は中断された。投与 366 日目，帯状疱疹は消失したと判断された。

治験責任医師は，帯状疱疹は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Clinical Course of Event 3:

投与 366 日目，被験者はヘルペス後神経痛を発現した。治療薬としてプレガバリンが投与された。ヘルペス後神経痛のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 589 日目，ヘルペス後神経痛は消失したと判断された。

治験責任医師は，ヘルペス後神経痛は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
腱断裂	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 mg QD	4[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CERVIX DYSPLASIA	[redacted]20[redacted]
THE LEFT RING FINGER,LITTLE FINGER TENDON RUPTURE	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: CONIZATION	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: THE LEFT WRIST ARTHROPLASTY	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: THE LEFT RING FINGER,LITTLE FINGER TENDON GRAFT	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: THE LEFT WRIST SYNOVECTOMY	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 82	82
ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 83	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
SULFASALAZINE	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
IGURATIMOD	25 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
DICLOFENAC	25 MG	QD	-246	ONGOING
REBAMIPIDE	100 MG	QD	-30	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	THE RIGHT 4,5TH FINGER TENDON RUPTURE
Preferred term	腱断裂
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 38
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	140
Duration of AE	103 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	THE CAUSE OF THIS AE IS CONSIDERED TO BE ARTICULAR DESTRUCTION DUE TO RA BEFOR STUDY DRUG ADMINISTRATION.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，4[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び腱断裂であった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は腱断裂を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 38 日目，被験者は右第 4 指及び第 5 指の伸展困難を発現した。投与 44 日目，被験者は腱断裂と診断され，投与 46 日目に入院した。投与 47 日目，被験者は腱移植術及び手関節形成術を受けた。術後の経過は良好で，投与 54 日目に被験者は退院した。治療薬としてロキソプロフェンが投与された。本事象のため治験薬の投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 42 日

目），投与 50 日目に投与が再開された。再開時に本事象の再発は認められなかった。投与 140 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，腱断裂は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，既存の疾患を挙げた。関節リウマチは被験者にとって腱断裂のリスク因子であった。また，被験者は試験の組入れ前に手指の腱断裂の病歴があった。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
リンパ球数減少	X	X		X
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 mg QD	4[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
POLLINOSIS	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 89	5

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
EUGYNON	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CELECOXIB	200 MG	BID	Y: 20[redacted]	99
REBAMIPIDE	100 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	88
METHOTREXATE	16 MG	EVERY WEEK	-265	86

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	LYMPHOCYTE COUNT DECREASED
Preferred term	リンパ球数減少
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 85
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	99 (11 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	15 DAYS
Severity	LIFE THREATENING
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	PNEUMOCYSTIS PNEUMONIA
Preferred term	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 90 (2 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY

Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，4[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び花粉症（19[redacted] 年～）であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者はリンパ球数減少及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 85 日目，被験者は規定来院日の血液学的検査でリンパ球数減少（0.49 × 10^3/uL［基準範囲：0.91～4.28 × 10^3/uL］）が認められた。関連する臨床検査値を下表に示す。被験者は発熱（37.5°C）を発現した。リンパ球数減少のため，治験薬の投与は中断された（中断前の最終投与日は投与 89 日目）。投与 90 日目，被験者は発熱及び頭痛を発現した。投与 92 日目，被験者は発熱（38.0°C）を発現した。投与 93 日目，バイタルサインは体温 38.8°C，心拍数 115 拍/分，血圧 119/75 mmHg であり，酸素飽和度は 97%であった。被験者は気管支周辺の疼痛を発現したが，咳嗽はなかった。また，軽度の咽頭発赤が認められた。被験者は気管支炎と診断され，治療薬としてガレノキサシンが投与された。被験者は微熱，気管支周辺の疼痛及び喀痰喀出困難の持続を訴えた。投与 99 日目，胸部 X 線検査で両下肺野に点状陰影を含む不均等な淡い陰影が認められた。胸部コンピュータ断層撮影検査で両肺下葉に不整なすりガラス陰影が認められた。被験者は間質性肺炎と診断され，治療薬としてプレドニゾロン及びレボフロキサシンが投与された。被験者は入院を拒否した。投与 100 日目，血液学的検査で β-D-グルカンは 83.5 pg/mL（スクリーニング時は陰性であった）であり，被験者はニューモシスチス肺炎と診断された。気管支肺胞洗浄検査及び喀痰検査は行われなかった。ニューモシスチス・イロベチイ肺炎の発現前後の関連する臨床検査値を下表に示す。リンパ球数減少及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎の発現時の関節リウマチ治療薬は，メトトレキサート及びセレコキシブであった。ニューモシスチス・イロベチイ肺炎のため，基礎治療の疾患修飾性抗リウマチ薬の投与は中断された（中断前の最終投与日は投与 86 日目）。ニューモシスチス肺炎の治療薬としてバクタ配合錠，アトバコン及びプレドニゾロンが投与された。リンパ球数減少及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 89 日目）。投与 99 日目，リンパ球数減少は消失したと判断された。試験終了時点で，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎は未消失と判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，リンパ球数減少は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

治験責任医師及び治験依頼者は，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」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	**Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.91 - 4.28 × 10^3 /uL**	**Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3 /uL**
Day 1	0.85	2.78
Day 57	1.28	2.28
Day 85	0.49	4.43
Day 99	2.31	3.53
Day 120	1.91	5.12

Treatment Day	**Beta-D-glucan Reference Range: 0.00 - 10.90 pg/mL**	**KL-6 Reference Range: 0.00 - 499.00 U/mL**
Day 99	83.5	474
Day 106	Not reported	808
Day 120	25.6	616

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
口腔カンジダ症				X
細菌性肺炎	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 mg QD	4[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
EYE DISEASE/DISORDER: DRYEYE	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: REFLUX ESOPHAGITIS	[redacted]20[redacted]
HEARING DISORDER: SUDDEN DEAFNESS	[redacted]20[redacted]
HYPOTHYROIDISM: HASHIMOTO'S THYROIDITIS	19[redacted]
OSTEOPOROSIS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DRYSKIN	20[redacted]
FRACTURE OF LEFT LITTLE TOE	20[redacted]
LEFT LIGAMENT RUPTURE	20[redacted]
POLLINOSIS	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 85	85
ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 86	[redacted]20[redacted] / 314	229

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
METHOTREXATE	8 MG	EVERY WEEK	-214	311
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	-214	312
LEVOTHYROXINE	75 UG	QD	-126	ONGOING
CELECOXIB	200 MG	BID	-79	289
NADIFLOXACIN	1 %	BID	29	ONGOING
IRON	50 MG	QD	86	ONGOING
ELDECALCITOL	0.75 UG	QD	142	ONGOING
CLINDAMYCIN	1 %	BID	227	314
BENZOYL PEROXIDE	2.5 %	QD	289	314
PYRIDOXAL	30 MG	BID	289	314
RIBOFLAVIN	20 MG	BID	289	314
TERBINAFINE	1 %	QD	289	314

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	ORAL CANDIDA
Preferred term	口腔カンジダ症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 52
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	78
Duration of AE	27 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO

SAE Criteria	NONE

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	BACTERIAL PNEUMONIA
Preferred term	細菌性肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 298
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，4[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），皮膚乾燥，眼乾燥及び橋本病であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は口腔カンジダ症及び細菌性肺炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 52 日目，被験者は口腔カンジダ症を発現した。治療薬として，アムホテリシン B が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，セレコキシブ及びメトトレキサート（以下「MTX」）であった。口腔カンジダ症の発現前後の関連する臨床検査値を下表に示す。口腔カンジダ症のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 78 日目，口腔カンジダ症は消失したと判断された。

治験責任医師は，口腔カンジダ症は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^3 /uL	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3 /uL
Day 1	1.22	4.78
Day 58	0.75	1.65
Day 86	0.96	1.57

Clinical Course of Event 2:

投与 298 日目，被験者は湿性咳嗽を発現した。投与 320 日目，被験者は咳嗽増悪，呼吸困難及び喀痰増加を訴え，救急治療室を受診した。受診時，被験者は軽度の発熱及び両胸の喘鳴が認められた。胸部 X 線検査で左下肺野に浸潤陰影が認められ，胸部コンピュータ断層撮影検査で両側の肺炎が認められた。喀痰の一般細菌検査では，常在菌叢のカンジダ・アルビカンスが陽性であった。プロカルシトニンは 0.05 ng/mL（基準範囲：＜0.05 ng/mL）であり，血沈検査は 67 mm/hr（基準範囲：5～15 mm/hr）に亢進していた。細菌性肺炎の発現前後の他の関連する臨床検査値を下表に示す。被験者は細菌性肺炎と診断され，入院した。細菌性肺炎の発現時の関節リウマチ治療薬は，MTX 及びセレコキシブであった。細菌性肺炎の治療薬として，カルボシステイン，セフジトレン，チペピジン，ツロブテロール，gualenic acid，デキストロメトルファン，トラネキサム酸，コデイン，モンテルカスト，ジメモルファン，メキタジン，prunus serotine，ガレノキサシン，ベポタスチン，タゾバクタム，ロキソプロフェン，アンブロキソール，オロパタジン，アモキシシリン，clavulanic acid，輸液（静脈内）及びフルチカゾン（経鼻及び吸入）が投与された。細菌性肺炎のため，併用治療の疾患修飾性抗リウマチ薬の投与は中断された（中断前の最終投与日は投与 311 日目）。細菌性肺炎のため，治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 314 日目）。投与 329 日目，被験者は退院した。試験終了時点で，細菌性肺炎は未消失と判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，細菌性肺炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.91 - 4.28 × 10^3 /uL	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3 /uL
Day 1	1.22	4.78
Day 251	0.98	2.38
Day 342	2.59	3.70
Day 372	1.49	2.05

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
喉頭蓋嚢胞	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 mg QD	7[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
OSTEOPOROSIS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DYSLIPIDAEMIA	[redacted]20[redacted]
GASTRITIS ATROPHIC	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 83	83
ABT-494 15 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 84	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ATORVASTATIN	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ELDECALCITOL	0.75 UG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ETODOLAC	200 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
SULFASALAZINE	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
ESOMEPRAZOLE	20 MG	QD	-28	ONGOING
SALICYLIC ACID	OTHER	QD	13	ONGOING
UREA	OTHER	BID	13	ONGOING
MENATETRENONE	15 MG	QD	29	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	EPIGLOTTIC CYST
Preferred term	喉頭蓋嚢胞
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 395
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	490
Duration of AE	96 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	WE CONSIDER THAT THE EPIGROTTIC CYST IS CONGENITAL ONE.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（19[redacted] 年～）であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は喉頭蓋嚢胞を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 395 日目，被験者は規定来院日の身体検査で喉頭蓋嚢胞が認められた。被験者に症状はなかったが，本人の希望により嚢胞切除術が予定された。投与 489 日目，被験者は入院し，投

与 490 日目に喉頭蓋嚢胞切除術を受けた。治療薬としてセファゾリン，paracetamol，レミフェンタニル及びアモキシシリンが投与された。投与 490 日目，本事象は消失したと判断された。投与 491 日目，被験者は退院した。本事象のため治験薬の投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 482 日目），投与 498 日目に投与が再開された。再開時に本事象の再発は認められなかった。

治験責任医師は，喉頭蓋嚢胞は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，被験者の既存の特異体質を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
頚椎骨折	X			
脂肪肝				X
脊椎骨折	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo/ABT-494 7.5 mg QD	7[redacted]	MALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
CEREBRAL VASCULAR ACCIDENT	[redacted]20[redacted]
DIABETES MELLITUS	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
GASTROINTESTINAL: TYPHLITIS	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (BEFORE, P45Y 1 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 7.5 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
AMLODIPINE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	513
CANDESAR A	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	513
VILDAGLIPTIN	50 MG	BID	Y: 20[redacted]	541
ACETYLSALICYLIC ACID	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
GLIMEPIRIDE	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LANSOPRAZOLE	15 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ETODOLAC	200 MG	BID	-272	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	-272	ONGOING
REBAMIPIDE	100 MG	BID	-272	ONGOING
METHOTREXATE	4 MG	OTHER	87	508
EFINACONAZOLE	0.05 ML	QD	421	ONGOING
AMLODIPINE	7.5 MG	QD	514	ONGOING
AZILSARTAN	20 MG	QD	514	ONGOING
METHOTREXATE	4 MG	OTHER	521	ONGOING
TENELIGLIPTIN	20 MG	QD	542	ONGOING

EVENT #1 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	CERVICAL VERTEBRAL FRACTURE C2
Preferred term	頚椎骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 505
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	675
Duration of AE	171 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	DOWNFALL
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	FRACTURED SPINOUS PROCESS

Preferred term	脊椎骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 505
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	675
Duration of AE	171 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	DOWNFALL
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #3 : EVENT OF INTEREST*

Event Description	FATTY LIVER
Preferred term	脂肪肝
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 675
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted] 歳（登録時）のアジア人男性であり，第 1 ピリオドにプラセボ群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 7.5 mg 群にランダム化された。飲酒者（2 杯未満／日）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），高血圧，糖尿病及び脳血管発作（20[redacted] 年）であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は脊椎骨折，頚椎骨折及び脂肪肝を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 503 日目，被験者は雪道で転倒し，翌日に頚部痛及び胸痛を発現した。投与 505 日目，核磁気共鳴画像法検査で棘突起骨折及び第 2 頚椎骨折が認められた。同日，被験者は入院し，ネックカラーを用いた治療が開始された。投与 234 日目，コンピュータ断層撮影検査では骨の偏位は認められず，被験者は歩行訓練を開始した。投与 544 日目，被験者は退院した。脊椎骨折及び頚椎骨折のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 675 日目，脊椎骨折及び頚椎骨折はいずれも消失したと判断された。

治験責任医師は，脊椎骨折は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，脊椎骨折は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，骨折のリスクを増加させる基礎疾患の関節リウマチを背景とした外傷性骨折を挙げた。

治験責任医師は，頚椎骨折は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，頚椎骨折は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，骨折を起こしやすい基礎疾患の関節リウマチを背景とした外傷性骨折であることを挙げた。

Clinical Course of Event 3:

投与 675 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は腹部超音波検査の結果，脂肪肝と診断された。関連する臨床検査値（中央検査機関）を下表に示す。脂肪肝に関連する臨床症状は認められなかった。本事象発現前，飲酒が新たなリスク因子として報告されたが，病歴の変更又は他の新たなリスク因子の報告はなかった。治療薬の報告はなかった。関連する関節リウマチ治療薬は，メトトレキサート及びエトドラクであった。脂肪肝のため治験薬の投与が中断されることはなかった。最終診察時点で，脂肪肝は未消失と判断された。

治験責任医師は，脂肪肝は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Alanine Aminotransferase Reference Range: 6 - 35 u/L	Aspartate Aminotransferase Reference Range: 11 - 36 u/L	Alkaline Phosphatase Reference Range: 35 - 130 u/L
Day 1	12	17	152
Day 505	48	93	119
Day 591	24	26	144
Day 675	17	23	122
Day 759	23	29	138

Treatment Day	HDL Cholesterol Reference Range: 31 - 75 mg/dL	LDL Cholesterol Reference Range: 88 - 186 mg/dL	Triglycerides Reference Range: 58 -260 mg/dL
Day 1	58	92	110
Day 505	68	125	123
Day 591	54	159	136
Day 675	51	157	182
Day 759	51	143	145

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
肝機能異常				X
帯状疱疹	X			X
ヘルペス後神経痛				X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo/ABT-494 30 mg QD	6[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	20[redacted]
LIVER DISEASE (EXCLUDING HEPATITIS): FATTY LIVER	[redacted]20[redacted]
LIVER DISEASE (EXCLUDING HEPATITIS): HEPATIC FUNCTION DISORDER	20[redacted]
MIGRAINE HEADACHE	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHICKEN POX	19[redacted]
POLLINOSIS	19[redacted]
SECONDARY SJOGREN'S SYNDROME	[redacted]20[redacted]
VERTEBROBASILAR INSUFFICIENCY	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (BEFORE, P6Y 0.5 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 83	83
ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 84	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
SULFASALAZINE	250 MG	BID	-349	473
ETODOLAC	200 MG	BID	-297	526
REBAMIPIDE	100 MG	BID	-297	ONGOING
KETOPROFEN	20 MG	PRN	-150	ONGOING
URSODEOXYCHOLIC ACID	100 MG	BID	-120	139
DICLOFENAC	50 MG	PRN	-36	361
AMLODIPINE	5 MG	QD	1	ONGOING
URSODEOXYCHOLIC ACID	300 MG	QD	140	540
LULICONAZOLE	APPLICATION MG	QD	474	503
SULFASALAZINE	250 MG	QD	474	526
VALACICLOVIR	1000 MG	TID	523	526
ACICLOVIR	500 MG	TID	526	533
HEPARIN	10 ML	TID	526	533
ULTRACET	1 OTHER	TID	526	542
METOCLOPRAMIDE	5 MG	TID	526	672
WHITE SOFT PARAFFIN	APPLICATION MG	QD	526	672
TRIAMCINOLONE	APPLICATION MG	QD	531	542
LIDOCAINE	2 ML	OTHER	533	533
NEW LECICARBON	2.6 G	OTHER	533	533
SENNOSIDE A+B	12 MG	OTHER	533	533
MAGNESIUM OXIDE	330 MG	BID	533	571
PREGABALIN	75 MG	BID	538	571

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	DEGRADATION OF HEPATIC FUNCTION DISORDER
Preferred term	肝機能異常

AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 112
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 518
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	542
Duration of AE	25 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #3: EVENT OF INTEREST*

Event Description	POST HERPETIC NEURALGIA
Preferred term	ヘルペス後神経痛
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 538
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	672
Duration of AE	135 DAYS
Severity	MODERATE

Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，第 1 ピリオドにプラセボ群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。飲酒者（2 杯未満／日）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），肝機能障害（20[redacted] 年～，ウルソデオキシコール酸で治療中），高血圧（20[redacted] 年～），脂肪肝（20[redacted] 年～）及び水痘（19[redacted] 年）であった。帯状疱疹ワクチンの接種歴はなく，副腎皮質ステロイドは使用していなかった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は肝機能異常，帯状疱疹及びヘルペス後神経痛を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 112 日目，被験者は肝機能異常を発現した。被験者は試験期間を通して，基準値上限の 2 倍以下のアラニンアミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが認められた。被験者に肝機能異常に関連する症状はなく，既往歴の変化又は肝機能異常の発現に先行する新規のリスク因子はなかった。投与 140 日目，ウルソデオキシコール酸の用量は 100 mg（1 日 2 回）投与から 300 mg（1 日 1 回）投与に増量された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，sulfasalazine，エトドラク，ジクロフェナク及びケトプロフェンであった。肝機能異常のため治験薬の投与が中断されることはなかった。最終診察時点で，肝機能異常は未消失と判断された。

治験責任医師は，肝機能異常は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Alanine Aminotransferase Reference Range: 6 - 34 u/L	Aspartate Aminotransferase Reference Range: 9 - 34 u/L	Alkaline Phosphatase Reference Range: 35 - 123 u/L
Day 1	22	25	115
Day 112	38	37	155
Day 336	68	57	134
Day 504	74	61	164

Clinical Course of Events 2 and 3:

投与 518 日目，被験者は右胸痛を発現し，投与 520 日目に発疹を発現した。投与 523 日目，被験者は右側 T4 領域の単一の皮膚分節の帯状疱疹と診断された。皮膚以外又は中枢神経系への影響は認められなかった。投与 526 日目，被験者は疼痛，発熱及び食欲不振の症状を伴う帯状疱疹のため入院した。帯状疱疹の発現前後の関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，アシクロビル（静脈内），バラシクロビル（経口），トラマドール塩酸塩／アセトアミノフェン及び白色ワセリン（外用）が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，エトドラク及び sulfasalazine であった。投与 538 日目，被験者はヘルペス後神経痛（非重篤）を発現した。治療薬としてメコバラミン及びプレガバリンが投与された。帯状疱疹のため治験薬の投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 523 日目），投与 543 日目に投与が再開された。投与 542 日目，被験者は退院し，帯状疱疹は消失したと判断された。ヘルペス後神経痛は未消失と判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，帯状疱疹は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，ヘルペス後神経痛は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^3 /uL	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3 /uL
Day 1	1.1	3.44
Day 504	0.75	1.44

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
サイトメガロウイルス感染				X
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo/ABT-494 30 mg QD	6[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
PEPTIC ULCER DISEASE: GASTRIC ULCER	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P32Y 0.15 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 137	53

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
CELECOXIB	200 MG	BID	-292	141
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	-289	132
LANSOPRAZOLE	15 MG	QD	-117	141
METHOTREXATE	16 MG	EVERY WEEK	-116	130
LEVOFLOXACIN	500 MG	QD	137	141
DIPHENHYDRAMINE	4 OTHER	TID	141	144
PREDNISOLONE	40 MG	BID	141	145
LEVOFLOXACIN	500 MG	QD	141	148
GANCICLOVIR	240 MG	BID	144	152

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	PNEUMOSISTIS PNEUMONIA
Preferred term	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 134
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	CYTOMEGARO VIRUS INFECTION
Preferred term	サイトメガロウイルス感染
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 144 (8 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	152 (16 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	9 DAYS

Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，第 1 ピリオドにプラセボ群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。喫煙者（0.15 箱／日を 32 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者はニューモシスチス・イロベチイ肺炎及びサイトメガロウイルス感染を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 134 日目，被験者はニューモシスチス・イロベチイ肺炎を発現した。投与 141 日目，被験者は発熱（38°C），呼吸困難，咳嗽及び動悸を発現した。酸素飽和度は 88%であった。β-D-グルカンは 83.9 pg/mL（基準範囲：0.00～11.0 pg/mL）であった。他の関連する臨床検査値を下表に示す。胸部コンピュータ断層撮影検査で両肺にすりガラス陰影が認められ，胸部 X 線検査でニューモシスチス肺炎の典型的な画像所見が認められた。喀痰のポリメラーゼ連鎖反応検査はニューモシスチス・カリニが陽性であった。ニューモシスチス・イロベチイ肺炎の発現時の関節リウマチ治療薬は，メトトレキサート及びセレコキシブであった。被験者は入院し，治療薬としてレボフロキサシン，ジフェンヒドラミン，プレドニゾロン，アトバコン及びペンタミジンが投与された。投与 144 日目，被験者はサイトメガロウイルス感染（非重篤）を発現し，治療薬としてガンシクロビルが投与された。サイトメガロウイルス感染のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 152 日目，サイトメガロウイルス感染は消失したと判断された。投与 171 日目，被験者は退院した。ニューモシスチス・イロベチイ肺炎のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 137 日目）。試験終了時点で，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎は未消失と判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，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」と判断した。

治験責任医師は，サイトメガロウイルス感染は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^3 /uL	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3 /uL
Day 1	1.97	5.63
Day 141	2.57	13.79
Day 148	3.28	7.91
Day 171	4.91	3.42

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
大動脈瘤破裂	X		X	X
間質性肺疾患		X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 mg QD	6[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
HYPERLIPIDEMIA: HYPER CHOLESTEROLAEMIA	[redacted]20[redacted]
PEPTIC ULCER DISEASE: DUODENAL ULCER	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,MORE THAN 4)
CIGARETTES (BEFORE, P3Y 1 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 14	14

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
METHOTREXATE	8 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	15
ALDIOXA	100 MG	BID	-154	ONGOING
ETODOLAC	200 MG	BID	-137	ONGOING
EZETIMIBE	10 MG	QD	-111	ONGOING
FOLIC ACID	1.5 MG	QD	-56	15
PREDNISOLONE	5 MG	BID	30	ONGOING

EVENT #1: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	INTERSTITIAL PNEUMONIA
Preferred term	間質性肺疾患
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 12
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, DEATH, EVENT OF INTEREST*

Event Description	THORACOABDOMINAL ANEURYSM, RUPTURED
Preferred term	大動脈瘤破裂
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 144 (131 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	210 (197 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	67 DAYS
Severity	LIFE THREATENING
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY

Other Cause of Event	THERE IS A POSSIBILITY OF CAUSALITY BETWEEN THIS SAE AND THE STEROID MEDICATION. THE STEROID MEDICATION HAS BEEN DOSED FOR THE TREATMENT EMERGENT ADVERSE EVENT OF INTERSTITIAL PNEUMONIA.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, DEATH OF SUBJECT

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。元喫煙者（1 箱／日を 3 年間），元飲酒者（4 杯超／日）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び高コレステロール血症であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は間質性肺疾患及び大動脈瘤破裂を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 12 日目，被験者は間質性肺疾患（医師記載用語：間質性肺炎，非重篤）を発現した。治療薬として PA，レボフロキサシン，ミノサイクリン，カルボシステイン及びプレドニゾロンが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，メトトレキサート（以下「MTX」）及びエトドラクであった。間質性肺疾患のため MTX の投与は中断された。間質性肺疾患のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 14 日目）。試験終了時点で，間質性肺疾患は未消失と判断された。

治験責任医師は，間質性肺疾患は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Clinical Course of Event 2:

投与 14 日目，間質性肺疾患のため治験薬の投与は中止された。治験責任医師は 30 日追跡調査期間後の投与 144 日目（最終投与後 131 日目）に，胸痛及び背部痛を伴う大動脈瘤破裂のため入院したことを被験者より報告された。治験責任医師は，大動脈瘤破裂のリスク因子として高コレステロール血症を挙げた。投与 175 日目（最終投与後 162 日目），被験者は大動脈人工血管置換術を受けた。投与 209 日目（最終投与後 196 日目），被験者は真菌性敗血症によるショックを発現し，投与 210 日目（最終投与後 197 日目）に死亡した。

治験責任医師は，大動脈瘤破裂は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，大動脈瘤破裂は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，大動脈瘤破裂の発現 5 ヵ月前に治験薬の投与は中止していたため，時間的な関連性は考えにくいことを挙げた。また，ヤヌスキナーゼ阻害と血管障害との関連は認められていないことを挙げた。被験者は間質性肺炎に対して高用量の副腎皮質ステロイドを投与されており，ステロイドは血管系事象に関連することが知られている。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
間質性肺疾患	X	X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 mg QD	6[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
EYE DISEASE/DISORDER: ASTHENOPIA	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: CATARACT(LEFT)	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: DRY EYE	[redacted]20[redacted]
HEPATITIS: HEPATITIS B VIRUS	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
MENOPAUSE	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 56	56

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	5 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	59
PIRENOXINE	A FEW DROPS ML	QID	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	12 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	57
DIQUAFOSOL	A FEW DROPS ML	QID	Y: 20[redacted]	ONGOING
RISEDRONIC ACID	75 MG	OTHER	-349	53
PREDNISOLONE	2 MG	QD	-235	65
ETODOLAC	100 MG	PRN	-48	58
REBAMIPIDE	100 MG	PRN	-48	58
RABEPRAZOLE	10 MG	QD	2	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	INTERSTITIAL PNEUMONIA
Preferred term	間質性肺疾患
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 53
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	204 (149 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	152 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は間質性肺疾患を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 53 日目，被験者は発熱（40°C），咳嗽及び痰を発現した。投与 55 日目，これらの症状に対して抗生物質が処方された。投与 58 日目，被験者は発熱（39°C）を発現し，精査及び治療目的で入院した。本事象発現前後の関連する臨床検査値（治験実施施設）を下表に示す。胸部 X 線検査で両下肺野に網状陰影が認められた。胸部コンピュータ断層撮影検査でも綿花状陰影及び気管支拡張症が認められた。被験者は間質性肺炎と診断された。気管支鏡検査は行われず，報告された間質性肺炎が確認できる気管支肺胞洗浄検査又は経気管支生検の確定診断データは入手できなかった。本事象発現時の関節リウマチ治療薬は，プレドニゾロン及びメトトレキサートであった。本事象のため，併用治療の疾患修飾性抗リウマチ薬及びプレドニゾロンの投与は中止された（最終投与日はそれぞれ投与 57 日目及び投与 65 日目）。治療薬としてメロペネムが静脈内投与された。投与 64 日目，画像検査（詳細不明）で両肺野に陰影の増強が認められ，被験者の呼吸状態は悪化した。メチルプレドニゾロンによるパルス療法が開始され，この他に治療薬としてプレドニゾロン，レボフロキサシン及び輸液（静脈内）が投与された。投与 86 日目，胸部コンピュータ断層撮影検査で改善が認められた。投与 94 日目，被験者は退院した。本事象のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 56 日目）。投与 204 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，間質性肺疾患は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	White Blood Cells Reference Range: 3500 - 9500/microL	Neutrophils (%) Reference Range: 41 - 73 %	Lymphocytes (%) Reference Range: 20 - 50%
Day 58	9110	92.1	6.0
Day 64	13040	68.6	23.7
Day 79	19330	65.8	24.2
Day 86	17020	66.6	24.5

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
網膜分離症	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 7.5 mg QD	6[redacted]	MALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
DIABETES MELLITUS	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ALLERGIC RHINITIS	[redacted]20[redacted]
ATRIAL FLUTTER RADIOFREQUENCY CATHETER ABLATION	[redacted]20[redacted]
ECZEMA	[redacted]20[redacted]
IRON DEFICIENCY ANEMIA	20[redacted]
MYOCARDIAL INFARCTION OLD	[redacted]19[redacted]
PERCUTANEOUS TRANSLUMINAL CORONARY ANGIOPLASTY	[redacted]19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (BEFORE, P24Y 1 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 7.5 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 85	85
ABT-494 7.5 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 86	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	5 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
AMLODIPINE BESILATE W/AZILSARTAN	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METFORMIN	250 MG	QD	-99	ONGOING
SITAGLIPTIN	50 MG	QD	-99	ONGOING
IGURATIMOD	25 MG	QD	-96	ONGOING
RABEPRAZOLE	10 MG	QD	-96	ONGOING
BEPOTASTINE	10 MG	QD	-1	ONGOING
CLOBETASOL	PROPER QUANTITY ML	PRN	-1	ONGOING
CLOBETASOL	PROPER QUANTITY G	PRN	-1	ONGOING
IPRAGLIFLOZIN	50 MG	QD	15	ONGOING
AMPHOTERICIN B	PROPER QUANTITY OTHER	PRN	298	ONGOING
FLUTICASONE	PROPER QUANTITY OTHER	PRN	298	ONGOING
MICONAZOLE	PROPER QUANTITY OTHER	PRN	298	ONGOING
METHOTREXATE	8 MG	OTHER	308	ONGOING
KETOPROFEN	80 MG	QD	415	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	LEFT RETINOSCHISIS
Preferred term	網膜分離症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 490
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	THING WITH THE AGING
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）のアジア人男性であり，ウパダシチニブ 7.5 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），糖尿病（20[redacted] 年～），高血圧（20[redacted] 年～）であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は網膜分離症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 490 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は左眼に網膜分離症を発現し，同日入院した。被験者は入院の数ヵ月前に加齢に伴う飛蚊症を発現していた。被験者は眼科手術を受けた。関連する関節リウマチ治療薬はメトトレキサート及びイグラチモドであった。投与 485 日目，本事象のため治験薬の投与は中断され，投与 496 日目に退院した。投与 512 日目，治験薬の投与は再開された。最終診察時点で，本事象は未消失と判断された。

治験責任医師は，網膜分離症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，網膜分離症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，被験者の年齢に関連している可能性が高いことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
痔核	X			
帯状疱疹				X
鼻炎	X			X
突発性難聴	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 mg QD	3[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHRONIC RHINITIS	19[redacted]
CHRONIC THYROIDITIS	19[redacted]
CONSTIPATION	[redacted]20[redacted]
DRUG ERUPTION	[redacted]20[redacted]
ENDOMETRIOSIS	20[redacted]
POSTPARTUM DEPRESION	[redacted]20[redacted]
POSTPARTUM HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
PROLAPSED INTERNAL HEMORRHOIDS	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2)
CIGARETTES (BEFORE, P5Y 1 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 15 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
AMLODIPINE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
AZILSARTAN	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	50 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	8 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
GOREISAN	2.5 G	QD	-252	141
PAROXETINE	25 MG	QD	-163	140
ESZOPICLONE	3 MG	QD	-100	84
CLONAZEPAM	1 MG	QD	-100	ONGOING
CHLORPROMAZINE	25-50 MG	PRN	-44	119
VALPROIC ACID	200 MG	BID	13	252
CHLORPROMAZINE	10 MG	QD	57	84
CEFMETAZOLE	1 G	QD	111	111
DICLOFENAC	50 MG	PRN	111	115
PAROXETINE	12.5 MG	QD	141	455
RANITIDINE	150 MG	QD	141	666
ALPRAZOLAM	0.4 MG	QD	169	196
ANUSTAT	- OTHER	PRN	181	262
VALPROIC ACID	200 MG	QD	253	336
ANUSTAT	- OTHER	PRN	263	730
VALACICLOVIR	1000 MG	TID	293	300
PARACETAMOL	500 MG	PRN	294	295
GENTAMICIN	- OTHER	QD	297	303

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	CHRONIC RHINITIS
Preferred term	鼻炎

AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 111
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	386
Duration of AE	276 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	THERE ARE THE NO INTERACTION BETWEEN THE STUDY DRUG AND CHRONIC RHINITS WHO THE SUBJECT HAS BEEN SUFFERED FROM,BEFORE STARTING THE STUDY DRUG.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	PROLAPSED INTERNAL HAEMORRHOIDS
Preferred term	痔核
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 179
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	262
Duration of AE	84 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	SHE HAS BEEN SUFFERED FROM EH BEFOR TAKING THE SUTDY DRUG.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #3: EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 289
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	386
Duration of AE	98 DAYS

Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #4: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	SUDDEN DEAFNESS
Preferred term	突発性難聴
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 301
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	395
Duration of AE	95 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	THERE IS NO RELATIONSHIP TO THE IP BECAUSE IP HAD BEEN INTERRUPTED BEFORE THIS SAE OCCURRED.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，3[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），慢性鼻炎，脱出痔核，便秘，慢性甲状腺炎，産後うつ病及び分娩後高血圧であった。水痘の病歴，帯状疱疹ワクチンの接種歴及びステロイドの治療歴はなかった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は鼻炎，痔核，帯状疱疹及び突発性難聴を発現した。

Clinical Course of Event 1:

被験者は既存の慢性鼻炎（19[redacted] 年～）を有していた。被験者は鼻汁を訴えたが，状態は安定していた。投与 111 日目，被験者は耳鼻咽喉科に入院した。同日，症状の悪化はみられなかったが，被験者の希望による慢性鼻炎に対する待機的手術が行われた。投与 115 日目，被験者は退院した。治療薬としてセフメタゾール，ジクロフェナク，セフジトレン，デキストロメトル

ファン，トスフロキサシン及びカルボシステインが投与された。鼻炎のため治験薬の投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 110 日目），投与 115 日目に投与が再開された。再開時に鼻炎の再発は認められなかった。投与 386 日目，鼻炎は消失したと判断された。

治験責任医師は，鼻炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，鼻炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，被験者の既存の症状を挙げた。

Clinical Course of Event 2:

被験者は既存の脱出痔核（20[redacted] 年～）を有していた。投与 179 日目，被験者の希望による痔核手術を受けるため，被験者は肛門科に入院した。投与 180 日目，被験者は痔核手術を受け，手術は成功した。投与 184 日目，被験者は退院した。治療薬としてロキソプロフェン，酸化マグネシウム，ケイ酸アルミニウム／炭酸カルシウム／diasta，bifidobacterium lactis，トコフェロール，ジクロフェナク，benzocaine（外用），プロクトセディル（外用），カルバゾクロム（静脈内），セフォチアム（静脈内）及び輸液（静脈内）が投与された。痔核のため治験薬の投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 173 日目），投与 184 日目に投与が再開された。再開時に痔核の再発は認められなかった。投与 262 日目，痔核は消失したと判断された。

治験責任医師は，痔核は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，痔核は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，痔核の要因となる既存の便秘を挙げた。

Clinical Course of Event 3:

投与 289 日目，被験者は左側 T6 及び T7 領域の 2 ヵ所の皮膚分節に帯状疱疹（非重篤）を発現した。皮膚以外又は中枢神経系への影響は認められなかった。病歴及び身体検査から確定診断された。治療薬としてバラシクロビル，paracetamol 及びゲンタマイシンが投与された。帯状疱疹の発現前後の関連する臨床検査値を下表に示す。関連する併用関節リウマチ治療薬は，メトトレキサートであった。帯状疱疹のため治験薬の投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 294 日目），投与 313 日目に投与が再開された。再開時に帯状疱疹の再発は認められなかった。投与 386 日目，帯状疱疹は消失したと判断された。

治験責任医師は，帯状疱疹は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.91 - 4.28 × 10^3 /uL	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3 /uL
Day 1	1.52	3.04
Day 253	1.25	2.36
Day 337	1.76	4.32
Day 421	1.45	3.92

Clinical Course of Event 4:

被験者は突発性難聴を発現した。被験者は先行して胃腸炎（消失）を発現しており，帯状疱疹（未消失）を併発していた。投与 301 日目，被験者は右耳の耳閉感を発現した。投与 302 日目，被験者は突発性難聴と診断され，同日の夕方に浮動性めまい及び悪心を発現した。投与 304 日目，被験者は聴力図で確認された突発性難聴のため，耳鼻咽喉科に入院した。治療として高圧酸素療法，並びにベタメタゾン，メコバラミン，アデノシン，ベタメタゾン（静脈内），rabbit vaccinia extract（静脈内）及びアルプロスタジルが投与された。投与 313 日目，核磁気共鳴画像法検査が行われたが，突発性難聴に特有な所見は認められなかった。投与 294～313 日目，帯状疱疹（非重篤）のため治験薬の投与は中断されており，突発性難聴のため投与が中断されることはなかった。投与 395 日目，突発性難聴は消失したと判断された。

治験責任医師は，突発性難聴は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，突発性難聴は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，胃腸炎などの先行して発現したウイルス感染又は関節リウマチなどの自己免疫疾患が突発性難聴に関連して発現した可能性が高いことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
食道カンジダ症				X
肺炎	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo/ABT-494 30 mg QD	6[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
ASTHMA	[redacted]20[redacted]
EMPHYSEMA/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHRONIC GASTRITIS	[redacted]20[redacted]
COLONIC POLYP	[redacted]20[redacted]
CONSTIPATION	[redacted]20[redacted]
PERIODONTAL	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (ONGOING, P45Y 1 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 182	98

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
NIZATIDINE	75 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	6 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	183
ELDECALCITOL	0.75 UG	QD	Y: 20[redacted]	184
URSODEOXYCHOLIC ACID	100 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
SODIUM PICOSULFATE	7.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
AMLODIPINE	5 MG	QD	-326	ONGOING
PREDNISOLONE	5 MG	QD	-295	167
LOXOPROFEN	- OTHER	PRN	-295	ONGOING
MAGNESIUM OXIDE	1.2 G	TID	-218	ONGOING
PREGABALIN	50 MG	BID	-176	ONGOING
BREO ELLIPTA	1 OTHER	QD	-161	184
FOLIC ACID	50 MG	EVERY WEEK	-151	184
SULFASALAZINE	250 MG	QD	-151	184
LOXOPROFEN	- OTHER	PRN	-5	ONGOING
UMECLIDINIUM	1 OTHER	QD	49	184
AMPHOTERICIN B	1 ML	TID	136	154
SHOSAIKOTOKAKIKYOSEKKO	2.5 G	TID	143	153
MICONAZOLE	10 G	QD	151	154
CEFPODOXIME	100 MG	BID	151	157
GUALENIC ACID	- OTHER	QID	154	171
REBAMIPIDE	100 MG	TID	155	159
CLOBETASOL	- OTHER	PRN	155	161
TRANEXAMIC ACID	250 MG	TID	155	171
LEVOFLOXACIN	500 MG	QD	158	162
CEFACLOR	250 MG	TID	161	167
AMBROXOL	15 MG	TID	161	171

PREDNISOLONE	7.5 MG	QD	168	ONGOING

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	CANDIDAL OESOPHAGITIS
Preferred term	食道カンジダ症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 136
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	161
Duration of AE	26 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	BRONCHIAL PNEUMONIA
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 179
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，第 1 ピリオドにプラセボ群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。喫煙者（1 箱／日を 45 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），喘息及び肺気腫／慢性閉塞性肺疾患であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は食道カンジダ症及び肺炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 136 日目，被験者は食道カンジダ症を発現した。治療薬としてアムホテリシン B 及びミコナゾールが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，sulfasalazine，メトトレキサート，プレガバリン，ロキソプロフェン及びプレドニゾロンであった。食道カンジダ症のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 161 日目，食道カンジダ症は消失したと判断された。食道カンジダ症の発現前後の関連する臨床検査値を下表に示す。

治験責任医師は，食道カンジダ症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Clinical Course of Event 2:

投与 179 日目，被験者は全身の疲労及び倦怠感を訴えた。投与 181 日目，被験者は高熱及び悪寒を発現した。投与 184 日目，被験者は治験実施施設に規定外で来院し，症状の持続を訴えた。白血球数は 9030/mcL（基準範囲：3300～8600/mcL）であった。肺炎の発現前後の他の関連する臨床検査値を下表に示す。尿の抗原検査では，肺炎球菌及びレジオネラ菌は陰性であった。胸部コンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査で気管支肺炎の所見が認められた。被験者は気管支肺炎と診断され，入院した。治療薬として paracetamol，オーグメンチン配合錠，ガレノキサシン，カルボシステイン及び輸液（静脈内）が投与された。投与 190 日目，被験者は退院した。投与 211 日目，被験者に症状はなかったが，胸部 CT 検査では肺炎の所見が引き続き認められた。肺炎のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 182 日目）。試験終了時点で，肺炎は未消失と判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，肺炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^3 /uL	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3 /uL
Day 1	2.03	3.48
Day 136	1.11	3.87
Day 168	1.34	6.79
Day 226	1.79	4.24

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
下肢骨折	X			
橈骨骨折	X			
肩回旋筋腱板症候群	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 mg QD	7[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
OSTEOARTHRITIS: LEFT SUBLUXATION OF HIP OSETEOARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
SLEEP APNEA: INSOMNIA	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (ONGOING, P42Y 0.5 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 85	85
ABT-494 15 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 86	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	-179	424
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	QD	-169	ONGOING
METHOTREXATE	12 MG	EVERY WEEK	-118	421
ZOLPIDEM	5 MG	OTHER	8	ONGOING
ALFACALCIDOL	0.5 UG	QD	169	ONGOING
KETOPROFEN	40 MG	PRN	169	ONGOING
CELECOXIB	100 MG	BID	393	ONGOING
DICLOFENAC	50 MG	PRN	393	ONGOING
BROMHEXINE	4 MG	TID	421	428
DIMEMORFAN	10 MG	TID	421	428
PA	1 G	TID	421	428
GENTAMICIN	PROPER QUANTITY G	BID	422	437
GUAIAZULENE	PROPER QUANTITY G	BID	422	437
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	450	ONGOING
METHOTREXATE	12 MG	EVERY WEEK	450	ONGOING
LECICARBON	1 OTHER	PRN	507	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	LEFT DISTAL RADIUS FRACTURE
Preferred term	橈骨骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 425
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	499
Duration of AE	75 DAYS
Severity	LIFE THREATENING
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	BECAUSE OF TOPPLED OVER
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	LEFT SUPRAPUBIC LOWER LIMB FRACTURE
Preferred term	下肢骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 426
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	499
Duration of AE	74 DAYS
Severity	LIFE THREATENING
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	BECAUSE OF BUTTOCKS WERE BRUISED
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #3: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	RIGHT ROTATOR CUFF TEAR
Preferred term	肩回旋筋腱板症候群
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 640
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	756
Duration of AE	117 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	BY RHEUMATISM
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び変形性関節症であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は，橈骨骨折，下肢骨折及び肩回旋筋腱板症候群を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 425 日目，被験者は自宅で転倒し，左手首を負傷した。被験者は，手首の疼痛及び腫脹を発現し，橈骨骨折と診断された。投与 426 日目，被験者は臀部の挫傷及び疼痛を発現し，下肢骨折と診断された。投与 427 日目，被験者は骨折（2 箇所）の治療のため，かかりつけ医に入院した。投与された治療薬は不明であった。投与 483 日目，被験者は退院した。治験責任医師は，橈骨骨折及び下肢骨折に関連するリスク因子として骨粗鬆症及びメドロールの使用を挙げた。投与 499 日目，橈骨骨折及び下肢骨折は消失したと判断された。橈骨骨折及び下肢骨折により，治験薬の投与が中断されることはなかった。

治験責任医師は，橈骨骨折は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，橈骨骨折は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，骨粗鬆症を有する被験者の転倒による損傷を挙げた。

治験責任医師は，下肢骨折は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，下肢骨折は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，既存の骨粗鬆症を有する被験者の転倒による左臀部及び臀部周辺の外傷を挙げた。

Clinical Course of Event 3:

投与 640 日目，被験者は右肩に疼痛を発現し，肩回旋筋腱板症候群のため入院した。投与 641 日目，リバース型肩関節形成術が行われた。治療薬として，paracetamol が静脈内投与され，輸血が行われた。投与 658 日目，被験者はリハビリテーションのため，転院した。投与 711 日目，被験者は退院した。投与 633～651 日目，治験薬の投与は中断された。肩回旋筋腱板症候群の再発は認められなかった。投与 756 日目，肩回旋筋腱板症候群は消失したと判断された。

治験責任医師は，右肩回旋筋腱板断裂は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，肩回旋筋腱板症候群は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，基礎疾患及び高齢を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
大腿骨骨折	X			
末梢性ニューロパチー	X			
偽関節	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 7.5 mg QD	6[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
EYE DISEASE/DISORDER: RIGHT-BRANCH RETINAL VEIN OCCLUSION	[redacted]20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: HYPERCHOLESTEROLEMIA	
HYPERTENSION	
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
PNEUMONIA	
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]
TUBERCULOSIS	19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
OTHER BODY SYSTEM: LEFT ELBOW JOINT REPLACEMENT	[redacted]20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: LEFT ELBOW ULNA NERVE DISORDER	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: RIGHT ELBOW JOINT REPLACEMENT	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 7.5 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 7.5 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
KETOPROFEN	30 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
ROSUVASTATIN	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	364
METHYLPREDNISOLONE	2 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
IBANDRONIC ACID	1 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	337
ESOMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
AZELNIDIPINE W/OLMESARTAN MEDOXOMIL	1 OTHER	QD	-282	364
METHOTREXATE	8 MG	EVERY WEEK	-248	519
FOLIC ACID	1 MG	QD	-188	519
ISONIAZID	100 MG	TID	-24	337
PARACETAMOL	1000 MG	PRN	352	356
AZELNIDIPINE W/OLMESARTAN MEDOXOMIL	1 OTHER	QD	464	ONGOING
ROSUVASTATIN	5 MG	BID	464	ONGOING
DENOSUMAB	60 MG	OTHER	485	ONGOING
SUPER CAL600-MG300	2 OTHER	QD	486	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	526	592
METHOTREXATE	8 MG	EVERY WEEK	526	592
FOLIC ACID	1 MG	QD	621	715
METHOTREXATE	8 MG	EVERY WEEK	621	715

EVENT #1 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	RIGHT SUPRACONDYLAR FRACTURE OF FEMUR, CLOSE
Preferred term	大腿骨骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 352
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	

Duration of AE	
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	BECAUSE OF TOPPLED OVER.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	LEFT ELBOW ULNAR NERVE DISORDERS AGGRAVATED
Preferred term	末梢性ニューロパチー
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 584
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	620
Duration of AE	37 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	NEWOPATHY DUE TO ARTIFICIAL JOINT REPLACEMENT SURGERY.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

EVENT #3 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	PSEUDARTHOSIS
Preferred term	偽関節
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 669
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY

Other Cause of Event	THIS PATIENT WAS TOLD THAT THE SURGERY IS NECESSARY BECAUSE SHE HAD DIFFICULTY WALKING DUE TO PSEUDOARTHROSIS.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，ウパダシチニブ 7.5 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（19[redacted] 年～），骨粗鬆症，右肘関節置換術（20[redacted] 年），左肘関節置換術（20[redacted] 年）及び左肘尺骨神経障害（20[redacted] 年～）であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は大腿骨骨折，末梢性ニューロパチー及び偽関節を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 352 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は路上滑って転倒し，右膝を負傷した。被験者は負傷部位の疼痛を訴え，右閉鎖性大腿骨顆上骨折と診断された。被験者は外科的処置のため入院した。投与 355 日目，手術が行われた。手術後，手術箇所に問題は認められなかった。投与 365 日目，被験者はリハビリテーションを開始した。本事象のため，治験薬の投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 351 日目），投与 375 日目に投与が再開された。最終診察時点で，本事象は未消失と判断された。

治験責任医師は，大腿骨骨折は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，外傷による発現を挙げた。また，基礎疾患の関節リウマチ及び既存の骨粗鬆症も本事象の原因である可能性を挙げた。

Clinical Course of Event 2:

投与 584 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は左肘の尺骨神経障害の増悪を発現した。被験者は，20[redacted] 年 [redacted] 月に行われた左肘関節置換術後の 20[redacted] 年 [redacted] 月に既存の肘尺骨神経障害を発現していた。投与 599 日目，被験者は入院し，翌日，左尺骨神経剥離術を受けた。本事象のため，治験薬の投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 592 日目），投与 613 日目に投与が再開された。再開時に本事象の再発は認められなかった。投与 603 日目，被験者は退院した。投与 620 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，末梢性ニューロパチーは治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，左肘関節置換術の病歴及び既存の左肘尺骨神経障害を含むリスク因子を挙げた。

Clinical Course of Event 3:

投与 669 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は右膝痛及び歩行障害を発現し，偽関節と診断された。先行して発現した右大腿骨骨折（EVENT 1）が継続中であった。投与 723 日目，被験者は入院し，翌日，自家骨移植を受けた。本事象のため，治験薬の投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 715 日目），投与 739 日目に投与が再開された。投与 737 日目，被験者は退院した。最終診察時点で，本事象は未消失と判断された。

治験責任医師は，偽関節は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，先行して発現した右大腿骨顆上骨折及びそれに関連する手術の合併症である可能性が高いことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
蜂巣炎	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 mg QD	5[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]
SLEEP APNEA: INSOMNIA	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DERMATITIS ASTEATOIS	[redacted]20[redacted]
THROMBOPH LEBITIS	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: ARTHRODESIS	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT MIDDLE FINGER SYNOVECTOMY	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT MIDDLE FINGER SYNOVECTOMY	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (ONGOING, P20Y 0.75 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
BETAMETHASONE	0.25 MG	QD	Y: 20[redacted]	112
DEXCHLORPHENIRAMINE	2 MG	QD	Y: 20[redacted]	112
DICLOFENAC	25 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
DICLOFENAC	15 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
SULFASALAZINE	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	85
ESOMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 OTHER	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	81
HEPARINOID	APPLICATION OTHER	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
DIFLUCORTOLONE	APPLICATION OTHER	QD	-219	ONGOING
ZOLPIDEM	10 MG	QD	1	ONGOING
CEFCAPENE	100 MG	TID	55	63
GENTAMICIN	APPLICATION OTHER	QD	55	68
METHOTREXATE	2 MG	EVERY WEEK	60	81
SULFADIAZINE	APPLICATION OTHER	QD	69	100
PIP/TAZO	4.5 G	BID	85	85

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	CELLULITIS
Preferred term	蜂巣炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 85 (2 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（19[redacted] 年～），皮脂欠乏性皮膚炎及び血栓性静脈炎であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は，蜂巣炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 85 日目，被験者は蜂巣炎を発現した。被験者は，投与 34 日目より右脚に血栓性静脈炎を原因とする皮膚潰瘍（非重篤，未消失）を発現しており，皮膚科医より治療薬としてゲンタマイシン軟膏（外用）及びセフカペンピボキシル（経口）を投与されていたが，効果は認められなかった。被験者は右脚の潰瘍の紅斑及び腫脹を伴う蜂巣炎を発現した。被験者は歩行不能となり，入院した。膿の培養検査の結果，大腸菌及びストレプトコッカス・アンギノサス群が陽性であった。関連する臨床検査値を下表に示す。本事象発現時の関節リウマチ治療薬は，メトトレキサート，sulfadiazine，ベタメタゾン，d-クロルフェニラミン及びジクロフェナクであった。治療薬として，セファゾリン，タゾバクタム／ピペラシリン（静脈内），トラマドール，プレガバリン及び ultracet が投与された。投与 101 日目，被験者は退院した。本事象のため，治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 84 日目）。試験終了時点で，本事象は未消失と判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，蜂巣炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.91 - 4.28 × 10^3 /uL	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3 /uL
Day 1	1.37	2.86
Day 85	1.39	4.87
Day 113	1.94	3.65

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
帯状疱疹	X			X
ヘルペス後神経痛				X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 mg QD	5[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
EYE DISEASE/DISORDER: GLAUCOMA	20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
SJOGREN'S SYNDROME	[redacted]20[redacted]
VARICELLA	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 15 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	493
METHOTREXATE	4 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	491
KETOPROFEN	20 MG	QD	-349	749
HYALURONIC ACID	ADEQUATE DOSE OTHER	QID	-112	ONGOING
NIPRADOLOL	ADEQUATE DOSE OTHER	BID	-112	ONGOING
TAFLUPROST	ADEQUATE DOSE OTHER	QD	-112	ONGOING
ASPARTATE CALCIUM	200 MG	QD	1	ONGOING
CALCITRIOL	0.5 UG	QD	1	ONGOING
NIZATIDINE	75 MG	BID	1	ONGOING
REBAMIPIDE	100 MG	TID	1	ONGOING
DUYUNGSON	40 G	QD	330	749
POTASSIUM ASPARTATE	300 MG	QD	330	ONGOING
PREDNISOLONE	3 MG	QD	330	ONGOING
ACICLOVIR	250 MG	QD	490	490
HEPARIN	5 ML	QD	490	490
PARACETAMOL	400 MG	BID	490	490
HEPARIN	5 ML	BID	491	491
ACICLOVIR	250 MG	TID	491	496
PARACETAMOL	400 MG	QID	491	503
HEPARIN	5 ML	TID	492	495
HEPARIN	5 ML	BID	496	496
ACICLOVIR	250 MG	BID	497	497
HEPARIN	5 ML	QD	497	497
PARACETAMOL	400 MG	PRN	504	511
PREGABALIN	50 MG	QD	504	511
ULTRACET	1 OTHER	BID	504	511
PREGABALIN	50 MG	QD	512	525
PARACETAMOL	400 MG	BID	512	553
ULTRACET	1 OTHER	QD	512	553

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 487

Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	512
Duration of AE	26 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	POST HERPES ZOSTER NEURALGIA
Preferred term	ヘルペス後神経痛
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 512
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び水痘（19[redacted] 年）であった。帯状疱疹の病歴又は帯状疱疹ワクチンの接種歴はなかった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は，帯状疱疹及びヘルペス後神経痛を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 487 日目，被験者は右胸部の不快感を発現した。投与 490 日目，被験者は右前胸部から右背部にかけて疼痛を伴う水疱性皮疹を発現した。被験者は，単一の皮膚分節の帯状疱疹と診断された。皮膚以外又は中枢神経系への影響は認められなかった。被験者は入院した。病歴，身体検査及び血清学的検査から確定診断された。水痘帯状疱疹ウイルスに対する免疫グロブリン G 及び M は，それぞれ 11.6（基準範囲：＜2）及び 0.26（基準範囲：＜0.8）であった。帯状疱疹の発現前後の他の関連する臨床検査値を下表に示す。帯状疱疹の発現時の関節リウマチ治療薬は，プレドニゾロン及びメトトレキサートであった。帯状疱疹のため，併用治療の疾患修飾性抗リウマチ薬の投与は中断された（中断前の最終投与日は投与 491 日目）。治療薬として，アシクロビル（静脈内），paracetamol，ultracet 及びプレガバリンが投与された。帯状疱疹のため，治験薬の投与は中断された（中断前の最終投与日は投与 489 日目）。投与 498 日目，被験者は退院した。投与 512 日目，帯状疱疹は消失したと判断され，治験薬の投与は再開された。再開時に帯状疱疹の再発は認められなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は，帯状疱疹は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Clinical Course of Event 2:

投与 512 日目，被験者はヘルペス後神経痛を発現した。治療薬として，paracetamol，プレガバリン及び ultracet が投与された。ヘルペス後神経痛のため治験薬の投与が中断されることはなかった。最終診察時点で，ヘルペス後神経痛は未消失と判断された。

治験責任医師は，ヘルペス後神経痛は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.91 - 4.28 × 10^3 /uL	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3 /uL
Day 1	0.66	3.95
Day 428	0.59	2.67
Day 498	1.61	3.30

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
肝機能異常				X
帯状疱疹	X			X
ヘルペス後神経痛				X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 7.5 mg QD	5[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
ASTHMA	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: HYPERLIPIDEMIA	[redacted]20[redacted]
HYPOTHYROIDISM: SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM	[redacted]20[redacted]
OSTEOPOROSIS	
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CALLUS	20[redacted]
CHICKEN POX	
EOSINOPHILIC OTITIS MEDIA	[redacted]20[redacted]
THORACIC COMPRESSION FRACTURE	
UTERINE MYOMA	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT WRIST ARTHROPLASTY	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 7.5 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 7.5 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FAMOTIDINE	10 MG	BID	-194	ONGOING
BUCILLAMINE	100 MG	BID	-166	ONGOING
SALICYLIC ACID	1 OTHER	PRN	15	ONGOING
FELBINAC	35 MG	BID	169	ONGOING
TERIPARATIDE	20 UG	QD	171	ONGOING
ROSUVASTATIN	2.5 MG	QD	421	ONGOING
CEFDITOREN	100 MG	TID	757	759
GUALENIC ACID	APPLICATION OTHER	PRN	757	759
PA	1 G	TID	757	759
BENZALKONIUM	1 OTHER	PRN	782	782
PARACETAMOL	500 MG	BID	784	784
PREGABALIN	75 MG	QD	784	784
RABBIT VACCINIA EXTRACT	2 OTHER	QD	784	784
ACICLOVIR	350 MG	BID	784	785
ACICLOVIR	500 MG	QD	785	785
PARACETAMOL	500 MG	QID	785	785
PREGABALIN	75 MG	BID	785	785
RABBIT VACCINIA EXTRACT	2 OTHER	BID	785	792
PARACETAMOL	500 MG	OTHER	786	786
PREGABALIN	75 MG	QD	786	786
PREGABALIN	150 MG	QD	786	786
ACICLOVIR	500 MG	TID	786	790
PREGABALIN	150 MG	BID	787	791
PARACETAMOL	500 MG	QID	787	792
PARACETAMOL	500 MG	PRN	787	ONGOING
ACICLOVIR	500 MG	QD	791	791

VALACICLOVIR	1000 MG	BID	791	791
PREGABALIN	150 MG	QD	792	792
PREGABALIN	75 MG	QD	792	792
VALACICLOVIR	1000 MG	QD	792	792
PREGABALIN	75 MG	BID	794	797
CROTAMITON	1 OTHER	PRN	798	ONGOING
OLOPATADINE	5 MG	BID	799	807

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 781
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	808
Duration of AE	28 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	HEPATIC DYSFUNCTION
Preferred term	肝機能異常
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 791
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO

SAE Criteria	NONE

EVENT #3: EVENT OF INTEREST*

Event Description	POSTHERPETIC NEUROPATHY
Preferred term	ヘルペス後神経痛
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 799
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，ウパダシチニブ 7.5 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），喘息（20[redacted] 年～），高脂血症及び無症候性甲状腺機能低下症（20[redacted] 年～），水痘であった。帯状疱疹の病歴及び帯状疱疹ワクチンの接種歴はなかった。ステロイド（20[redacted] 年及び 20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は帯状疱疹、肝機能異常及びヘルペス後神経痛を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 3:

投与 781 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は両季肋部及び背部に神経痛を発現した。投与 783 日目，左季肋部及び左背部に発疹を発現した。投与 784 日目，単一の皮膚分節の帯状疱疹と診断され，入院した。皮膚以外又は中枢神経系への影響は認められなかった。病歴，身体検査，及びツァンク試験（水疱液）により確定診断された。帯状疱疹発現前後の関連する臨床検査値（中央検査機関）を下表に示す。帯状疱疹発現時の関節リウマチ治療薬はブシラミンであった。治療薬として，アシクロビル（静脈内），バラシクロビル，paracetamol，ノイロトロピン，オロパタジン塩酸塩，ベポタスチンベシル酸塩，ルパタジンフマル酸塩，プレガバリン及び外用薬であった。帯状疱疹のため，治験薬の投与は中断された（中断前の最終投与日は投与 783 日目）。投与 791 日目，被験者は退院し，投与 808 日目，帯状疱疹は消失したと判断された。投与 799 日目，ヘルペス後神経痛が発現した。治療薬として，オロパタジン塩酸塩，ルパタジン

フマル酸塩，ベポタスチンベシル酸塩，プレガバリン，デュロキセチン塩酸塩，クロタミトンヒドロコルチゾン（外用薬）が投与された。ヘルペス後神経痛のため，治験薬の投与が中断されることはなかった。最終診察時点で，ヘルペス後神経痛は未消失と判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，帯状疱疹は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，ヘルペス後神経痛は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.91 - 4.28 × 10^3 /uL	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3 /uL
Day 1	1.19	3.29
Day 757	1.24	2.87

Clinical Course of Event 2:

投与 791 日目，被験者は肝機能異常を発現した。本有害事象に関連した臨床症状は認められなかった。被験者は投与 781 日目に帯状疱疹（Event 1）を発現しており，肝機能異常発現前に帯状疱疹に対するいくつかの新たな治療薬を投与開始していた。肝機能異常に対する治療薬は報告されなかった。肝機能異常のため，治験薬の投与が中断されることはなかった。最終診察時点で，肝機能異常は未消失と判断された。

治験責任医師は，肝機能異常は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Alanine Aminotransferase Reference Range: 6 - 34 u/L	Aspartate Aminotransferase Reference Range: 9 - 34 u/L	Alkaline Phosphatase Reference Range: 35 - 123 u/L	Gamma-glutamyl transpeptidase Reference Range: 9 - 32 IU/L)
Day 1	8	14	104	-
Day 757	32	25	197	-
Day 791	102 (Reference Range: 7 - 23 IU/L)	66 (Reference Range: 13 - 30 IU/L)	422 (Reference Range: 106 - 322 IU/L)	112

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
肝機能異常				X
播種性帯状疱疹	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo/ABT-494 30 mg QD	2[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
CARDIAC ARRHYTHMIA: SINUS ARRHYTHMIA	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ALLERGIC RHINITIS	20[redacted]
MENSTRUATION IRREGULAR	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
LOXOPROFEN	60 MG	TID	-146	ONGOING
REBAMIPIDE	100 MG	TID	-146	ONGOING
FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	-142	ONGOING
METHOTREXATE	10 MG	EVERY WEEK	-117	ONGOING
AIDA	1 OTHER	QD	611	ONGOING
DOXYCYCLINE	100 MG	QD	625	711
HEPARINOID	PROPER QUANTITY OTHER	PRN	625	711
HYDROCORTISONE	PROPER QUANTITY OTHER	PRN	625	711
HYDROCORTISONE IN EURAX	PROPER QUANTITY OTHER	PRN	625	711
ACICLOVIR	250 MG	TID	729	734

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	DISSEMINATED HERPES ZOSTER
Preferred term	播種性帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 725
Age at AE Onset	2[redacted]
AE Stopped Rx Day	754
Duration of AE	30 DAYS
Severity	LIFE THREATENING
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	HEPATIC FUNCTION ABNORMAL
Preferred term	肝機能異常
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 729
Age at AE Onset	2[redacted]
AE Stopped Rx Day	

Duration of AE	
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，2[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，第 1 ピリオドにプラセボ群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。水痘及び帯状疱疹の病歴，並びに帯状疱疹ワクチンの接種歴はなかった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は播種性帯状疱疹及び肝機能異常を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 725 日目，被験者（発現時の年齢 2[redacted] 歳）は顔に発疹を発現した。投与 727 日目，発疹は水疱になり，頭皮，胴体及び四肢に広がった。投与 729 日目，被験者は皮膚科を受診し，播種性帯状疱疹と診断された。皮膚以外（口腔）への影響は認められたが，中枢神経系への影響は認められなかった。同日、被験者は入院した。病歴及び身体検査より確定診断された。本事象発現前後の関連する臨床検査値（中央検査機関）を下表に示す。本事象発現時の関節リウマチ治療薬は，メトトレキサート及びロキソプロフェンであった。治療薬として，アシクロビル（静脈内），バラシクロビル，ヒドロキシジンパモ酸塩，paracetamol，Saireito 及び外用薬が投与された。播種性帯状疱疹のため，治験薬の投与は中断された（中断前の最終投与日は投与 729 日目）。投与 737 日目，被験者は退院し，投与 754 日目，播種性帯状疱疹は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，帯状疱疹は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.91 - 4.28 × 10^3 /uL	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3 /uL
Day 1	2.1	9.31
Day 666	1.36	5.14
Day 750	2.43	5.49

Clinical Course of Event 2:

投与 729 日目，被験者は肝機能異常を発現した。本事象に関連した臨床症状は認められなかった。被験者は投与 725 日目に播種性帯状疱疹（Event 1）を発現しており，肝機能異常発現前に播種性帯状疱疹に対するいくつかの新たな治療薬を投与開始していた。肝機能異常に対する治療薬は報告されなかった。肝機能異常のため，治験薬の投与が中断されることはなかった。最終診察時点で，肝機能異常は未消失と判断された。

治験責任医師は，肝機能異常は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Alanine Aminotransferase Reference Range: 6 - 34 u/L	Aspartate Aminotransferase Reference Range: 9 - 34 u/L	Alkaline Phosphatase Reference Range: 31 - 106 u/L
Day 1	18	19	65
Day 666	20	25	18
Day 729	92 (Reference Range: not provided)	80 (Reference Range: not provided)	-
Day 750	117	118	36
Day 760	69	57	31

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
虫垂炎	X			X
呼吸困難	X			
筋力低下	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo/ABT-494 7.5 mg QD	2[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
SLEEP APNEA: INSOMNIA	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
APPENDICITIS	[redacted]20[redacted]
APPENDICITIS	[redacted]20[redacted]
DYSMENORRHEA	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 7.5 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
LOXOPROFEN	60 MG	PRN	Y: 20[redacted]	129
REBAMIPIDE	100 MG	PRN	Y: 20[redacted]	129
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	-154	697
ETHYL LOFLAZEPATE	2 MG	QD	-154	743
PREDNISOLONE	3 MG	QD	-42	743
METHOTREXATE	4 MG	OTHER	-21	168
METHOTREXATE	2 MG	EVERY WEEK	-21	168
LOXOPROFEN	60 MG	PRN	-8	ONGOING
REBAMIPIDE	100 MG	PRN	-8	ONGOING
LACTEC	500 ML	QD	104	105
LOXOPROFEN	60 MG	PRN	130	ONGOING
REBAMIPIDE	100 MG	PRN	130	ONGOING
DIQUAFOSOL	ADEQUATE DOSE OTHER	PRN	253	ONGOING
BROTIZOLAM	25 MG	PRN	617	ONGOING
METHOTREXATE	4 MG	OTHER	708	743
METHOTREXATE	2 MG	EVERY WEEK	709	737
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	711	739
HYOSCINE	1 ML	QD	744	744
HYOSCINE	1 ML	OTHER	744	744
IOHEXOL	100 ML	OTHER	744	744
LACTEC	500 ML	QD	744	744
MAGNESIUM CITRATE	1800 ML	OTHER	744	744
MIDAZOLAM	3 MG	OTHER	744	744
PARACETAMOL	400 MG	QD	744	744
ACMAIN	500 ML	QD	744	746
CEFMETAZOLE	1 G	BID	744	746
VITAMEDIN	1 OTHER	QD	744	746
CARBOHYDRATES NOS W/POTASSIUM CHLORIDE/SODIUM	500 ML	BID	744	747
PREDNISOLONE	10 MG	QD	744	747

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	WEAKNESS OF LIMBS, SHORTNESS OF BREATH
Preferred term	呼吸困難; 筋力低下

AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 104
Age at AE Onset	2[redacted]
AE Stopped Rx Day	107
Duration of AE	4 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	MENTAL STRESS
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	APPENDICITIS
Preferred term	虫垂炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 744
Age at AE Onset	2[redacted]
AE Stopped Rx Day	755
Duration of AE	12 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，2[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，第 1 ピリオドにプラセボ群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 7.5 mg 群にランダム化された。軽量飲酒者であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），虫垂炎（20[redacted] 年及び 20[redacted] 年），不眠症及び月経困難症であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は，筋力低下，呼吸困難及び虫垂炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 104 日目，被験者は四肢脱力及び息切れを発現した。病院到着時，症状はほとんど消失していたが，診察のため入院した。脳のコンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査及び胸部 X 線検査では異常所見は認められず，臨床検査値（グルコース，ミネラル及び甲状腺機能）及びガス解析でも問題は認められなかった。治療薬として，輸液（静脈内）が投与された。投与 105 日目，筋電図検査の結果では筋原性疾患及び病理学的意義は不明確であった。被験者は，症状の発現前，仕事上のトラブルがあったことを報告した。筋力低下及び呼吸困難のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 107 日目，症状は消失し，被験者は退院した。

治験責任医師は，筋力低下及び呼吸困難は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，筋力低下及び呼吸困難は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，精神的ストレス（生理学的診断なし）を挙げた。

Clinical Course of Event 2:

投与 744 日目，被験者は早朝に右下腹部及び臍周囲部の疼痛，並びに悪心を発現した。同日，被験者は救急治療室を受診した。右下腹部に反跳痛及び両側肋骨脊柱角に軽度の圧痛が認められた。その他の症状として，嘔吐，下痢及び発熱が認められた。投与 744 日目，腹部 CT 検査の結果，虫垂の軽度な腫脹及び虫垂内の糞石が認められた。結腸内視鏡検査では異常所見は認められなかった。被験者は虫垂炎と診断され，入院した。治療薬として，ブチルスコポラミン臭化物，セフメタゾールナトリウム，ビタミン B 複合体，paracetamol，セフカペンピボキシル塩酸塩水和物及び輸液（静脈内）が投与された。投与 748 日目，症状は改善し，被験者は退院した。虫垂炎のため，治験薬の投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 743 日目），投与 755 日目に投与は再開された。再開時に再発は認められなかった。投与 755 日目，虫垂炎は消失したと判断された。

治験責任医師は，虫垂炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，虫垂炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，20[redacted] 年及び 20[redacted] 年の既存の虫垂炎を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
帯状疱疹	X			X
ヘルペス後神経痛				X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo/ABT-494 15 mg QD	5[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
CHOLELITHIASIS: CHOLECYSTECTOMY	[redacted]20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: REFLUX ESOPHAGITIS	[redacted]20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CERVICAL SPINAL CANAL STENOSIS	[redacted]20[redacted]
CONSTIPATION	[redacted]20[redacted]
FUNCTIONAL DYSPEPSIA	[redacted]20[redacted]
HEMORRHOID	[redacted]20[redacted]
PSYCHOSOMATIC DISORDER	20[redacted]
TOOTH DECAY (LOWER RIGHT SECOND MOLAR)	20[redacted]
GENITOURINARY: LEFT OVARIECTOMY	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, P20Y 0.25 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 15 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ACOTIAMIDE	100 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	10 MG	EVERY WEEK	-336	495
PREDNISOLONE	6 MG	QD	-78	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	-21	497
LOXOPROFEN	60 MG	PRN	-21	ONGOING
LOXOPROFEN	100 MG	PRN	-21	ONGOING
RABEPRAZOLE	10 MG	QD	-21	ONGOING
SULFASALAZINE	1000 MG	BID	-21	ONGOING
ETIZOLAM	0.5 MG	PRN	207	ONGOING
NITRAZEPAM	2.5 MG	PRN	207	ONGOING
LOXOPROFEN	60 MG	PRN	365	ONGOING
LOXOPROFEN	100 MG	PRN	365	ONGOING
LOXOPROFEN	60 MG	PRN	500	522
LACTEC	500 ML	OTHER	501	501
METOCLOPRAMIDE	10 MG	OTHER	501	501
CEFCAPENE	100 MG	TID	501	504
DICLOFENAC	25 MG	PRN	501	522
LACTEC	500 ML	OTHER	504	504
METOCLOPRAMIDE	10 MG	OTHER	504	504
ACICLOVIR	250 MG	TID	504	511
AMITRIPTYLINE	10 MG	OTHER	504	521
GENTAMICIN	10 G	PRN	504	521
MECOBALAMIN	0.5 MG	TID	504	521
PARACETAMOL	600 MG	TID	504	521
PREGABALIN	75 MG	OTHER	522	525
PARACETAMOL	600 MG	TID	522	528

CARBOCISTEINE	500 MG	TID	522	549
AMITRIPTYLINE	10 MG	OTHER	522	571
MECOBALAMIN	0.5 MG	TID	522	ONGOING
SENNOSIDE A+B	12 MG	OTHER	522	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER(THE 3RD BRANCH OF THE TRIGEMINAL NERVE)
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 499
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	522
Duration of AE	24 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	POSTHERPETIC NEURALGIA
Preferred term	ヘルペス後神経痛
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 522
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，第 1 ピリオドにプラセボ群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。水痘及び帯状疱疹の病歴，並びに帯状疱疹ワクチンの接種歴はなかった。ステロイド（20[redacted] 年～）及び既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は帯状疱疹及びヘルペス後神経痛を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 499 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は微熱があり，翌日，頭痛及び悪心を発現した。投与 502 日目，右口角の水疱及び右耳の疼痛を発現した。投与 503 日目，三叉神経第 3 枝の帯状疱疹と診断された。投与 504 日目，被験者は入院した。全身性皮疹，背部の点状紅斑，しびれ感及び神経痛を伴う播種性帯状疱疹を発現した。皮膚以外又は中枢神経への影響は認められなかった。病歴及び身体検査より確定診断された。帯状疱疹発現前後の関連する臨床検査値（中央検査機関）を下表に示す。帯状疱疹発現時の関節リウマチ治療薬は，メトトレキサート，sulfasalazine，ロキソプロフェン及びプレドニゾロンであった。治療薬として，アシクロビル（静脈内），paracetamol，ゲンタマイシン硫酸塩，メコバラミン，アミトリプチリン塩酸塩，ロキソプロフェン，セフカペンピボキシル塩酸塩水和物及びジクロフェナクナトリウムが投与された。帯状疱疹のため，治験薬の投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 500 日目），投与 522 日目に投与が再開された。投与 511 日目，被験者は退院し，投与 522 日目，帯状疱疹は消失したと判断された。投与 522 日目，被験者はヘルペス後神経痛を発現した。治療薬として，プレガバリン，アセトアミノフェン，メコバラミン，アミトリプチリン塩酸塩及び外用薬が投与された。ヘルペス後神経痛のため，治験薬の投与が中断されることはなかった。最終診察時点で，ヘルペス後神経痛は未消失と判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，帯状疱疹は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，ヘルペス後神経痛は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^3 /uL	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3 /uL
Day 1	2.13	7.3
Day 498	1.69	6.11
Day 590	2.6	4.01

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
蜂巣炎	X			X
帯状疱疹				X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 mg QD	5[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ACUTE PHARYNGITIS	[redacted]20[redacted]
ALLERGIC RHINITIS	19[redacted]
CHICKEN POX	19[redacted]
COUGH VARIANT ASTHMA	20[redacted]
GASTRIC POLYPS	[redacted]20[redacted]
GASTRIC ULCER	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 15 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
IGURATIMOD	25 MG	QD	-209	318
PREDNISOLONE	2.5 MG	QD	-209	ONGOING
VONOPRAZAN	10 MG	QD	-84	ONGOING
METHOTREXATE	8 MG	EVERY WEEK	-83	318
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	-45	318
PRAVASTATIN	5 MG	QD	197	830
NAPROXEN	200 MG	BID	227	567
IGURATIMOD	25 MG	QD	340	828
METHOTREXATE	8 MG	EVERY WEEK	346	828
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	348	830
LOXOPROFEN	60 MG	BID	592	ONGOING
KETOPROFEN	40 MG	PRN	757	ONGOING

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 317
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	418
Duration of AE	102 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	CELLULITIS(LEFT LOWER LEG)
Preferred term	蜂巣炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 824
Age at AE Onset	5[redacted]

AE Stopped Rx Day	850
Duration of AE	27 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び水痘（19[redacted] 年）であった。帯状疱疹の病歴及び帯状疱疹ワクチンの接種歴はなかった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年[redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は帯状疱疹及び蜂巣炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 317 日目，被験者は右かかとの単一の皮膚分節に非重篤な帯状疱疹を発現した。皮膚以外又は中枢神経への影響は認められなかった。病歴及び身体検査より確定診断された。治療薬として，ファムシクロビルが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，メトトレキサート（以下「MTX」），イグラチモド，プレドニゾロン（2.5 mg を 1 日 1 回），ナプロキセンであった。投与 318 日目，帯状疱疹のため治験薬の投与は中断され，投与 346 日目に投与が再開された。投与 418 日目，帯状疱疹は消失したと判断された。

治験責任医師は，帯状疱疹は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.91 - 4.28 × 10^3 /uL	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3 /uL
Day 1	1.76	3.01
Day 253	1.55	3.80
Day 340	1.59	2.73
Day 418	1.14	2.62

Clinical Course of Event 2:

投与 824 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は夜中に悪寒及び頭痛を発現し，翌日，左下肢に皮膚発疹を発現した。投与 827 日目，血液検査の結果，並びに圧痛，発赤及び左下肢の腫脹などの症状より蜂巣炎と診断された。投与 829 日目，被験者は入院した。蜂巣炎発現前後の関連する臨床検査値（中央検査機関及び治験実施施設）を下表に示す。治療薬として，セフジニル，セファゾリンナトリウム，クラブラン酸カリウムアモキシシリン水和物が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX，イグラチモド及びプレドニゾロンであった。投与 828 日目，蜂巣炎のため治験薬の投与は中断された。投与 835 日目，被験者は退院した。投与 850 日目，蜂巣炎は消失したと判断され，治験薬の投与は再開された。再開時に蜂巣炎の再発は認められなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は，蜂巣炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	C-reactive Protein Reference Range: 0 - 0.25 mg /dL	White Blood Cell Reference Range: 3040 - 8540 /UL
Day 827	21.49	12200

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.91 - 4.28 × 10^3 /uL	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3 /uL
Day 1	**1.76**	**3.01**
Day 757	**0.97**	**3.16**
Day 843	**1.59**	**2.97**

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
関節痛	X			
食道カンジダ症				X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 mg QD	6[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
EYE DISEASE/DISORDER: DRY EYE	19[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: HYPERCHOLESTEROLAEMIA	20[redacted]
HYPERTENSION: WHITE COAT HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: RAPIDLY DESTRUCTIVE COXARTHROSIS OF RIGHT HIP	[redacted]20[redacted]
OSTEOPOROSIS: RIGHT SHOULDER CALCIFIC TENDINITIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
INGROWN NAIL OF BOTH FEET THUMB	20[redacted]
LEFT SHOULDER TENDON RUPTURE	[redacted]20[redacted]
LUMBAR SPONDYLOLISTHESIS	[redacted]20[redacted]
MENISCUS INJURY OF RIGHT KNEE	[redacted]19[redacted]
PRURIGO	[redacted]20[redacted]
GASTROINTESTINAL: LARGE INTESTINAL POLYPECTOMY	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: JOINT PROSTHESIS REPLACEMENT OF RIGHT HIP	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LIGAMENTOPLASTY OF LEFT THUMB CM JOINT	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LIGAMENTOPLASTY OF RIGHT THUMB CM JOINT	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 15 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
DIFLUCORTOLONE	APPROPRIATE DOSES OTHER	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
OLOPATADINE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
HEPARINOID	APPROPRIATE DOSES OTHER	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
NADIFLOXACIN	APPROPRIATE DOSES OTHER	BID	-232	ONGOING
ROSUVASTATIN	2.5 MG	QD	-220	ONGOING
DIQUAFOSOL	APPROPRIATE DOSES OTHER	PRN	-202	ONGOING
REBAMIPIDE	APPROPRIATE DOSES OTHER	BID	-141	ONGOING
PREDNISOLONE	5 MG	QD	-140	672
CELECOXIB	100 MG	BID	-140	ONGOING
KETOPROFEN	80 MG	PRN	-105	ONGOING
ESOMEPRAZOLE	20 MG	QD	-42	ONGOING
METHOTREXATE	10 MG	EVERY WEEK	184	715
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	186	ONGOING

EVENT #1 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	PAIN OF LEFT HIP JOINT
Preferred term	関節痛
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 429
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	519
Duration of AE	91 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY

Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	DUE TO COXARTHROSIS.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2 : EVENT OF INTEREST*

Event Description	OESOPHAGEAL CANDIDIASIS
Preferred term	食道カンジダ症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 631
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	680
Duration of AE	50 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳のアジア人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），白衣性高血圧，高コレステロール血症，並びに右臀部の急速破壊型股関節症及び人工関節置換術（20[redacted] 年）であった。被験者は関節痛及び食道カンジダ症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 429 日目，被験者は左股関節の疼痛を発現した。投与 496 日目，被験者は入院し，投与 497 日目に人工股関節置換術を受けた。投与 518 日目，被験者は退院した。本事象のため，治験薬の投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 489 日目），投与 519 日目に投与が再開された。再開時に再発は認められなかった。投与 519 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，関節痛は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，関節痛は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，基礎疾患の関節リウマチを挙げた。

Clinical Course of Event 2:

投与 631 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は食道カンジダ症を発現した。治療薬として，フルコナゾールが投与された。本事象発現時の関連する併用関節リウマチ治療薬は，プレドニゾロン，メトトレキサート及びセレコキシブであった。食道カンジダ症のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 680 日目，本事象は消失したと判断された。本事象発現前後のリンパ球数及び好中球数は基準範囲内のままであった。臨床検査値を下表に示す。

治験責任医師は，食道カンジダ症は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^3 /uL	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3 /uL
Day 1	1.44	5.16
Day 589	1.11	2.37
Day 673	1.02	1.86
Day 764	1.09	1.98

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
帯状疱疹	X	X		X
リンパ球減少症				X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 7.5 mg QD	2[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: IRON DEFICIENCY ANEMIA	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: DRY EYE	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHICKEN POX	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 7.5 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 86	86
ABT-494 7.5 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 87	[redacted]20[redacted] / 142	56

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
KETOPROFEN	40 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	12 MG	EVERY WEEK	-154	141
LOXOPROFEN	60 MG	TID	-28	ONGOING
REBAMIPIDE	100 MG	TID	-28	ONGOING
VALACICLOVIR	1500 MG	TID	143	145

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 140
Age at AE Onset	2[redacted]
AE Stopped Rx Day	168 (27 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	29 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	LYMPHOPENIA
Preferred term	リンパ球減少症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 143 (2 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	2[redacted]
AE Stopped Rx Day	156 (15 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	14 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE

Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，2[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，ウパダシチニブ 7.5 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び水痘であった。帯状疱疹の病歴，帯状疱疹ワクチンの接種歴，又は副腎皮質ステロイドの治療歴はなかった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は帯状疱疹及びリンパ球減少症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 140 日目，被験者は頭痛を発現し，翌日に頭部の右側に発疹が認められた。投与 143 日目，発疹は水疱を伴い，頭部の右側から前頭部に広がり，被験者は疼痛による苦痛を認めた。また，頚部リンパ節の腫脹が認められた。被験者は，単一の皮膚分節の帯状疱疹と診断された。皮膚以外又は中枢神経系への影響は認められなかった。投与 145 日目，被験者は耐え難い疼痛のため救急治療室を受診し，入院した。帯状疱疹の発現前後の関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，アシクロビル（静脈内），バラシクロビル（経口），メコバラミン（経口），アシクロビル（外用），ベンダザック（外用）及びゲンタマイシン（外用）が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，メトトレキサート（以下「MTX」），ロキソプロフェン及びケトプロフェンであった。投与 142～162 日目，帯状疱疹のため MTX（毎週 12 mg）の投与は中断された。帯状疱疹のため，治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 142 日目）。投与 151 日目，被験者は退院した。投与 168 日目，帯状疱疹は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，帯状疱疹は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Clinical Course of Event 2:

投与 143 日目，被験者はリンパ球減少症を発現した。また，帯状疱疹を併発していた。治療薬は報告されなかった。リンパ球減少症のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 156 日目，リンパ球減少症は消失した。

治験責任医師は，リンパ球減少症は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.91 - 4.28 × 10^3 /uL	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3 /uL
Day 1	1.44	3.56
Day 112	1.85	2.02
Day 143	0.59	2.94
Day 156	1.40	4.70

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
筋断裂	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 7.5 mg QD	5[redacted]	MALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
RIGHT SCROTUM DROPSY	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2)
CIGARETTES (BEFORE, P20Y 1 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 7.5 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 83	83
ABT-494 7.5 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 84	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	16 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	534
CELECOXIB	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LOXOPROFEN	120 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
REBAMIPIDE	100 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
SULFASALAZINE	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	581
BETAMETHASONE	0.25-0.5 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
KETOPROFEN	OTHER	BID	-104	146
PA	1 G	PRN	-29	ONGOING
BETAMETHASONE	ML	PRN	56	840
KETOPROFEN	60 MG	PRN	147	300

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	LEFT THIGH QUADRICEPS MUSCLE TEAR
Preferred term	筋断裂
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 160
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	799
Duration of AE	640 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	BECAUSE OF THE INJURY BY THE FALL
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）のアジア人男性であり，ウパダシチニブ 7.5 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は筋断裂を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 160 日目，被験者は登山中に足を滑らせ，転倒した。被験者は疼痛を伴う左大腿四頭筋断裂と診断された。神経学的症状又は皮膚の症状は認められなかった。被験者は入院し，治療薬としてケトプロフェン（外用）が投与された。非外科的治療が選択され，被験者は保存的治療としてリハビリテーションを開始した。投与 222 日目，被験者は退院した。投与 799 日目，本事象は消失したと判断された。本事象のため治験薬の投与が中断されることはなかった。

治験責任医師は，筋断裂は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，肉離れ又は外傷を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
気縦隔症	X			
肺炎	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo/ABT-494 7.5 mg QD	6[redacted]	MALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
COMMON COLD	[redacted]20[redacted]
GSATRITIS	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,2 - 4)
CIGARETTES (BEFORE, P45Y 2 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 7.5 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 466	382

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
TEPRENONE	50 MG	BID	Y: 20[redacted]	466
SULFASALAZINE	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	466
AMLODIPINE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	466
LOXOPROFEN	200 MG	OTHER	-196	465
IGURATIMOD	25 MG	BID	-161	466
BENPROPERINE	20 MG	TID	393	435
CARBOCISTEINE	500 MG	TID	393	435
BACTRIM	4 OTHER	QD	466	466
LOXOPROFEN	60 MG	PRN	466	466
PREDNISOLONE	40 MG	QD	466	466
SODIUM CHLORIDE	20 ML	QD	466	466
LACTEC	500 ML	QD	466	470
CEFTRIAXONE	2 G	QD	466	481
ESOMEPRAZOLE	10 MG	QD	466	ONGOING
INSULIN HUMAN	4 OTHER	PRN	467	467
INSULIN HUMAN	2 OTHER	PRN	467	467
PREDNISOLONE	40 MG	BID	467	470
BACTRIM	4 OTHER	TID	467	479
LEVOFLOXACIN	500 MG	QD	470	476
PREDNISOLONE	20 MG	BID	471	482
CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE	5.4 G	TID	474	475
SODIUM CHLORIDE	500 MG	QD	475	479
CALCIUM POLYSTYRENE SULFONATE	10.8 G	TID	476	480
HEPARINOID	ADEQUATE DOSE OTHER	OTHER	476	ONGOING
LEVOFLOXACIN	250 MG	QD	477	477
NALOXONE	0.2 MG	QD	478	478
PETHIDINE	35 MG	QD	478	478
LEVOFLOXACIN	500 MG	QD	478	481
PREDNISOLONE	10 MG	QD	483	489
MAGNESIUM OXIDE	330 MG	TID	483	498
PREDNISOLONE	20 MG	QD	483	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	PNEUMONIA
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 454
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	MEDIASTINAL EMPHYSEMA
Preferred term	気縦隔症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 482 (17 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	489 (24 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	8 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	DUE TO PNEUMONIA
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #3: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	WORSENING OF MEDIASTINAL EMPHYSEMA
Preferred term	気縦隔症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 489 (24 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]

AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	DUE TO PNEUMONIA
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）のアジア人男性であり，第 1 ピリオドにプラセボ群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 7.5 mg 群にランダム化された。元喫煙者（2 箱／日を 45 年間，20[redacted] 年に禁煙）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び高血圧であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は，肺炎及び気縦隔症（2 回）を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 454 日目，被験者は労作性呼吸困難を発現した。投与 466 日目，被験者の症状は改善が認められず，発熱を発現したため，入院した。臨床検査値は，肺炎で認められる数値と一致していた。入院時の白血球数は 10.2 × 10^9/L（基準範囲：3.9～9.7 × 10^9/L）であった。β-D-グルカンは陰性であった。肺炎の発現前（直近）の臨床検査値を下表に示す。追加の臨床検査値は入手できなかった。肺炎の発現時の関節リウマチ治療薬は，sulfasalazine，メトトレキサート，イグラチモド及びロキソプロフェンであった。治療薬として，Baktar，ロキソプロフェン，プレドニゾロン，セフトリアキソンナトリウム（静脈内），レボフロキサシン（静脈内）及び生理食塩液（吸入）が投与された。肺炎のため，治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 466 日目）。試験終了時点で，肺炎は未消失と判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，肺炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Clinical Course of Events 2 and 3:

投与 482 日目（最終投与後 17 日目），被験者は肺炎のための入院中に，胸部コンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査により縦隔気腫と診断された。投与 489 日目（最終投与後 24 日目），追跡調査の CT 検査により，縦隔気腫の悪化が認められた。症状は認められなかった。酸素飽和度は 98%，呼吸数は 14 回/分であった。気縦隔症（1 及び 2 回目）に対する治療薬の報告はなかった。投与 496 日目（最終投与後 31 日目），胸部 CT 検査により，肺炎及び縦隔気腫の改善が

認められた。投与 498 日目（最終投与後 33 日目），被験者は退院した。試験終了時点で，気縦隔症（2 回目）は未消失と判断された。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^3 uL	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3 uL
Day 1	1.15	3.95
Day 414	1.00	2.73
Day 470	0.50	18.58

Treatment Day	White Blood Cell Count Reference Range: 3.9 - 9.7 × 10^9 /L	Lymphocytes Reference Range: (Not provided) %	Neutrophils Reference Range: (Not provided) %
Day 466	10.2	11.1	81.0
Day 467	12.9	4.1	94.5
Day 468	34.0	2.6	91.4

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
細菌感染	X	X		X
帯状疱疹		X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo/ABT-494 15 mg QD	3[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
COGNITIVE OR PSYCHIATRIC DISORDER: INSOMNIA,NEUROSIS	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: HIGH TRIGLYCERIDE	20[redacted]
MIGRAINE HEADACHE	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BREAST FIBROMA	20[redacted]
COMMON COLD	[redacted]20[redacted]
DIZZINESS,ALLERGIC CONJUNCTIVITIS	20[redacted]
PREMENSTRUAL SYNDROME	20[redacted]
TRIGEMINAL NEURALGIA	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,2 - 4)
CIGARETTES (ONGOING, P10Y 0.3 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 85	85
ABT-494 15 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 89	[redacted]20[redacted] / 205	117

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
CONTRACEPTIVES	1 OTHER	OTHER	Y: 20[redacted]	222
ETHYL LOFLAZEPATE	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	222
BROTIZOLAM	0.25 MG	QD	Y: 20[redacted]	41
PARACETAMOL	400 MG	PRN	-190	222
TEPRENONE	50 MG	BID	-190	222
ESOMEPRAZOLE	20 MG	QD	-190	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	-133	222
METHOTREXATE	12 MG	EVERY WEEK	-125	222
PREDNISOLONE	10 MG	QD	-91	ONGOING
DOMPERIDONE	10 MG	PRN	-63	222
ULTRACET	1 OTHER	PRN	-63	222
DEXTROMETHORPHAN	15 MG	TID	26	30
FEXOFENADINE	60 MG	BID	26	30
PA	1 G	TID	26	30
SUVOREXANT	15 MG	QD	42	51
BROTIZOLAM	0.25 MG	PRN	52	222
SUVOREXANT	15 MG	PRN	71	222
DULOXETINE	40 MG	QD	139	222
ECABET	1.5 G	BID	176	ONGOING
FAMCICLOVIR	500 MG	TID	206	213

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 46
Age at AE Onset	3[redacted]

AE Stopped Rx Day	54
Duration of AE	9 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 204
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	237 (33 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	34 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	NONE

EVENT #3: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	BACTERIAL INFECTION
Preferred term	細菌感染
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 222 (18 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY

Other Cause of Event	TEMPORAL RELEVANCE THAT STUDY TREATMENT SUSPENDED FOR MORE THAN 2 WEEKS.
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，3[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，第 1 ピリオドにプラセボ群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。喫煙者（0.3 箱／日を 10 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。水痘及び帯状疱疹の病歴，又は帯状疱疹ワクチンの接種歴はなかった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は帯状疱疹（2 回）及び細菌感染を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 46 日目，被験者は右側の単一の皮膚分節（発現部位は不明）に帯状疱疹（1 回目）を発現した。皮膚以外の症状又は中枢神経系への影響は認められなかった。病歴及び身体検査により確定診断された。治療薬として，バラシクロビル及びスプロフェンが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，アセトアミノフェン，メトトレキサート（以下「MTX」），トラムセット配合錠及びプレドニゾロンであった。帯状疱疹（1 回目）の発現前後の関連する臨床検査値を下表に示す。帯状疱疹（1 回目）のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 54 日目，帯状疱疹（1 回目）は消失したと判断された。

治験責任医師は，帯状疱疹（1 回目）は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Clinical Course of Event 2:

投与 204 日目，被験者は右側の単一の皮膚分節（発現部位は不明）に帯状疱疹（2 回目）を発現した。皮膚以外の症状又は中枢神経系への影響は認められなかった。病歴及び身体検査により確定診断された。治療薬として，ファムシクロビルが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，アセトアミノフェン，MTX，トラムセット配合錠及びプレドニゾロンであった。帯状疱疹（2 回目）の発現前後の関連する臨床検査値を下表に示す。帯状疱疹（2 回目）のため，治験薬の投与は中断され，その後中止された（最終投与日は投与 205 日目）。投与 237 日目，帯状疱疹（2 回目）は消失したと判断された。

治験責任医師は，帯状疱疹（2 回目）は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Clinical Course of Event 3:

投与 205 日目，帯状疱疹（2 回目）のため，治験薬の投与は中断されていた。投与 222 日目（最終投与後 18 日目），被験者は関節痛及び発熱を発現し，救急治療室を受診した。投与 223 日目（最終投与後 19 日目），症状は改善せず，被験者は細菌感染のため，かかりつけ医に入院

した。治療薬として，メロペネムが投与された。細菌感染の発現前後の関連する臨床検査値を下表に示す。投与 230 日目（最終投与後 26 日目），被験者は退院した。治験責任医師は，かかりつけ医の医師から追加の情報を入手しなかった。細菌感染及び帯状疱疹（2 回目）のため，治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 205 日目）。試験終了時点で，細菌感染は未消失と判断された。

治験責任医師は，細菌感染は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，細菌感染は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，細菌感染の発現時には，治験薬の投与中止から 2 週間が経過していたことから，時間的な関連性は考えにくいことを挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.91 - 4.28 × 10^3 /uL	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3 /uL
Day 1	2.69	4.11
Day 34	2.67	8.00
Day 59	2.16	7.57
Day 176	1.65	6.64
Day 237	2.32	5.15

Treatment Day	White Blood Cell Count Reference Range: (Not provided)	Lymphocytes Reference Range: (Not provided) %	Neutrophils Reference Range: (Not provided) %
Day 223	77	5.9	90.3
Day 224	38	19.7	68.2
Day 226	74	18.6	70.8

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
脳梗塞	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 7.5 mg QD	4[redacted]	MALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
CARDIAC ARRHYTHMIA: SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA	[redacted]20[redacted]
EMPHYSEMA/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	[redacted]20[redacted]
PNEUMONIA	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (ONGOING, P21Y 1 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 7.5 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 82	82
ABT-494 7.5 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 83	[redacted]20[redacted] / 92	10

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
SULFASALAZINE	500 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
TEPRENONE	0.5 G	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
LOXOPROFEN	60 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISOLONE	5 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	10 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
HEPARIN	5.7 ML	QD	92	98
CARBOHYDRATES NOS W/POTASSIUM CHLORIDE/SODIUM	750 ML	QD	92	99

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	CEREBRAL INFARCTION
Preferred term	脳梗塞
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 92 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	SMOKING HABITS　HISTORY OF ARRHYTMIA
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，4[redacted] 歳（登録時）のアジア人男性であり，ウパダシチニブ 7.5 mg 群にランダム化された。喫煙者（1 箱／日を 21 年間）及び飲酒者（2 杯未満／日）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），上室性頻脈，及び肺気腫／慢性閉塞性肺疾患であった。既存の合

成疾患修飾性抗リウマチ薬及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は脳梗塞を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 92 日目，被験者は右側不全片麻痺を発現した。核磁気共鳴画像法検査の結果，左大脳半球に複数の境界域梗塞が認められた。被験者は脳梗塞と診断され，入院した。抗凝固治療が開始された。投与 93 日目，被験者は右側不全片麻痺，運動性失語症及び嚥下障害を発現した。また,構語障害も認められた。投与 94 日目，被験者は右側完全片麻痺を発現した。本事象発現時の関節リウマチ治療薬は，プレドニゾロン，メトトレキサート，ロキソプロフェン及び sulfasalazine であった。治療薬として，ヘパリン，アルガトロバン，サブビタン，acetylsalicylic acid 及び輸液（静脈内）が投与された。投与 132 日目，被験者は退院した。本事象のため，治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 92 日目）。長期的な後遺症は，介助なしでは歩行不能，介助なしでは身体の要求を満たせないことなどの中等度から高度の障害であった。試験終了時点で，本事象は未消失と判断された。

治験責任医師は，脳梗塞は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，脳血管障害のリスク因子（喫煙者，器質的肺疾患及び関節リウマチ）を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
冠動脈狭窄	X	X		
末梢動脈閉塞性疾患	X	X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo/ABT-494 7.5 mg QD	6[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
SLEEP APNEA	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,2 - 4)
CIGARETTES (BEFORE, P36Y 0.5 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 81	81
ABT-494 7.5 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 82	[redacted]20[redacted] / 656	575

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	-126	673
DIAZEPAM	2 MG	PRN	201	ONGOING
IGURATIMOD	25 MG	BID	222	ONGOING
AMLODIPINE	2.5 MG	QD	335	627
METHOTREXATE	10 MG	EVERY WEEK	377	622
BAZEDOXIFENE	20 MG	QD	460	ONGOING
ELDECALCITOL	0.75 UG	QD	460	ONGOING
GENTAMICIN	APPLICATION OTHER	QD	569	627
GLYCERYL TRINITRATE	0.3 MG	OTHER	587	587
CILOSTAZOL	100 MG	QD	587	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	CORONARY ARTERY STENOSIS
Preferred term	冠動脈狭窄
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 586
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	AS SUBJECT HAS HYPERTENSION AND THE SHUNT HAS BEEN EXACERBATED BY AGING, WE CONSIDER THAT THE EVENT IS UNRELATED TO THE INVESTIGATIONAL MEDICAL PRODUCT.
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	OBSTRUCTIVE ARTERIOSCLEROSIS(LOWER EXTREMITIES)
Preferred term	末梢動脈閉塞性疾患
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 587
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING

Duration of AE	ONGOING
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	AS SUBJECT HAS HYPERTENSION AND THE OBSTRUTION HAS BEEN EXACERBATED BY AGING, WE CONSIDER THAT THE EVENT IS UNRELATED TO THE INVESTIGATIONAL MEDICAL PRODUCT.
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，第 1 ピリオドにプラセボ群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 7.5 mg 群にランダム化された。元喫煙者（0.5 箱／日を 36 年間，20[redacted] 年に禁煙）及び元飲酒者（2～4 杯／日）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），高血圧及び睡眠時無呼吸（20[redacted] 年～）であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は冠動脈狭窄及び末梢動脈閉塞性疾患を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 586 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は冠動脈狭窄を発現した。自覚症状はなかった。投与 587 日目，下肢に閉塞性動脈硬化を発現した。投与 594 日目，末梢動脈閉塞性疾患による非重篤な右下肢損傷を発現した。投与 657 日目，冠動脈造影検査のため被験者は入院した。冠動脈造影検査は，動脈狭窄の診断及び閉塞性動脈硬化の今後の治療の実施可否を評価するため行われた。冠動脈造影検査で右冠動脈#2 に 90%，左主幹部#5 に 50%，左前下行枝#7 に 50%，左動脈回旋枝#11 に 90%の狭窄が認められた。投与 658 日目，被験者は退院した。投与 665 日目，心筋シンチグラフィにより血流の再分配がないことが示された。投与 671 日目，皮膚灌流圧を実施し，潰瘍部 28，背部 13，足底 34（基準範囲は提供されなかった）であった。D ダイマーは測定されなかった。投与 677 日目，右下肢損傷が改善せず，下肢虚血のバイパス手術が必要と判断されたため，被験者は入院した。投与 684 日目，下肢のバイパス手術が実施された。投与 700 日目，被験者は退院した。事象発現時の関節リウマチ治療薬はメトトレキサート及びイグラチモドであった。冠動脈狭窄に対する治療薬の報告はなかった。閉塞性動脈硬化に対する治療薬として，シロスタゾール，アスピリン及びアルプロスタジルが投与された。冠動脈狭窄及び末梢動脈閉塞性疾患のため，治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 656 日目）。試験終了時点で，冠動脈狭窄及び末梢動脈閉塞性疾患は未消失と判断された。

治験責任医師は，冠動脈狭窄は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，冠動脈狭窄は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，被験者の年齢，既存の高血圧及び睡眠時無呼吸，並びに過去の喫煙歴（18 箱／年）を含むリスク因子を挙げた。

治験責任医師は，末梢動脈閉塞性疾患は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，末梢動脈閉塞性疾患は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，被験者の年齢，既存の高血圧及び過去の喫煙歴（18 箱／年）を含むリスク因子を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
一過性脳虚血発作	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 7.5 mg QD	5[redacted]	MALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
CEREBRAL VASCULAR ACCIDENT	[redacted]19[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
KIDNEY DISORDER: CHRONIC NEPHRITIS	[redacted]20[redacted]
PNEUMONIA	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CUBITAL TUNNEL SYNDROME	[redacted]20[redacted]
HYPERURICEMIA	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (ONGOING, P36Y 1 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 7.5 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 7.5 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
SULFASALAZINE	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISOLONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	169
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	10 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	43
KETOPROFEN	40 MG	QD	-273	ONGOING
OLMESARTAN	20 MG	QD	-45	10
LANSOPRAZOLE	15 MG	QD	1	ONGOING
ARGATROBAN	30 MG	QD	9	11
ACETYLSALICYLIC ACID	200 MG	QD	9	9
ROSUVASTATIN	2.5 MG	QD	9	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK
Preferred term	一過性脳虚血発作
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 9
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	18
Duration of AE	10 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）のアジア人男性であり，ウパダシチニブ 7.5 mg 群にランダム化された。喫煙者（1 箱／日を 36 年間）及び飲酒者（2 杯未満／日）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），高血圧（20[redacted] 年～）及び脳血管発作（19[redacted] 年）であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は一過性脳虚血発作を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 9 日目，被験者は構音障害及び右片麻痺を発現した。被験者に失語症又は嚥下障害はなかったが，構語障害が認められた。また，浮動性めまい／回転性めまい，視力障害，運動失調，眼振及び複視は認められず，急性錯乱／認知変化及び意識低下も認められなかった。被験者は入院した。頭部コンピュータ断層撮影検査及び核磁気共鳴画像法（以下「MRI」）検査の結果，脳梗塞又は出血は認められなかったが，MRI 検査で左中大脳動脈狭窄が認められた。治験責任医師は，被験者は一過性脳虚血発作のため入院したこと，及び一過性脳虚血発作は左中大脳動脈狭窄により頻繁に発現することを述べた。本事象発現時の関節リウマチ治療薬は，メトトレキサート，プレドニゾロン及び sulfasalazine であった。治療薬として，ロスバスタチン，acetylsalicylic acid，アルガトロバン及びシロスタゾールが投与された。その後，症状は軽快し，被験者は退院した。投与 18 日目，本事象は消失したと判断された。本事象のため治験薬の投与が中断されることはなかった。

治験責任医師は，一過性脳虚血発作は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，既存の高血圧及び脳血管発作の病歴を有しており，ベースライン時で一過性脳虚血発作のリスクが高かったことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
帯状疱疹	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 mg QD	7[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
DIABETES MELLITUS	
HYPERTENSION	
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
LEG EDEMA	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: TOTAL HIP ARTHROPLASTY	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: TOTAL KNEE ARTHROPLASTY	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 81	81
ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 82	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	558
SULFASALAZINE	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
AMLODIPINE	10 MG	QD	-28	ONGOING
AZILSARTAN	40 MG	QD	-28	ONGOING
FELBINAC	140 MG	PRN	376	ONGOING
METHOTREXATE	8 MG	EVERY WEEK	504	558
PREDNISOLONE	APPLICATION OTHER	PRN	544	557

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 553
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	600
Duration of AE	48 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。水痘及び帯状疱疹の病歴，帯状疱疹ワクチンの接種歴，並びにステロイドの曝露歴はなかった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は帯状疱疹を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 553 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は顔面痛を発現した。投与 554 日目，発疹及び水疱を発現し，頭部，顔，胴体，下肢及び口腔に広がった。5 つの皮膚分節の帯状疱疹と診断さ

れた。皮膚以外又は中枢神経への影響は認められなかった。病歴，身体検査，及びツァンク試験より確定診断された。被験者は個人的な理由により入院を拒否した。投与 588 日目，被験者は咽喉痛及び発熱の症状を伴う新たな水疱を発現したため入院した。本事象発現前後の関連する臨床検査値（中央検査機関）を下表に示す。本事象発現時の関節リウマチ治療薬は，メトトレキサート及び sulfasalazine であった。治療薬として，アシクロビル（静脈内），アメナメビル，paracetamol，プレガバリン及びロキソプロフェンが投与された。本事象のため，治験薬の投与は中断された（中断前の最終投与日は投与 556 日目），投与 586 日目に投与が再開された。投与 567 日目，被験者は退院し，投与 600 日目，帯状疱疹は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，帯状疱疹は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	**Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^3 /uL**	**Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3 /uL**
Day 1	1.21	3.12
Day 502	0.82	2.04
Day 586	1.49	4.29
Day 670	0.81	2.86

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
仙骨骨折	X			
帯状疱疹				X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 mg QD	7[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
EYE DISEASE/DISORDER: CATARACT	20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: DRY EYE	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: HYPERCHOLESTEROLAEMIA	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
HYPOTHYROIDISM: HASHIMOTO'S DISEASE	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
SLEEP APNEA: INSOMNIA	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ANAL FISSURE	19[redacted]
ANOREXIA	20[redacted]
CHICKEN POX	
CHRONIC GASTRITIS	20[redacted]
CHRONIC SINUSITIS	[redacted]20[redacted]
NEURALGIA	20[redacted]
PERIODONTAL DISEASE	20[redacted]
RHINITIS ALLERGIC	20[redacted]
THYROID TUMOUR	20[redacted]
GENITOURINARY: TOTAL HYSTERECTOMY	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, P48Y 1 PACK)	
CIGARS (NEVER)	

PIPES (NEVER)

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
SULPIRIDE	50 MG	BID	Y: 20[redacted]	589
AMLODIPINE	2.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ATORVASTATIN	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BROTIZOLAM	0.25 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
MECOBALAMIN	500 UG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
RABEPRAZOLE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
REBAMIPIDE	100 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
LORATADINE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CELECOXIB	100 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
SULFASALAZINE	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	4 MG	EVERY WEEK	-188	332
FLURBIPROFEN	60 MG	QD	-45	ONGOING
POSTERISAN F	2 G	PRN	29	ONGOING
HYALURONIC ACID	1 OTHER	QID	113	ONGOING
GUAIAZULENE	1 MG	PRN	141	ONGOING
METHOTREXATE	4 MG	EVERY WEEK	353	ONGOING
PENTAZOCINE	15 MG	QD	492	492

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 334
Age at AE Onset	7[redacted]

AE Stopped Rx Day	351
Duration of AE	18 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	FRACTURED SACRUM
Preferred term	仙骨骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 492
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	615
Duration of AE	124 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	TRAFFIC ACCIDENT
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び水痘であった。帯状疱疹の病歴，帯状疱疹ワクチンの接種歴，又は副腎皮質ステロイドの治療歴はなかった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は，帯状疱疹及び仙骨骨折を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 334 日目，被験者は右側 S1，左側 V1 及び両側 T2 領域の皮膚のみに播種性帯状疱疹（非重篤）を発現した。中枢神経系への影響は認められなかった。病歴及び身体検査により確定診断された。治療薬として，バラシクロビル及びアシクロビルが投与された。関連する併用関節

リウマチ治療薬は，サラゾスルファピリジン，セレコキシブ，メトトレキサート及びフルルビプロフェンであった。帯状疱疹の発現前後の関連する臨床検査値を下表に示す。投与 337 日目，帯状疱疹のため治験薬の投与は中断され，投与 350 日目に投与が再開された。再開時に帯状疱疹の再発は認められなかった。投与 351 日目，帯状疱疹は消失したと判断された。

治験責任医師は，帯状疱疹は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	**Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^3 u/L**	**Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3 u/L**
Day 1	1.28	3.64
Day 337	0.76	3.73
Day 420	1.17	2.86

Clinical Course of Event 2:

投与 492 日目，被験者は交通事故にあい，仙骨骨折及び胸椎圧迫骨折（非重篤）と診断された。投与 492 日目，被験者は入院した。投与 495 日目，整形外科用コルセットの使用下で歩行のリハビリテーションを開始した。仙骨骨折に対する外科的処置及び治療薬は報告されなかった。投与 505 日目，被験者は退院した。仙骨骨折のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 589 日目時点で，仙骨骨折は未消失と判断された。

治験責任医師は，仙骨骨折は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，仙骨骨折は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，交通事故を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
急性リンパ性白血病	X	X		X
フィラデルフィア染色体陽性	X	X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo/ABT-494 15 mg QD	4[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
MIGRAINE HEADACHE	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
SLEEP APNEA: INSOMNIA	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
MEDICATION OVERUSE HEADACHE	[redacted]20[redacted]
OVARIAN FAILURE	19[redacted]
TENSION HEADACHE	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (BEFORE, P10Y 1 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 83	83
ABT-494 15 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 84	[redacted]20[redacted] / 233	150

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
CHLORMADINONE	2 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	233
ESTROGENS CONJUGATED	0.625 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	233
HEPAGRISEVIT FORTE-N	5 MG	EVERY WEEK	-285	231
CLOTIAZEPAM	5 MG	QD	-49	260
TIZANIDINE	1 MG	QD	-49	ONGOING
METHOTREXATE	8 MG	EVERY WEEK	-46	229
DICLOFENAC	25 MG	PRN	-44	233
PREDNISOLONE	2.5 MG	QD	-33	245
ZOLPIDEM	5 MG	PRN	113	ONGOING
DICLOFENAC	37.5 MG	QD	176	245
LANSOPRAZOLE	15 MG	QD	176	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	PH POSITIVE ACUTE LYMPHOCYTIC LEUKEMIA
Preferred term	急性リンパ性白血病; フィラデルフィア染色体陽性
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 216
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	LIFE THREATENING
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，4[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，第 1 ピリオドにプラセボ群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）及びステロイド（20[redacted] 年～）

を使用中であった。被験者は，急性リンパ性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 216 日目，被験者は疲労を発現し，その後，咽頭痛及び発熱（37.3°C）を発現した。投与 233 日目，被験者は治験実施施設を受診し，診察を受けた。胸部及び腹部コンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査の結果は正常であった。急性リンパ性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性の発現前後の血液検査では，リンパ球数増加が認められた。関連する臨床検査値を下表に示す。自動血球計数器装置で計測したリンパ球数（絶対値）は 15116 / uL であった。同時期の末梢血塗抹検査（目視で計測）でのリンパ球数は 4182 / uL であった。自動血球計数器装置より目視で計測したリンパ球数が圧倒的に少なかったのは，正常なリンパ球以外の幼若リンパ球が，末梢血塗抹検査で認められるためである。したがって，いずれの結果も正しいと判断された。更に，骨髄検査が行われた（結果は報告されなかった）。被験者は，フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病と診断され，入院した。フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の発現時の関節リウマチ治療薬は，プレドニゾロン，メトトレキサート及びジクロフェナクであった。急性リンパ性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性のため，併用治療の疾患修飾性抗リウマチ薬及びプレドニゾロンの投与は中断された（中断前の最終投与日はそれぞれ投与 229 及び 245 日目）。寛解導入療法が開始され，治療薬として，ダサチニブ，輸血用赤血球及びプレドニゾロン（経口及び静脈内）が投与された。投与 700 日目，被験者は退院した。追加の情報は提供されなかった。急性リンパ性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性のため，治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 233 日目）。試験終了時点で，急性リンパ性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性は未消失と判断された。

治験責任医師は，急性リンパ性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，急性リンパ性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，フィラデルフィア染色体は自然発生する遺伝子転座であり，ヤヌスキナーゼ阻害との関連はないことを挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	White Blood Cells Reference Range: 3.5 - 9.0 × 10^3 /uL	Absolute Lymphocytes (automated count) Reference Range: 875 - 4050 /UL	Absolute Lymphocytes (smears of peripheral blood by visually count) Reference Range: 875 - 4050 /UL
Day 233	20.4	15116	4182

Treatment Day	Red Blood Cells Reference Range: 3.80 - 5.00 × 10^6 u/L	Hemoglobin Reference Range: 11.1 - 15.1 g/dL	Platelet Reference Range: 132 - 368 × 10^3 u/L
Day 233	2.81	8.9	57

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
胆嚢炎	X			
帯状疱疹				X
椎間板突出	X			
脊柱管狭窄症	X			
尿閉	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo/ABT-494 15 mg QD	7[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
APPENDICITIS	19[redacted]
ECZEMA	[redacted]20[redacted]
INSOMNIA	[redacted]20[redacted]
LATENT TUBERCULOSIS INFECTION	[redacted]20[redacted]
POLLAKIURIA	[redacted]20[redacted]
VERTIGO	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 15 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
MINODRONIC ACID	50 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	384
PROPIVERINE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	386
ESOMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	395
METHOTREXATE	8 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	381
ISONIAZID	300 MG	QD	-343	385
BROTIZOLAM	0.25 MG	QD	-294	ONGOING
REBAMIPIDE	100 MG	BID	-27	ONGOING
IRBESARTAN	50 MG	QD	-2	236
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	5	385
CELECOXIB	200 MG	BID	169	ONGOING
IRBESARTAN	100 MG	QD	237	499
LOXOPROFEN	60 MG	PRN	267	387
PREGABALIN	50 MG	BID	274	628
DEXAMETHASONE	OTHER	PRN	295	375
ISONIAZID	300 MG	QD	422	ONGOING
METHOTREXATE	8 MG	EVERY WEEK	423	493
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	425	495
ESOMEPRAZOLE	20 MG	QD	436	ONGOING
PROPIVERINE	10 MG	QD	439	492
MINODRONIC ACID	50 MG	OTHER	446	ONGOING
FLURBIPROFEN	60 MG	BID	463	ONGOING
LEVOFLOXACIN	500 MG	QD	491	495
FLUOCINOLONE ACETONIDE	OTHER	QD	494	494
VALACICLOVIR	1000 MG	TID	495	499
VIDARABINE	OTHER	BID	495	517
URAPIDIL	15 MG	BID	524	658

METHOTREXATE	8 MG	EVERY WEEK	528	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	530	ONGOING
IRBESARTAN	100 MG	QD	537	672
PROPIVERINE	10 MG	QD	537	672

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	SPINAL CANAL STENOSIS
Preferred term	脊柱管狭窄症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 262
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	OSTEOPOROSIS
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	CHOLECYSTITIS
Preferred term	胆嚢炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 383
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	424
Duration of AE	42 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

EVENT #3:EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 495
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	540
Duration of AE	46 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #4: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	URINARY RETENTION
Preferred term	尿閉
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 499
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	523
Duration of AE	25 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	UNDER DISCONTINUATION
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

EVENT #5: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	MULTIPLE LUMBAR DISK HERNIATION
Preferred term	椎間板突出
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 672
Age at AE Onset	7[redacted]

AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	I THINK THERE IS NO CAUSALITY WITH CLINICAL TRIAL MEDICINE. THIS PATIENT HAD LUMBER SPINAL CANAL STENOSIS AND AGING.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，第 1 ピリオドにプラセボ群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），高血圧，骨粗鬆症及び頻尿であった。水痘及び帯状疱疹の病歴，帯状疱疹ワクチンの接種歴，又は副腎皮質ステロイドの治療歴はなかった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は，脊柱管狭窄症，胆嚢炎，帯状疱疹，尿閉及び椎間板突出を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 262 日目，被験者は左臀部及び左大腿部のしびれ感を伴う脊柱管狭窄症を発現した。投与 309 日目，脊柱管狭窄症の症状は改善せず，安静のため，被験者は入院した。核磁気共鳴画像法（以下「MRI」）検査の結果，脊柱管狭窄症が認められた。治療薬として，ロキソプロフェン，プレガバリン及びケトプロフェン（外用）が投与された。脊柱管狭窄症により治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 333 日目，被験者は退院した。脊柱管狭窄症は未消失と判断された。

治験責任医師は，脊柱管狭窄症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，脊柱管狭窄症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，脊柱管狭窄症は組入れ時に既に無症候で存在しており，慢性状態にあった可能性を挙げた。ヤヌスキナーゼ阻害は脊柱管狭窄と関連がない。

Clinical Course of Event 2:

投与 383 日目，被験者は右季肋部に疼痛を発現した。投与 386 日目，被験者は胆嚢炎と診断され，入院した。白血球数は 18900/uL（基準範囲：3500～8500/uL）まで増加した。ビリルビン，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，アラニンアミノトランスフェラーゼ，γ-グルタミルトランスフェラーゼを含む肝機能検査値は基準範囲内であった。コンピュータ断層撮影（以下

「CT」）検査及び MRI 検査の結果，胆嚢炎の所見が認められた。治療薬として，スルザペロン，ビタメジン，オメプラゾール，glycine max，フラビンアデニンジヌクレオチド，鉄，セファゾリン，ウルソデオキシコール酸及び輸液（静脈内）が投与された。投与 406 日目，被験者は胆嚢切除術を受けた。病理学検査の結果，びらん性胆嚢炎が認められた。胆嚢炎のため，治験薬の投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 385 日目），投与 421 日目に投与が再開された。再開時に胆嚢炎の再発は認められなかった。投与 424 日目，胆嚢炎は消失したと判断され，被験者は退院した。

治験責任医師は，胆嚢炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，胆嚢炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，胆石又は胆管泥を挙げた。

Clinical Course of Event 3:

投与 495 日目，被験者は左側 S5 領域の単一の皮膚分節に帯状疱疹を発現した。皮膚以外又は中枢神経系への影響は認められなかった。病歴及び身体検査より確定診断された。追加の診断検査は行われなかった。治療薬として，バラシクロビル，ビダラビン及び sulfadiazine が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，メトトレキサート及びフルルビプロフェンであった。帯状疱疹のため，治験薬の投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 495 日目），投与 512 日目に投与が再開された。再開時に帯状疱疹の再発は認められなかった。投与 540 日目，帯状疱疹は消失したと判断された。

治験責任医師は，帯状疱疹は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^3 /uL	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3 /uL
Day 1	1.70	9.51
Day 421	3.73	2.50
Day 511	2.76	2.97

Clinical Course of Event 4:

投与 499 日目，被験者は尿閉，尿量減少及び腹部膨満を訴えた。腹部 CT 検査の結果，水腎症が認められた。また，腹部超音波検査の結果，膀胱に 500 mL の残尿が認められた。尿カテーテルが挿入され，精密検査のため，被験者は入院した。血中尿素窒素（基準範囲：8～22 mg/dL）は，投与 505 日目が 22.8 mg/dL，投与 512 日目が 22.2 mg/dL でわずかに高値であったが，他は基準範囲内であった。また，投与 516 日目には 20.1 mg/dL と基準範囲内になった。試験期間中のクレアチニンは基準範囲内であった。尿中細胞診は陰性であった。治療薬として，ウラピジル及びプロピベリンが投与された。尿閉のため，治験薬の投与は中断され（中断前の最終投与

日は投与 495 日目），投与 512 日目に投与が再開された。再開時に尿閉の再発は認められなかった。投与 523 日目，尿閉は消失したと判断された。投与 529 日目，被験者は退院した。

治験責任医師は，尿閉は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，尿閉は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，併発していた脊柱管狭窄症を挙げた。

Clinical Course of Event 5:

投与 672 日目，被験者は左足の疼痛及び左臀部のしびれ感を発現した。投与 673 日目，被験者は高度の疼痛及び歩行困難を発現し，診察のため入院した。投与 674 日目，MRI 検査の結果，複数の腰椎椎間板ヘルニアが認められた。治療薬として，ジクロフェナクナトリウム，トラマドール塩酸塩／アセトアミノフェン，リマプロストアルファデクス及びペンタゾシンが投与された。被験者の症状は改善し，歩行訓練を開始した。椎間板突出のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 711 日目，被験者は退院した。椎間板突出は未消失と判断された。

治験責任医師は，椎間板突出は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，椎間板突出は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，椎間板ヘルニアを含む脊柱管に影響を及ぼす肥満及び高齢を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
ホジキン病	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 mg QD	6[redacted]	MALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
TUBERCULOSIS	19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
LATENT TUBERCULOSIS INFECTION	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (BEFORE, P33Y 1.5 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 81	81
ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 82	[redacted]20[redacted] / 332	251

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
CELECOXIB	100 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISOLONE	2.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ISONIAZID	300 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
VITAMEDIN	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	8 MG	EVERY WEEK	-44	328
LANSOPRAZOLE	30 MG	QD	-41	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	-21	330
AMLODIPINE	5 MG	QD	170	ONGOING
KETOPROFEN	40 MG	QD	197	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	HODGKIN'S LYMPHOMA
Preferred term	ホジキン病
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 328
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）のアジア人男性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。元喫煙者（1.5 箱／日を 33 年間，20[redacted] 年に禁煙）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者はホジキン病を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 328 日目，被験者は両足の脱力を発現した。投与 332 日目，被験者は下肢の筋力低下を発現し，長時間立っていることができなかった。コンピュータ断層撮影検査及び核磁気共鳴画像法検査の結果，脊髄周辺に腫瘤が認められた。被験者は他院に転院され，免疫抑制剤関連リンパ腫が疑われたため，入院した。投与 339 日目，細胞病理学的検査の結果，混合細胞型の古典型ホジキンリンパ腫と診断された。本事象の治療及び経過に関する追加の情報は提供されなかった。本事象発現時の関節リウマチ治療薬は，メトトレキサートであった。本事象のため，治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 332 日目）。本事象発現前（直近）の臨床検査値を下表に示す。追加の臨床検査値は入手できなかった。試験終了時点で，本事象は未消失と判断された。

治験責任医師は，ホジキン病は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，基礎疾患の関節リウマチはリンパ腫の発現のリスク因子として知られていることを挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^3 /uL	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3 /uL
Day 1	1.45	7.90
Day 253	1.47	13.59

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
脳症	X			
手足口病	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 mg QD	4[redacted]	MALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
ASTHMA	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ACUTE ENTEROCOLITIS	20[redacted]
ALLERGIC RHINITIS	20[redacted]
VAGAL REFLEX	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2)
CIGARETTES (BEFORE, P12Y 2 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
LOXOPROFEN	60 MG	TID	Y: 20[redacted]	39
PREDNISOLONE	2.5 MG	TID	Y: 20[redacted]	39
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	39
REBAMIPIDE	100 MG	TID	-110	39
FLURBIPROFEN	120 MG	QD	-27	39
METHOTREXATE	12 MG	EVERY WEEK	-27	39
PARACETAMOL	400 MG	BID	-27	39
PARACETAMOL	400 MG	PRN	-27	39
SULFASALAZINE	500 MG	BID	-27	39
ACICLOVIR	500 MG	QD	39	39
MEROPENEM	1 G	QD	39	39
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	39	39
PREDNISOLONE	20 MG	QD	39	39
SODIUM CHLORIDE	50 ML	QD	39	39
EUFUSOL	500 ML	QD	39	45

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ENCEPHALOPATHY
Preferred term	脳症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 39
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	46
Duration of AE	8 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, LIFE THREATENING

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	HAND-FOOT-MOUTH DISEASE
Preferred term	手足口病
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 39
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	49
Duration of AE	11 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，4[redacted] 歳（登録時）のアジア人男性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は脳症及び手足口病を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 35 日目，被験者の子供が手足口病を発現した。投与 39 日目，被験者は発熱（40°C）及び数回の嘔吐を発現した。被験者は救急治療室に搬送された。被験者は意識障害（グラスゴー昏睡尺度：E3 V4 M6／日本式昏睡尺度：II - 20），全身性疼痛，頭痛及び胃痛を発現した。救急治療室到着時のバイタルサインは，血圧が 149/80 mmHg 及び心拍数が 92 拍/分であった。酸素飽和度は 95%であった。脳のコンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査の結果，軽度の脳浮腫が疑われた。脳の核磁気共鳴画像法検査，胸部及び全身の CT 検査，X 線検査，並びに心電図検査は正常であった。血液，尿及び喀痰の培養検査はいずれも陰性であった。被験者は脳症と診断され，同日に入院した。脳症及び手足口病の発現前後の関連する臨床検査値を下表に示す。投与 40 日目，被験者は体温が上昇し，ジクロフェナクの投与により軽快した。被験者は意識清明となったが，悪心及び嘔吐を発現した。被験者は手足に紅斑を発現し，手足口病と診断された。脳症及び手足口病の発現時の関節リウマチ治療薬は，プレドニゾロン，メトトレキサート，ロキソプロフェン，sulfasalazine 及び paracetamol であった。脳症及び手足口病のため，併用治療の疾患修飾性抗リウマチ薬は中断された（中断前の最終投与日は投与 39 日目）。治療薬として，メロペネム，アシクロビル，アスパラギン酸カリウム，メトクロプラミド，ジクロフェナク及び輸液（静脈内）が投与された。脳症及び手足口病のため，治験薬の投与は中断され（中断前

の最終投与日は投与 39 日目），投与 47 日目に投与が再開された。再開時に脳症及び手足口病の再発は認められなかった。脳症及び手足口病は，それぞれ投与 46 及び 49 日目に消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，脳症及び手足口病は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	**Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.91 - 4.28 × 10^3 /uL**	**Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3 /uL**
Day 1	1.23	4.58
Day 29	3.29	4.55
Day 57	2.69	4.03

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
帯状疱疹	X	X		X
ヘルペス後神経痛				X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 mg QD	4[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
CARDIAC ARRHYTHMIA: AF WPW SYNDROME.	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: REFLUX OESOPHAGITIS	20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHICKEN POX	19[redacted]
CONTACT DERMATITIS	20[redacted]
DERMATITIS ATOPIC	20[redacted]
DYSMENORRHEA	[redacted]19[redacted]
INSOMNIA	20[redacted]
NECK, SHOULDER AND ARM SYNDROME	20[redacted]
POLLINOSIS	
RHINITIS ALLERGIC	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,MORE THAN 4)
CIGARETTES (BEFORE, P20Y 0.5 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 71	71

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
CELESTAMINE	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	75
EUGYNON	1 OTHER	QD	Y: 19[redacted]	75
FAMOTIDINE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	75
LEVOCETIRIZINE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	75
LOXOPROFEN	60 MG	TID	Y: 20[redacted]	75
MOSAPRIDE	5 MG	TID	Y: 20[redacted]	75
TIZANIDINE	1 MG	TID	Y: 20[redacted]	75
ZOLPIDEM	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	75
BISOPROLOL	1.25 MG	QD	-342	75
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	-307	75
METHOTREXATE	12 MG	EVERY WEEK	-162	75
PRITORPLUS	1 OTHER	QD	-125	75
AMOXICILLIN	250 MG	TID	57	67
LOXOPROFEN	60 MG	TID	72	75
MECOBALAMIN	1 MG	TID	72	75
VALACICLOVIR	1000 MG	TID	72	75
WHITE SOFT PARAFFIN	ADEQUATE DOSE G	QD	72	75
PARACETAMOL	400 MG	PRN	76	106
RINGER-LACTATE	500 ML	QD	76	76
CARBOHYDRATES NOS W/POTASSIUM CHLORIDE/SODIUM	500 ML	TID	76	81
VIDARABINE	ADEQUATE DOSE G	TID	76	81
ACICLOVIR	300 MG	TID	76	87
METOCLOPRAMIDE	10 MG	PRN	77	78
CELESTAMINE	1 OTHER	QD	77	ONGOING
EUGYNON	1 OTHER	QD	77	ONGOING
HEPARIN	10 OTHER	TID	81	87

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	HARPES ZOSTER
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 70
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	POST ZOSTER PAIN
Preferred term	ヘルペス後神経痛
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 82 (12 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，4[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び水痘であった。帯状疱疹の病歴又は帯状疱疹ワクチンの接種歴はなく，副腎皮質ステロイドは使用していなかった。既存の合成疾

患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は，帯状疱疹及びヘルペス後神経痛を発現した。また，投与 85 日目に肝機能検査値上昇を併発し，投与 113 日目に回復した。

Clinical Course of Event 1:

投与 70 日目，被験者は鼡径部に紅斑を発現した。投与 71 日目，紅斑は水疱を伴い，鼡径部から臀部に広がった。投与 72 日目，被験者は左腰部の単一の皮膚分節の帯状疱疹と診断された。皮膚以外又は中枢神経系への影響は認められなかった。病歴及び身体検査より確定診断された。確定診断のための追加の検査は報告されなかった。治療薬として，バラシクロビルが経口投与された。投与 74 日目，体温は 38～39°C であった。投与 76 日目，被験者は発熱（38°C），並びに労作性の頭痛及び悪心を発現し，入院した。帯状疱疹の発現前後の関連する臨床検査値を下表に示す。帯状疱疹の発現時の関節リウマチ治療薬は，メトトレキサートであった。治療薬として，アシクロビル，輸液（静脈内），ビダラビン（外用）及び白色ワセリン（外用）が投与された。帯状疱疹のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 71 日目）。投与 92 日目，被験者は回復状態で退院した。試験終了時点で，帯状疱疹は未消失と判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，帯状疱疹は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Clinical Course of Event 2:

投与 82 日目，被験者はヘルペス後神経痛を発現した。治療薬として，プレガバリン及び rabbit vaccinia extract が投与された。帯状疱疹のため，治験薬の投与は中止されていた（最終投与日は投与 71 日目）。投与 113 日目時点で，ヘルペス後神経痛は未消失と判断された。

治験責任医師は，ヘルペス後神経痛は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.91 - 4.28 × 10^3 /uL	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3 /uL
Day 1	1.34	3.03
Day 57	1.25	2.27
Day 85	3.59	3.51
Day 113	2.08	3.32

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
帯状疱疹	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 mg QD	5[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: INFUSION REACTION TO INFLIXIMAB (REMICADE).	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: ALLERGIC CONJUNCTIVITIS	[redacted]20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ALLERGIC DERMATITIS	19[redacted]
CHICKEN POX	

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,2 - 4)
CIGARETTES (BEFORE, P10Y 0.2 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FLUOROMETHOLONE	1-2 OTHER	PRN	Y: 20[redacted]	602
DAIOKANZOTO	3 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LOXOPROFEN	50/100 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
BETAMETHASONE	APPLICATION OTHER	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
HEPARINOID	APPLICATION OTHER	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	-127	574
REBAMIPIDE	100 MG	BID	-119	ONGOING
MINODRONIC ACID	50 MG	OTHER	-112	ONGOING
METHOTREXATE	8 MG	EVERY WEEK	424	572
CELECOXIB	200 MG	PRN	570	576

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 570
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	683
Duration of AE	114 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），アレルギー性皮膚炎（19[redacted] 年）及び水痘であった。帯状疱疹の病歴又は帯状疱疹ワクチンの接種歴はなかった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は帯状疱疹を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 570 日目，被験者は頬，眼尻及び上唇を含む左顔面のピリピリ感及び疼痛を発現した。投与 572 日目，被験者は左上唇に水疱を発現した。投与 573 日目，左顔面のピリピリ感及び疼痛は持続し，左眉及び左上唇に数個の水疱を発現した。被験者はかかりつけ医を受診し，帯状疱疹と診断された。治療薬として，バシクロビル（経口），セレコキシブ及びロキソプロフェンが投与された。投与 576 日目，被験者の症状は悪化し，眼科医及び皮膚科医を受診した。眼科医は，ヘルペス性角膜炎を否定し，ヘルペス性結膜炎と診断した。皮膚科医は，眼への影響を伴う三叉神経（V1 及び V2 領域）の単一の皮膚分節の帯状疱疹と診断した。同日，被験者は入院した。本事象発現前後の関連する臨床検査値を下表に示す。本事象発現時の関節リウマチ治療薬は，メトトレキサート及びロキソプロフェンであった。治療薬として，アシクロビル（静脈内），プレガバリン，paracetamol，アシクロビル（眼軟膏），ガチフロキサシン水和物及びアズレン（外用）が投与された。本事象のため，治験薬の投与は中断された（中断前の最終投与日は投与 572 日目）。投与 583 日目，皮膚及び眼の症状は改善した。投与 584 日目，被験者は回復状態で退院した。投与 683 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，帯状疱疹は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	**Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.91 - 4.28 × 10^3 /uL**	**Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3 /uL**
Day 1	1.04	5.93
Day 505	0.92 (Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^3 /uL)	3.25
Day 582	0.8 (Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^3 /uL)	3.37

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
虚血性大腸炎	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo/ABT-494 15 mg QD	6[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 15 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	10 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	666
LOXOPROFEN	100 MG	PRN	1	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ISCHEMIC COLITIS
Preferred term	虚血性大腸炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 404
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	419
Duration of AE	16 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	CONSTIPATION
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，第 1 ピリオドにプラセボ群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は，虚血性大腸炎を発現した。

Clinical Course of Event 1

投与 404 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は，虚血性大腸炎を発現した。また，便秘（非重篤，未消失）を併発していた。被験者は排便時に下血が認められ，同日に精密検査のため入院した。本事象発現時の関節リウマチ治療薬は，メトトレキサート，セレコキシブ及びロキソプロフェンであった。被験者は保存的治療として絶食し，治療薬として，カルバゾクロム，輸液（静脈内）及びルビプロストンが投与された。投与 418 日目，被験者は結腸内視鏡検査を受け，虚血性大腸炎と確定診断された。投与 419 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。本事象のため治験薬の投与が中断されることはなかった。

治験責任医師は，虚血性大腸炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，非ステロイド系抗炎症薬の長期使用を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
帯状疱疹	X	X		X
リンパ球数減少				X
ヘルペス後神経痛				X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 7.5 mg QD	6[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
HYPERLIPIDEMIA: HYPERCHOLESTEROLEMIA	
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHICKEN POX	
ECZEMA OF LEFT LEG	
OESOPHAGEAL CANDIDIASIS	
ORAL CANDIDIASIS	

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 7.5 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 85	85
ABT-494 7.5 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 86	[redacted]20[redacted] / 100	15

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FLUOROMETHOLONE	1 GTT	PRN	Y:	118
LEVOFLOXACIN	1 GTT	PRN	Y:	118
PREDNISOLONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LOXOPROFEN	50 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
TEPRENONE	50 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LOXOPROFEN	60 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CANDESARTAN	4 MG	QD	-217	ONGOING
METHOTREXATE	8 MG	EVERY WEEK	-217	ONGOING
METHOTREXATE	4 MG	EVERY WEEK	-217	ONGOING
FOLIC ACID	10 MG	QD	-147	ONGOING
RISEDRONIC ACID	17.5 MG	EVERY WEEK	-92	ONGOING
ACICLOVIR	500 MG	TID	90	92
LOXOPROFEN	60 MG	PRN	91	107
BETAMETHASONE	APPLICATION OTHER	TID	91	ONGOING
ACICLOVIR	600 MG	TID	93	103
VIDARABINE	APPLICATION OTHER	TID	93	133
IMMUNOGLOBULIN HUMAN NORMAL	5 G	QD	93	93
PREGABALIN	25 MG	BID	95	95
PREGABALIN	50 MG	BID	96	97
PREGABALIN	75 MG	BID	98	98
PREGABALIN	50 MG	BID	99	ONGOING
IMMUNOGLOBULIN HUMAN NORMAL	5 G	QD	100	100
VALACICLOVIR	1000 MG	TID	104	112
LIDOCAINE	APPLICATION OTHER	PRN	105	ONGOING

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	LYMPHOCYTE COUNT DECREASED
Preferred term	リンパ球数減少
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 16
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	27

Duration of AE	12 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 86
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	133 (34 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	48 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #3: EVENT OF INTEREST*

Event Description	POST ZOSTER PAIN
Preferred term	ヘルペス後神経痛
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 91
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	

Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #4: EVENT OF INTEREST*

Event Description	LYMPHOCYTE COUNT DECREASED
Preferred term	リンパ球数減少
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 113 (14 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，ウパダシチニブ 7.5 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（19[redacted] 年～），水痘，左脚の湿疹，口腔カンジダ症及び食道カンジダ症であった。帯状疱疹の病歴又は帯状疱疹ワクチンの接種歴はなかった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（トシリズマブ）（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者はリンパ球数減少（2 回），帯状疱疹及びヘルペス後神経痛を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 16 日目，被験者は来院時の臨床検査値よりリンパ球数減少（1 回目）を発現した。治療薬は報告されなかった。リンパ球数減少（1 回目）のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 27 日目，再検査でのリンパ球数は基準範囲内であり，リンパ球数減少（1 回目）は消失したと判断された。リンパ球数減少（1 回目）の発現前後の関連する臨床検査値を下表に示す。

治験責任医師は，リンパ球数減少（1 回目）は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Clinical Course of Event 2:

投与 86 日目，被験者は左前胸部に疼痛を発現した。投与 88 日目，被験者は左背部に疼痛を発現した。投与 90 日目，被験者は左前胸部から左背部に発疹及び疼痛を発現した。被験者は T2 領域の単一の皮膚分節の帯状疱疹と診断された。皮膚以外又は中枢神経系への影響は認められなかった。病歴及び身体検査より確定診断された。帯状疱疹の発現前後の他の関連する臨床検査値を下表に示す。被験者は入院した。治療薬として，アシクロビル（静脈内），人免疫グロブリン（静脈内），バラシクロビル及びビダラビン（外用）が投与された。帯状疱疹のため治験薬の投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 90 日目），投与 98 日目に投与が再開された。投与 101 日目，帯状疱疹は悪化し，帯状疱疹のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 100 日目）。投与 133 日目，被験者は退院し，帯状疱疹は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，帯状疱疹は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Clinical Course of Event 3:

投与 91 日目，被験者はヘルペス後神経痛を発現した。治療薬として，ロキソプロフェン，プレガバリン及びリドカインが投与された。ヘルペス後神経痛のため治験薬の投与が中断されることはなかった。最終診察時点で，ヘルペス後神経痛は未消失と判断された。

治験責任医師は，ヘルペス後神経痛は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Clinical Course of Event 4:

投与 113 日目，被験者は来院時の臨床検査値よりリンパ球数減少（2 回目）を発現した。治療薬は報告されなかった。リンパ球数減少（2 回目）のため治験薬の投与が中断されることはなかった。先行して発現した帯状疱疹のため治験薬は中断されていた。最終診察時点で，リンパ球数減少（2 回目）は未消失と判断された。

治験責任医師は，リンパ球数減少（2 回目）は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^3 /uL	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3 /uL
Day 1	1.39	4.30
Day 16	0.62	5.59
Day 27	1.33	3.30
Day 85	0.89	4.63
Day 113	0.60	3.59

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
十二指腸潰瘍		X		
腸管穿孔	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 mg QD	6[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: IRON DEFICIENCY ANEMIA	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION: ESSENTIAL HYPERTENSION	
LIVER DISEASE (EXCLUDING HEPATITIS): HEPATOBILIARY DISORDERS	
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
HYPERGLYCEMIA	[redacted]20[redacted]
OCULT FRACTURE OF PELVIC	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (UNKNOWN)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (ONGOING, P20Y 0.3 PACK)	
CIGARS (UNKNOWN)	
PIPES (UNKNOWN)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 85	85
ABT-494 15 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 86	[redacted]20[redacted] / 354	269

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
CELECOXIB	200 MG	BID	Y: 20[redacted]	354
SULFASALAZINE	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
AMLODIPINE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OLMESARTAN	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
IGURATIMOD	25 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
LOXOPROFEN	100 MG	PRN	141	ONGOING
PREDNISOLONE	2 MG	QD	255	354

EVENT #1: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	DUODENAL ULCER
Preferred term	十二指腸潰瘍
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 340
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	LIFE THREATENING
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	INTESTINAL PERFORATION
Preferred term	腸管穿孔
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 354 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	442 (89 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	89 DAYS
Severity	LIFE THREATENING
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY

Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は，十二指腸潰瘍及び腸管穿孔を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 340 日目，被験者は十二指腸潰瘍を発現した。治療薬として，ボノプラザン及びアルギン酸ナトリウムが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，sulfasalazine，イグラチモド，プレドニゾロン，ロキソプロフェン及びセレコキシブであった。十二指腸潰瘍のため，プレドニゾロン及びセレコキシブの投与は中断された。十二指腸潰瘍のため，治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 354 日目）。最終診察時点で，十二指腸潰瘍は未消失と判断された。

治験責任医師は，十二指腸潰瘍は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Clinical Course of Event 2:

被験者は腸管穿孔を発現した。また，十二指腸潰瘍（非重篤，未消失）を併発していた。投与 351 日目，被験者は腹痛を訴えた。投与 354 日目，コンピュータ断層撮影検査の結果，遊離ガスが認められた。被験者は腸管穿孔と診断され，入院した。腸管穿孔の発現時の関節リウマチ治療薬は，イグラチモド，プレドニゾロン，セレコキシブ，ロキソプロフェン及び sulfasalazine であった。腸管穿孔のため，併用治療のプレドニゾロン及びセレコキシブの投与は中断された（中断前の最終投与日はいずれも投与 354 日目）。被験者は保存的治療として絶食し，外科的処置及び治療薬の投与は行われなかった。腹痛は徐々に改善し，投与 369 日目に被験者は退院した。追加の情報は提供されなかった。腸管穿孔のため，治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 354 日目）。試験終了時点で，腸管穿孔は未消失と判断された。

治験責任医師は，腸管穿孔は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，腸管穿孔は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，高齢での憩室炎，ステロイド及び非ステロイド系抗炎症薬の長期使用，並びに基礎疾患の関節リウマチによる運動制限を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
肺炎	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 7.5 mg QD	5[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
OSTEOPOROSIS: OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CLIMACTERIC DISTURBANCE	20[redacted]
CONSTIPATION	[redacted]20[redacted]
CORNS(BOTH SOLES)	20[redacted]
HALLUX VALGUS	20[redacted]
POLLINOSIS	19[redacted]
POST MENOPAUSAL	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (ONGOING, P33Y 1 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 7.5 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 7.5 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE	4 OTHER	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
ELDECALCITOL	0.75 UG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	-18	ONGOING
BOFUTSUSHOSAN	6 OTHER	BID	2	ONGOING
FELBINAC	70 MG	PRN	17	ONGOING
METHOTREXATE	8 MG	EVERY WEEK	169	869
FAMOTIDINE	20 MG	QD	835	ONGOING
LOXOPROFEN	100 MG	PRN	835	ONGOING
LOXOPROFEN	60 MG	QD	835	ONGOING
PA	2 OTHER	TID	862	864
AMBROXOL	15 MG	TID	864	867
CODEINE	1.6 G	TID	864	867
FAMOTIDINE	20 MG	QD	864	867
LEVOFLOXACIN	500 MG	QD	864	867
MAGNESIUM OXIDE	0.3 G	TID	864	867
MONTELUKAST	10 MG	QD	864	867
SUCRALFATE	1 G	TID	864	867
THEOPHYLLINE	200 MG	BID	864	867

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	PNEUMONIA
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 864
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	902
Duration of AE	39 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO

SAE Criteria HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，ウパダシチニブ 7.5 mg 群にランダム化された。喫煙者（1 箱／日を 33 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は肺炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 864 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は咳嗽及び発熱に関連した肺炎を発現した。被験者は先行して感冒（消失）を発現していた。投与 867 日目，被験者は入院した。胸部コンピュータ断層撮影検査で左側の肺炎が認められた。治験実施施設で実施した臨床検査で，白血球数は 7.9 × 10^3/mcL（基準範囲は提供されなかった）であった。本事象発現前後のその他の関連する臨床検査値（中央検査機関）を下表に示す。本事象発現時の関節リウマチ治療薬は，メトトレキサート及びロキソプロフェンであった。本事象のため，治験薬及び基礎治療の疾患修飾性抗リウマチ薬の投与は中断された（中断前の最終投与日は投与 869 日目）。治療薬として，ブロムヘキシン塩酸塩，アンブロキソール塩酸塩，コデインリン酸塩水和物，モンテルカストナトリウム，レボフロキサシン，テオフィリン，クリンダマイシン及びタゾバクタム／ピペラシリン水和物であった。投与 889 日目，被験者は退院し，投与 897 日目に治験薬の投与が再開された。投与 902 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，肺炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.91 - 4.28 × 10^3 /uL	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3 /uL
Day 1	0.78	2.69
Day 853	0.58	2.49

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
関節痛	X			
深部静脈血栓症				X
帯状疱疹		X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 mg QD	5[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
LUMBAGO	[redacted]20[redacted]
POSTMENOPAUSAL	20[redacted]
GENITOURINARY: MYOMA UTERI	20[redacted]
GENITOURINARY: OOPHORECTOMY	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (ONGOING, P22Y 1 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 248	164

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FELBINAC	70 MG	PRN	-304	177
METHOTREXATE	8 MG	EVERY WEEK	-58	ONGOING
DICLOFENAC	25 MG	QD	-30	212
REBAMIPIDE	100 MG	QD	-14	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	-12	ONGOING
DICLOFENAC	50 MG	PRN	47	ONGOING
LANSOPRAZOLE	15 MG	QD	50	212
TEPRENONE	50 MG	TID	50	ONGOING
ALFACALCIDOL	0.5 UG	QD	57	ONGOING
RISEDRONIC ACID	17.5 G	EVERY WEEK	57	ONGOING
DICLOFENAC	25 MG	PRN	116	212
LOXOPROFEN	100 MG	PRN	178	ONGOING
IRON	100 MG	QD	191	ONGOING
CEFAZOLIN	1 G	QD	211	211
DEXTROSE AND SODIUM CHLORIDE INJECTION	500 ML	PRN	211	211
EPHEDRINE	15 MG	QD	211	211
FENTANYL	1 MG	OTHER	211	211
FLURBIPROFEN	50 MG	PRN	211	211
FLURBIPROFEN	50 MG	QD	211	211
FUROSEMIDE	20 MG	PRN	211	211
HYDROXYZINE	50 MG	PRN	211	211
I.V. SOLUTIONS	1050 ML	QD	211	211
LIDOCAINE	4 MG	QD	211	211
METOCLOPRAMIDE	10 MG	PRN	211	211
PENTAZOCINE	15 MG	PRN	211	211
PHENYLEPHRINE	0.1 MG	QD	211	211
PROPOFOL	90 MG	QD	211	211
REMIFENTANIL	2 MG	OTHER	211	211
REMIFENTANIL	2508 UG	QD	211	211
ROCURONIUM	30 MG	QD	211	211
ROPIVACAINE	3 ML	QD	211	211
ROPIVACAINE	7.5 MG	QID	211	211
ROPIVACAINE	200 ML	QD	211	211

SEVOFLURANE	78.94 ML	QD	211	211
TRANEXAMIC ACID	1 G	TID	211	211
SODIUM CHLORIDE	100 ML	OTHER	211	212
SOLACET F	500 ML	OTHER	211	212
DEXAMETHASONE	1.65 MG	QD	212	212
DEXTROSE AND SODIUM CHLORIDE INJECTION	500 ML	QD	212	212
CLOBETASOL	OPTIMAL DOSE OTHER	PRN	213	220
CELECOXIB	200 MG	BID	213	235
KETOCONAZOLE	OPTIMAL DOSE OTHER	QD	225	ONGOING
DICLOFENAC	25 MG	PRN	236	ONGOING
DICLOFENAC	25 MG	QD	236	ONGOING
LANSOPRAZOLE	15 MG	QD	236	ONGOING
EDOXABAN	30 MG	QD	243	ONGOING
FAMCICLOVIR	500 MG	TID	248	255

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	BILATERAL GONALGIA
Preferred term	関節痛
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 138
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	234
Duration of AE	97 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	RA
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	DEEP VEIN THROMBOSIS(RIGHT LEG)
Preferred term	深部静脈血栓症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 218
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING

Duration of AE	ONGOING
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #3: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 248 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	NONE

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。喫煙者（1 箱／日を 22 年間）及び飲酒者（2 杯未満／日）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び腰椎症であった。水痘及び帯状疱疹の病歴，帯状疱疹ワクチンの接種歴，又は副腎皮質ステロイドの治療歴はなかった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は，関節痛，深部静脈血栓症及び帯状疱疹を発現した。

Clinical Course of Event 1:

被験者は両膝関節痛を発現した。また，骨粗鬆症（未消失）を併発していた。投与 138 日目，被験者は両膝の疼痛が徐々に悪化し，投与 176 日目の X 線検査の結果から，医師より手術を勧められた。投与 210 日目，被験者は入院し，計画された両膝の人工膝関節置換術を受けた。関

節痛のため，治験薬の投与は中断された（中断前の最終投与日は投与 204 日目）が，投与が再開された。再開時に関節痛の再発は認められなかった。また，投与 203 日からリハビリテーションを開始した。投与 234 日目，関節痛は消失したと判断された。投与 236 日目，被験者は退院した。

治験責任医師は，関節痛は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，関節痛は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，基礎疾患の関節リウマチ及び既存の骨粗鬆症を挙げた。

Clinical Course of Event 2:

投与 218 日目，被験者は右脚に深部静脈血栓症を発現した。超音波検査の結果，ヒラメ静脈に血栓症が認められた。治療薬は報告されなかった。関節リウマチ治療薬は，メトトレキサート（以下「MTX」），ロキソプロフェン及びジクロフェナクであった。深部静脈血栓症のため治験薬の投与が中断されることはなかった。最終診察時点で，深部静脈血栓症は未消失と判断された。

治験責任医師は，深部静脈血栓症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Clinical Course of Event 3:

投与 248 日目，被験者は片側腹部，片脚及び両顔面の複数の皮膚分節に帯状疱疹を発現した。皮膚以外又は中枢神経系への影響は認められなかった。病歴及び身体検査の結果より確定診断された。治療薬として，ファムシクロビル，ブプレノルフィン及び fusidic acid が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX，ロキソプロフェン及びジクロフェナクであった。帯状疱疹のため，治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 248 日目）。試験終了時点で，帯状疱疹は未消失と判断された。

治験責任医師は，帯状疱疹は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	**Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.91 - 4.28 × 10^3 /uL**	**Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3 /uL**
Day 1	1.63	4.54
Day 259	1.29 (Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^3 /uL)	4.14
Day 282	1.54 (Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^3 /uL)	3.77

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
間質性肺疾患	X	X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 mg QD	6[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
POLLINOSIS	

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (BEFORE, P20Y 0.5 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 396	312

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	395
RABEPRAZOLE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	415
LOXOPROFEN	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BUCILLAMINE	100 MG	QD	-105	415
PREDNISOLONE	2 MG	QD	-105	ONGOING
CELECOXIB	200 MG	BID	-70	415
REBAMIPIDE	100 MG	BID	-70	415
METHOTREXATE	8 MG	EVERY WEEK	29	393
DEXTROMETHORPHAN	30 MG	TID	393	395
GARENOXACIN	200 MG	QD	393	395
SEKICODE		TID	393	401
TULOBUTEROL	2 MG	QD	393	401
MINOCYCLINE	100 MG	QD	395	395
MINOCYCLINE	100 MG	QD	395	396

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	DRUG RELATED INTERSTITIAL PNEUMONIA
Preferred term	間質性肺疾患
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 395
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	463 (68 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	69 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	MTX
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。元喫煙者（0.5 箱／日を 20 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び花粉症であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は，間質性肺疾患を発現した。

Clinical Course of Event 1:

被験者は間質性肺疾患を発現した。被験者は先行して肺炎（非重篤，消失）を発現し，鼻咽頭炎（非重篤，消失）を複数件発現していた。投与 389 日目，被験者は咳嗽を伴う鼻咽頭炎を発現し，治療薬が投与された。投与 395 日目，被験者は発熱を訴え，胸部 X 線検査及びコンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査の結果，肺炎と診断された。投与 396 日目，被験者は入院した。投与 401 日目，胸部 CT 検査ですりガラス陰影が認められた。気管支鏡検査の結果，リンパ球及び好中球優位の気管支肺胞洗浄液が認められた。気管支肺胞洗浄液のポリメラーゼ連鎖反応検査の結果，ニューモシスチス・カリニは陰性であった。気管支肺胞洗浄液検査では，真菌が陰性であった。血液検査では，β-D-グルカンは陰性であった。薬剤誘発性リンパ球刺激試験の結果，メトトレキサート（以下「MTX」）は偽陽性，ブシラミンは陰性であった。被験者は，薬剤性間質性肺炎と診断された。本事象発現時の関節リウマチ治療薬は，プレドニゾロン，MTX，セレコキシブ，ロキソプロフェン及びブシラミンであった。本事象のため，基礎治療の MTX は中断された（中断前の最終投与日は投与 393 日目）。治療薬として，ミノサイクリン（静脈内），メロペネム（静脈内），レボフロキサシン（静脈内），デキストロメトルファン，prunus armeniaca 及びツロブテロールが投与された。投与 414 日目，被験者は退院した。投与 463 日目，本事象は消失したと判断された。本事象のため，治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 396 日目）。

治験責任医師は，間質性肺疾患は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，MTX の使用及び基礎疾患の関節リウマチを挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^3 /uL	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3 /uL
Day 1	1.20	8.00
Day 337	1.87	5.50
Day 428	2.67	2.13

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
播種性帯状疱疹				X
細菌性肺炎	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 mg QD	6[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
PNEUMONIA	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DYSHIDROSIS	[redacted]20[redacted]
CARDIOVASCULAR: VARICOSE VEINS STRIPPING	[redacted]20[redacted]
CARDIOVASCULAR: VARICOSE VEINS STRIPPING	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 15 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 144	60

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
BUCILLAMINE	100 MG	BID	-139	151
CELECOXIB	200 MG	BID	-139	ONGOING
TEPRENONE	50 MG	BID	-139	ONGOING
VONOPRAZAN	10 MG	QD	-139	ONGOING
SULFASALAZINE	250 MG	QD	-104	151
PREDNISOLONE	3 MG	QD	-104	ONGOING
WHITE SOFT PARAFFIN		PRN	7	ONGOING
BETAMETHASONE		QD	29	150
AZELASTINE	1 MG	BID	105	128
CARBOCISTEINE	500 MG	BID	105	128
AZELASTINE	1 MG	BID	141	147
CARBOCISTEINE	500 MG	BID	141	147
AMBROXOL	15 MG	BID	143	144
PA	1 G	BID	143	144
CARBAZOCHROME	50 MG	BID	145	147
PIP/TAZO	4.5 G	TID	145	151
FEXOFENADINE	60 MG	BID	151	162
BETAMETHASONE		BID	151	172
HEPARINOID		BID	151	172

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	PNEUMONIA BACTERIAL
Preferred term	細菌性肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 145 (2 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	172 (29 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	28 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	

Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER DISSEMINATED
Preferred term	播種性帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 151 (8 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	172 (29 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	22 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び肺炎（19[redacted] 年）であった。水痘及び帯状疱疹の病歴，又は帯状疱疹ワクチンの接種歴はなかった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は，細菌性肺炎及び播種性帯状疱疹を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 142 日目，被験者は発熱及び血痰を伴う感冒（非重篤）を発現した。投与 145 日目，白血球数は 15830 / uL（基準範囲：3500～9700 /uL）であった。細菌性肺炎の発現前後の他の関連する臨床検査値を下表に示す。胸部コンピュータ断層撮影検査の結果，右肺の下部に浸潤影が認められた。被験者は細菌性肺炎のため入院した。細菌性肺炎の発現時の関節リウマチ治療薬は，ブシラミン，sulfasalazine，プレドニゾロン及びセレコキシブであった。細菌性肺炎のため，基礎治療の疾患修飾性抗リウマチ薬の投与は中断された（中断前の最終投与日は投与 151 日目）。治療薬として，カルバゾクロム（静脈内），ピペラシリン／タゾバクタム（静脈内），デキストロメトルファン，ブロムヘキシン，モキシフロキサシン，カルボシステイン，並びにブデソニド／ホルモテロールフマル酸（吸入）が投与された。投与 156 日目，被験者は退院し

た。投与 172 日目，細菌性肺炎は消失したと判断された。細菌性肺炎のため，治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 144 日目）。

治験責任医師及び治験依頼者は，細菌性肺炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Clinical Course of Event 2:

投与 151 日目，被験者は播種性帯状疱疹（非重篤，発現部位は不明）を発現した。皮膚のみの症状で，中枢神経系への影響は認められなかった。病歴及び身体検査の結果より確定診断された。治療薬として，フェキソフェナジン，ヘパリン類似物質，ベタメタゾン，バラシクロビル及びメコバラミンが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，ブシラミン，sulfasalazine，プレドニゾロン及びセレコキシブであった。播種性帯状疱疹のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 172 日目，播種性帯状疱疹は消失したと判断された。

治験責任医師は，播種性帯状疱疹は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^3 /uL	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3 /uL
Day 1	0.78	7.34
Day 143	1.38	11.65
Day 161	2.41	4.81
Day 172	2.26	4.22

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
水腎症	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo/ABT-494 15 mg QD	5[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CONSTIPATION	
CYSTITIS	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 83	83
ABT-494 15 MG QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 84	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
TEPRENONE	50 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MAGNESIUM OXIDE	2 G	PRN	-344	750
BUCILLAMINE	100 MG	QD	-128	672
METHOTREXATE	10 MG	EVERY WEEK	456	667
FOLIC ACID	1.25 MG	QD	508	ONGOING
ANALGESIC COMB	3 OTHER	BID	654	655

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	HYDRONEPHROSIS
Preferred term	水腎症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 672
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	696
Duration of AE	25 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，第 1 ピリオドにプラセボ群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），膀胱炎（20[redacted] 年）であった。ステロイドの曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は水腎症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 672 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は下腹部痛及び左背部痛を伴う水腎症を発現した。投与 673 日目，被験者は入院した。投与 678 日目，コンピュータ断層撮影検査（造影あり）の結果，水腎症が認められた。水腎症の考えられる原因は特定できなかった。入院時の尿検査

の結果，潜血が 2+，蛋白が+，ケトンが+であった。血中尿素窒素及びクレアチニンは基準範囲内であった。治療薬として，セフトリアキソンナトリウム水和物，アセトアミノフェン，セフメタゾールナトリウム及び輸液（静脈内）が投与された。関連する関節リウマチ治療薬は，メトトレキサート及びブシラミンであった。投与 680 日目，被験者は退院した。本事象のため，治験薬の投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 672 日目），投与 685 日目に投与が再開された。再開時に本事象の再発は認められなかった。投与 696 日目，腎臓の超音波検査で左腎に軽度の腫脹が認められたが，同日，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，水腎症は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	**Urea Nitrogen** **Reference Range:** **4 - 24 mg/dL**	**Creatinine** **Reference Range:** **0.4 - 1.1 mg/dL**
Day 1	18	0.7
Day 591	21	0.7
Day 672	19	0.8
Day 751	17	0.8

M15-555 試験（投与 14 週時）

治験の標題： メトトレキサート（以下「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おけるウパダシチニブ単独療法と MTX 単独療法を比較する，ランダム化，二重盲検，第 III 相試験	
治験実施施設： アルゼンチン，オーストリア，ベルギー，ブルガリア，チリ，チェコ，エストニア，ギリシャ，ハンガリー，イスラエル，イタリア，日本，メキシコ，ポーランド，ポルトガル，プエルトリコ，ルーマニア，ロシア，セルビア，南アフリカ，スペイン，トルコ，ウクライナ，米国の 24 ヵ国，138 施設	
治験調整医師： [redacted]	
公表文献（参考資料）： なし	
治験期間（年数）： 最初の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 1 ピリオド）	開発のフェーズ：III
目的： 第 1 ピリオド 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を対象に，ウパダシチニブ 30 mg 及び 15 mg（いずれも 1 日 1 回）単独療法の安全性及び有効性（症状・徴候）を MTX 継続単独療法と比較する。 第 2 ピリオド 第 1 ピリオドを完了した関節リウマチ患者を対象に，ウパダシチニブ 30 mg 及び 15 mg（いずれも 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。 本報告書は，第 1 ピリオドのみの結果を示す。	
被験者数（計画時と解析時）： 計画時：600 名，解析時：648 名（ウパダシチニブ群 432 名，MTX 群 216 名）	
診断と主要な組入れ基準： 1）18 歳以上の成人男性及び女性，2）2010 年の米国リウマチ学会（以下「ACR」） / 欧州リウマチ学会（以下「EULAR」）による分類基準に基づき，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，3）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，4）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，5）スクリーニング及びベースライン来院時に腫脹関節数が 6 ヵ所以上（66 関節に基づく），圧痛関節数が 6 ヵ所以上（68 関節に基づく），及びスクリーニング時に高感度 C-反応性蛋白（以下「hsCRP」）が 3 mg/L 以上（中央検査機関）である，6）ヤヌスキナーゼ阻害薬（トファシチニブ，バリシチニブ及び filgotinib を含むがこれらに限定しない）又は生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬による治療歴がない，7）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，及び 8）治験薬初回投与前のスクリーニング期間中の臨床検査値が以下の基準に該当しない：血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」）が基準値上限（以下「ULN」）の 2 倍超，血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）が ULN の 2 倍超，推定糸球体濾過率が 40 mL/min/1.73 m^2 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，及びヘモグロビンが 10 g/dL 未満。	
治験方法： 本試験は，2 つの投与期間で構成される第 III 相多施設共同試験であった。第 1 ピリオドは，一定用量の MTX 投	

与にもかかわらず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を対象に，関節リウマチの症状及び徴候に対するウパダシチニブ 30 mg 及び 15 mg（いずれも 1 日 1 回）単独療法の安全性及び有効性を，MTX 継続単独療法と比較する 14 週間，ランダム化，二重盲検，並行群間比較投与期間であった。第 2 ピリオドは，第 1 ピリオドを完了した関節リウマチの被験者を対象に，ウパダシチニブ 30 mg 及び 15 mg（いずれも 1 日 1 回）の長期的な安全性，忍容性及び有効性を盲検下で評価する長期継続投与期間である。 試験期間には，35 日間のスクリーニング期間，14 週間のランダム化二重盲検並行群間比較投与期間（第 1 ピリオド），226 週間の盲検下継続投与期間（第 2 ピリオド），及び 30 日の追跡調査期間が含まれた。 適格性基準を満たした被験者を，以下の 4 つの群のいずれかに 2:2:1:1 の割合でランダム化した。 グループ 1：ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回（N = 200）（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回（第 2 ピリオド） グループ 2：ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回（N = 200）（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回（第 2 ピリオド） グループ 3：MTX（N = 100）（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回（第 2 ピリオド） グループ 4：MTX（N = 100）（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回（第 2 ピリオド） 組入れ前に，被験者は MTX の経口又は非経口投与を 3 ヵ月以上受けており，4 週間以上一定用量（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［日本人被験者の場合は 7.5～16 mg/週］）で投与を受けていることとした。ランダム化前の MTX のウォッシュアウトは不要とした。ベースライン時に，すべての被験者が盲検下でウパダシチニブ（15 mg，30 mg，又はプラセボ［いずれも 1 日 1 回］）の投与を開始した。また，ベースライン時にはすべての被験者が組入れ前に使用していた MTX を中止し，盲検下で MTX の投与を開始した。組入れ前に使用していた MTX の一定用量に基づき，盲検下で MTX（7.5～25 mg/週又はプラセボ）を投与した。ランダム化の際，組入れ前に使用していた MTX の一定用量が 10 mg/週以上 15 mg/週未満であった被験者は MTX 10 mg/週を，その他の用量であった被験者は組入れ前に使用していた用量の MTX を盲検下で投与された。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/週を投与された。更に，すべての被験者が，第 1 ピリオドを通して栄養補助食品の葉酸（又はそれと同等の薬剤）を服用することとした。葉酸の用法・用量及び服用時間は治験責任（担当）医師の指示に従うこととした。 投与 14 週時来院（第 1 ピリオドの最終日）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 ピリオド，226 週間）に移行することとした。
被験薬，用量 / 含量 / 濃度，投与法，ロット番号： ウパダシチニブ 15 mg 徐放錠（経口），バルクロット番号：[redacted] ウパダシチニブ 30 mg 徐放錠（経口），バルクロット番号：[redacted] 治療期間：第 1 ピリオド：14 週間，第 2 ピリオド：226 週間
対照薬，用量 / 含量 / 濃度，投与法，ロット番号： MTX 7.5，10，15，17.5，20，22.5 又は 25 mg カプセル剤（錠剤をゼラチン硬カプセルに封入したカプセル剤）（経口），MTX カプセル剤のバルクロット番号：[redacted]，MTX 錠剤のバルクロット番号：[redacted] MTX に対応するプラセボのカプセル剤（経口），バルクロット番号：[redacted] ウパダシチニブに対応するプラセボの錠剤（経口），バルクロット番号：[redacted]

評価基準：

第 1 ピリオド（投与 14 週時まで）の有効性の副次及びその他の評価項目は，治験実施計画書第 3 版改訂後に変更された。本報告書で示した有効性の評価項目は，統計解析計画書に定義された以下の評価項目である。

有効性：

米国食品医薬品局（以下「FDA」）の薬事要件のための主要評価項目は，投与 14 週時の ACR20%改善基準を達成した被験者の割合（以下「ACR20 反応率」）とし，欧州連合（欧州医薬品庁［以下「EMA」］）の薬事要件のための主要評価項目は，投与 14 週時に 28 関節に基づく疾患活動性スコア（以下「DAS28」）（CRP）3.2 以下に基づく低疾患活動性（以下「LDA」）を達成した被験者の割合とした。

米国 FDA の薬事要件のための順位付けされた重要な副次評価項目（投与 14 週時）は，1）DAS28（CRP）のベースラインからの変化量，2）健康評価質問票-障害指数（以下「HAQ-DI」）のベースラインからの変化量，3）Short Form 36 項目健康調査票（以下「SF-36」）身体的構成要素スコア（以下「PCS」）のベースラインからの変化量，4）DAS28（CRP）3.2 以下に基づく LDA を達成した被験者の割合，5）DAS28（CRP）に基づく臨床的寛解（以下「CR」）を達成した被験者の割合，及び 6）朝のこわばり（持続時間）のベースラインからの変化量であった。

欧州連合 EMA の薬事要件のための順位付けされた重要な副次評価項目（投与 14 週時）は，1）DAS28（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）ACR20 反応率，4）SF-36 PCS のベースラインからの変化量，5）DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合，及び 6）朝のこわばり（持続時間）のベースラインからの変化量であった。

米国 FDA 及び欧州連合 EMA の薬事要件のためのその他の重要な副次評価項目（投与 14 週時）は，ACR50 及び ACR70 反応率であった。

追加の評価項目には，第 1 ピリオドのすべての来院時における次の項目が含まれた。1）ACR の各項目のベースラインからの変化量，2）ACR20 / 50 / 70 反応率，3）Clinical Disease Activity Index（以下「CDAI」）及び Simplified Disease Activity Index（以下「SDAI」）のベースラインからの変化量，4）DAS28（CRP）及び DAS28（赤血球沈降速度［以下「ESR」］）のベースラインからの変化量，5）朝のこわばり（重症度及び持続時間）のベースラインからの変化量，6）DAS28（CRP），DAS28（ESR），SDAI 及び CDAI に基づく LDA を達成した被験者の割合及び CR を達成した被験者の割合，7）HAQ-DI のベースラインからの変化量が–0.22 以下の被験者の割合，8）HAQ-DI のベースラインからの変化量が–0.3 以下の被験者の割合，及び 9）ACR / EULAR の Boolean 寛解。

投与 4 週時及び 14 週時のみの追加の評価項目には，1）健康評価 QOL スコアのベースラインからの変化量，及び 2）SF-36 のベースラインからの変化量が含まれた。

薬物動態：

試験期間を通して，血漿中ウパダシチニブ濃度評価用の血液検体を採取した。

安全性：

試験期間を通して，有害事象，身体検査，臨床検査，心電図及びバイタルサインのデータを評価した。

統計手法：

有効性：

主要評価項目：地理的地域の層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて，各ウパダシチニブ群と MTX 併合群（第 1 ピリオドで MTX を投与したグループ 3 及び 4）の間で主要評価項目を比較した。主要解析にはノンレスポンダーインピュテーション（以下「NRI」）を用いた。治験実施計画書に適合した解析対象集団を対象に補足的な解析も実施した。有効性の主要解析では，治療効果の一貫性を評価するため，人口統計学的特性（年齢，性別，体重，体容量指数［以下「BMI」］，人種及び地理的地域）別の部分集団解析を実施した。ベースライン時の疾患特性及び層別因子に基づき，追加の部分集団解析も実施した。

副次評価項目：2 値変数について，投与群別に頻度及び割合を示した。主要評価項目と同様の解析を実施した。

重要な副次評価項目である DAS28 及び HAQ-DI のベースラインからの変化量（連続変数）については，欠測値に対して，共分散分析（以下「ANCOVA」）と多重補完法（以下「MI」）を組み合わせた統計学的推定を行った。ANCOVA モデルでは，投与を固定因子，対応するベースライン値及び地理的地域の層別因子を共変量とした。その他の連続変数については，地理的地域を主な層別因子とした，混合効果・反復測定モデル（以下「MMRM」）を用いて統計学的推定を行った。MI 及び MMRM の両解析に基づき，投与群別に最小二乗平均及び 95%信頼区間を示した。各ウパダシチニブ群と MTX 併合群との差の最小二乗平均，並びに 95%信頼区間及び *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。

追加の評価項目：2 値変数について，反応率に対して正規近似に基づく点推定値及び 95%信頼区間を投与群別に示した。地理的地域の層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて，各ウパダシチニブ群と MTX 併合群の差の点推定値，95%信頼区間（正規近似に基づく）及び *P* 値（名目上の *P* 値のみ）を算出した。主要解析として NRI を用い，感度解析として observed cases を用いた。連続変数について，投与群別に最小二乗平均及び 95%信頼区間を示した。投与，来院，投与と来院の交互作用，及び地理的地域を固定効果，ベースライン値を共変量とした MMRM モデルを用いて，各ウパダシチニブ群と MTX 併合群との差の最小二乗平均，95%信頼区間及び *P* 値（名目上の *P* 値のみ）を示した。

薬物動態：

適切な統計法を用いて，血漿中ウパダシチニブ濃度を評価時点別に一覧にして要約した。

安全性：

安全性は実際に受けた投与に基づいて解析した。有害事象，身体検査，臨床検査，心電図及びバイタルサインにより安全性を評価した。有害事象が発現した被験者数と割合を，ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）の器官別大分類（以下「SOC」）及び基本語（以下「PT」）別，重症度別，及び治験責任（担当）医師が評価した治験薬との因果関係別に示した。

バイタルサイン及び臨床検査値のベースラインからの変化量を評価した。臨床検査値のベースラインから評価時点までの推移を一覧に示した。欠測値の補完は行わなかった。

要約 / 結論

有効性の結果：

本試験の第 1 ピリオドでは，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対して，MTX 継続単独療法と比較してウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）の単独投与で有効性が示された。本試験では投与 14 週時の主要評価項目が達成された。ACR20 反応率（米国 FDA の薬事要件のための主要評価項目）は，MTX 継続群と比較してウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg 群のいずれも統計学的に有意に高かった。同様の結果が，DAS28（CRP）3.2 以下に基づく LDA を達成した被験者の割合（欧州連合 EMA の薬事要件のための主要評価項目）でも認められた。本試験では順位付けされた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が達成され，MTX 継続群と比較して各ウパダシチニブ群で統計学的に有意に高い有効性が認められた。すべての主要評価項目及び重要な副次評価項目，特に厳しい有効性評価項目（ACR70 反応率，LDA を達成した被験者の割合及び CR を達成した被験者の割合）で，ウパダシチニブ 15 mg 群と比較して 30 mg 群で数値的に高い有効性が認められた。ウパダシチニブのいずれの用量群でも，投与初期（投与 2 週時）に多くの有効性評価項目で統計学的に有意な有効性が示されたことから，効果発現は早く，投与 14 週時までのすべての評価時点で改善が持続した。

薬物動態の結果：

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，及び 30 mg 群で 9.43～73.1 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おおむね一致していた。

安全性の結果：

本試験の第 1 ピリオドでは，有害事象（重篤な有害事象，特に注目すべき有害事象，臨床検査値及びバイタルサ

インを含む）の発現割合によって評価した，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg をいずれも 1 日 1 回 14 週間投与したときの忍容性は良好であった。最も多く認められた（いずれかの投与群で発現割合が 5%以上）有害事象は上気道感染であった。死亡が 1 件報告され，治験責任（担当）医師により動脈瘤破裂による出血性卒中に起因すると評価された（心血管事象判定委員会では出血性卒中に起因する心血管死と判定された）。出血性卒中は，治験責任（担当）医師により治験薬と「関連なし」と評価された。いずれの投与群も治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低かった（ウパダシチニブ 15 mg 群［3.7%］，ウパダシチニブ 30 mg 群［2.8%］，及び MTX 継続群［2.8%］）。重篤な有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 30 mg 群及び MTX 継続群（各 2.8%）と比較してウパダシチニブ 15 mg 群（5.1%）で高かった。

特に注目すべき有害事象については，好中球減少症，帯状疱疹及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合が MTX 継続群と比較してウパダシチニブのいずれの用量群でも高く，ウパダシチニブ 30 mg 群で最も高かったことを除き，投与群間でおおむね同程度であった。いずれの投与群においても消化管穿孔，腎機能障害又は活動性 / 潜伏結核は認められなかった。重篤な感染症が，ウパダシチニブ 15 mg 群 1 名（四肢膿瘍）及び MTX 継続群 1 名（尿路性敗血症）に報告された。非重篤な帯状疱疹が，ウパダシチニブ 15 mg 群 3 名，ウパダシチニブ 30 mg 群 6 名及び MTX 継続群 1 名に報告された。第 1 ピリオドに報告された日和見感染は，口腔カンジダ症（ウパダシチニブ 30 mg 群 2 名），中咽頭カンジダ症（ウパダシチニブ 30 mg 群 1 名）及び真菌性食道炎（MTX 継続群 1 名）であった。悪性腫瘍は，乳癌及び非ホジキンリンパ腫（ウパダシチニブ 15 mg 群で各 1 名），及び基底細胞癌（MTX 継続群 1 名）であった。乳癌，非ホジキンリンパ腫及び基底細胞癌は，それぞれ治験薬初回投与 11 日目，98 日目及び 102 日目に報告された。非ホジキンリンパ腫のみ，治験責任（担当）医師により治験薬と「関連あり」と評価された。心血管事象と判定された事象はウパダシチニブ群でのみ報告され，主要な心血管事象と判定された事象が 3 件含まれた（心血管死［ウパダシチニブ 15 mg 群 1 名］，非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中［ウパダシチニブ 30 mg 群で各 1 名］）。ウパダシチニブ 15 mg 群の 1 名に静脈血栓塞栓症と判定された肺塞栓症が 1 件報告され，当該被験者は既知のリスク因子（糖尿病，高血圧，肥満，BMI が 44.9，事象発現時にエストロゲン療法を受けていた）を有していた。心血管事象と判定された事象はいずれも，治験責任（担当）医師により治験薬と「関連なし」と評価され，潜在的心血管リスク因子に起因するとされた。非重篤な肝嚢胞 1 件を除き，すべての薬剤性肝障害は無症候性の臨床検査異常と報告され，薬剤性肝障害の発現割合は投与群間で同程度であった。

特に注目すべき有害事象には，治験責任（担当）医師により有害事象として報告された臨床検査異常（貧血，好中球減少症，リンパ球減少症及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加）も含まれた。好中球減少症及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群及び MTX 継続群と比較してウパダシチニブ 30 mg 群で高かった。血中クレアチンホスホキナーゼ増加はウパダシチニブ群でのみ報告された。好中球減少症，リンパ球減少症又は血中クレアチンホスホキナーゼ増加により試験を中止した被験者はいなかった。

ベースライン時及びすべての来院時において，ウパダシチニブ群及び MTX 継続群の主な血液学的検査パラメータ（ヘモグロビン，ヘマトクリット，リンパ球，好中球，血小板，免疫グロブリン［以下「Ig」］M 及び IgG）の平均値はおおむね基準値範囲内であった。しかし，グレード 3 又はグレード 4 のヘモグロビン，好中球及びリンパ球の減少の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群及び MTX 継続群と比較してウパダシチニブ 30 mg 群で高かった。グレード 3 のヘモグロビン減少は，3 名（各投与群 1 名）に投与期間中の複数の評価時点で認められた。グレード 4 の好中球減少が認められた被験者はいなかった。グレード 4 のリンパ球減少は，ウパダシチニブ 30 mg 群の 1 名のみに，投与期間の 1 評価時点で認められたが，当該被験者に感染症の報告はなかった。

グレード 3 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加は，ウパダシチニブ群のみに 4 名（各用量群 2 名）に報告されたが，クレアチンホスホキナーゼ値の増加により試験中止に至った又は横紋筋融解症が発現した被験者はなく，いずれも無症候性であった。グレード 4 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者はいなかった。グレード 3 の ALT 又は AST 増加が数名の被験者に認められたが，グレード 4 の ALT 又は AST 増加が認められた被験者はいなかった。グレード 3 又はグレード 4 の血清クレアチニン増加が認められた被験者はいなかった。低比重リポ蛋白コレステロール（以下「LDL-C」），高比重リポ蛋白コレステロール（以下「HDL-C」）及び総コレステロールの平均値では，MTX 継続群と比較してウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg 群で統計学的に有意かつ臨床的に意味のある増加が認められた。しかし，投与 14 週時の総コレステロール：HDL-C 及び LDL-C：HDL-C の比に変化は認められず，各ウパダシチニブ群と MTX 継続群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。

各ウパダシチニブ群において，ベースラインから投与 14 週時までのバイタルサインの平均変化量は，MTX 継続

群と比較して臨床的に意味のあるものではないと考えられた。
結論： 本試験（M15-555 試験）の第 1 ピリオドでは，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の臨床反応及び患者報告健康アウトカムにおいて，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg の 1 日 1 回単独療法の MTX 継続単独療法に対する一貫した優越性が認められた。本試験の投与 14 週時までの有効性及び安全性の結果に基づき，検討した用量のウパダシチニブ単独療法のベネフィット・リスクのプロファイルは良好と考えられた。

表 1. 投与 14 週時までの有害事象を発現した被験者数及び発現割合：MedDRA のプライマリー器官別大分類及び基本語別（安全性解析対象集団）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX (N=216) n (%)	ABT-494 15 MG QD (N=217) n (%)	ABT-494 30 MG QD (N=215) n (%)
ANY ADVERSE EVENT	102 (47.2)	103 (47.5)	105 (48.8)
血液およびリンパ系障害			
貧血	2 (0.9)	0	0
赤血球減少症	0	0	1 (0.5)
内出血発生の増加傾向	1 (0.5)	0	0
白血球減少症	1 (0.5)	1 (0.5)	5 (2.3)
リンパ球減少症	1 (0.5)	0	3 (1.4)
好中球減少症	0	1 (0.5)	3 (1.4)
正色素性正球性貧血	0	0	1 (0.5)
赤血球増加症	1 (0.5)	0	0
血小板減少症	0	2 (0.9)	1 (0.5)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	5 (2.3)	3 (1.4)	8 (3.7)
心臓障害			
心房細動	1 (0.5)	1 (0.5)	0
うっ血性心不全	0	1 (0.5)	1 (0.5)
心筋梗塞	0	0	1 (0.5)
動悸	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
洞性頻脈	0	1 (0.5)	0
頻脈	0	1 (0.5)	0
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2 (0.9)	5 (2.3)	3 (1.4)
先天性、家族性および遺伝性障害			
陰嚢水瘤	0	0	1 (0.5)
2a 型高脂血症	0	1 (0.5)	0
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	1 (0.5)	1 (0.5)
耳および迷路障害			
耳痛	2 (0.9)	0	0
回転性めまい	0	1 (0.5)	0
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2 (0.9)	1 (0.5)	0

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX (N=216) n (%)	ABT-494 15 MG QD (N=217) n (%)	ABT-494 30 MG QD (N=215) n (%)
内分泌障害			
甲状腺機能低下症	1 (0.5)	0	0
甲状腺腫瘤	0	1 (0.5)	0
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (0.5)	1 (0.5)	0
眼障害			
結膜出血	0	0	1 (0.5)
眼乾燥	1 (0.5)	1 (0.5)	0
眼の障害	0	0	1 (0.5)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.9)
胃腸障害			
腹部不快感	0	1 (0.5)	0
腹痛	2 (0.9)	2 (0.9)	2 (0.9)
下腹部痛	0	1 (0.5)	0
上腹部痛	0	0	1 (0.5)
腹部圧痛	0	1 (0.5)	0
酸消化性障害	0	0	1 (0.5)
慢性胃炎	1 (0.5)	0	0
便秘	1 (0.5)	3 (1.4)	3 (1.4)
齲歯	0	0	2 (0.9)
下痢	3 (1.4)	1 (0.5)	1 (0.5)
憩室	1 (0.5)	0	0
腸憩室	1 (0.5)	0	0
口内乾燥	0	1 (0.5)	0
十二指腸潰瘍	1 (0.5)	0	0
十二指腸炎	1 (0.5)	0	0
十二指腸胃逆流	1 (0.5)	1 (0.5)	0
消化不良	0	1 (0.5)	1 (0.5)
嚥下障害	0	0	1 (0.5)
鼓腸	0	0	1 (0.5)
胃潰瘍	1 (0.5)	0	0
胃炎	1 (0.5)	0	1 (0.5)
びらん性胃炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0
胃十二指腸炎	1 (0.5)	0	0
消化管びらん	1 (0.5)	0	0

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX (N=216) n (%)	ABT-494 15 MG QD (N=217) n (%)	ABT-494 30 MG QD (N=215) n (%)
胃食道逆流性疾患	1 (0.5)	2 (0.9)	0
痔核	0	2 (0.9)	0
過敏性腸症候群	0	0	1 (0.5)
口唇潰瘍	0	0	1 (0.5)
口腔内潰瘍形成	1 (0.5)	0	1 (0.5)
悪心	4 (1.9)	2 (0.9)	2 (0.9)
食道炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0
口腔内痛	0	0	1 (0.5)
歯の知覚過敏	0	0	1 (0.5)
口内炎	2 (0.9)	1 (0.5)	3 (1.4)
嘔吐	1 (0.5)	0	0
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	15 (6.9)	15 (6.9)	19 (8.8)
一般・全身障害および投与部位の状態			
医薬品副作用	1 (0.5)	0	0
無力症	1 (0.5)	0	0
胸部不快感	1 (0.5)	0	0
胸痛	2 (0.9)	3 (1.4)	0
悪寒	1 (0.5)	1 (0.5)	0
顔面浮腫	0	0	2 (0.9)
疲労	1 (0.5)	4 (1.8)	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.5)	4 (1.8)	2 (0.9)
局所腫脹	0	0	1 (0.5)
浮腫	0	0	1 (0.5)
末梢性浮腫	1 (0.5)	0	0
末梢腫脹	2 (0.9)	0	1 (0.5)
発熱	3 (1.4)	2 (0.9)	1 (0.5)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	14 (6.5)	14 (6.5)	8 (3.7)
肝胆道系障害			
急性胆嚢炎	2 (0.9)	0	0
胆石症	0	0	3 (1.4)
肝嚢胞	0	1 (0.5)	0
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.5)	0	0
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	3 (1.4)	1 (0.5)	3 (1.4)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX (N=216) n (%)	ABT-494 15 MG QD (N=217) n (%)	ABT-494 30 MG QD (N=215) n (%)
免疫系障害			
季節性アレルギー	0	1 (0.5)	0
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	1 (0.5)	0
感染症および寄生虫症			
四肢膿瘍	0	1 (0.5)	0
急性副鼻腔炎	0	0	1 (0.5)
口角口唇炎	0	0	1 (0.5)
細菌性膣症	1 (0.5)	0	0
体部白癬	0	0	1 (0.5)
気管支炎	7 (3.2)	4 (1.8)	4 (1.9)
蜂巣炎	0	0	2 (0.9)
子宮頚管炎	0	1 (0.5)	0
膀胱炎	0	0	1 (0.5)
耳感染	1 (0.5)	0	0
細菌性眼感染	1 (0.5)	0	0
毛包炎	1 (0.5)	0	0
真菌性食道炎	1 (0.5)	0	0
皮膚真菌感染	0	0	1 (0.5)
せつ	2 (0.9)	0	1 (0.5)
胃腸炎	1 (0.5)	1 (0.5)	4 (1.9)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.5)	0
陰部単純ヘルペス	0	0	1 (0.5)
歯肉膿瘍	1 (0.5)	0	0
単純ヘルペス	0	2 (0.9)	0
帯状疱疹	1 (0.5)	3 (1.4)	6 (2.8)
麦粒腫	0	0	1 (0.5)
感染性嚢腫	1 (0.5)	0	0
下気道感染	1 (0.5)	0	0
鼻咽頭炎	7 (3.2)	3 (1.4)	4 (1.9)
口腔カンジダ症	0	0	2 (0.9)
口腔ヘルペス	1 (0.5)	0	0
中咽頭カンジダ症	0	0	1 (0.5)
外耳炎	0	0	1 (0.5)
中耳炎	0	2 (0.9)	0
爪囲炎	0	0	1 (0.5)
咽頭炎	1 (0.5)	2 (0.9)	2 (0.9)
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (0.5)	1 (0.5)
肺炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX (N=216) n (%)	ABT-494 15 MG QD (N=217) n (%)	ABT-494 30 MG QD (N=215) n (%)
ウイルス性気道感染	2 (0.9)	0	1 (0.5)
鼻炎	3 (1.4)	0	0
副鼻腔炎	4 (1.9)	3 (1.4)	0
皮膚細菌感染	1 (0.5)	0	0
皮膚カンジダ	0	0	1 (0.5)
ブドウ球菌感染	1 (0.5)	0	0
癜風	0	1 (0.5)	0
扁桃炎	0	1 (0.5)	0
歯膿瘍	0	0	2 (0.9)
歯感染	0	1 (0.5)	1 (0.5)
上気道感染	13 (6.0)	9 (4.1)	6 (2.8)
尿路感染	5 (2.3)	9 (4.1)	10 (4.7)
尿路性敗血症	1 (0.5)	0	0
ウイルス感染	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.9)
ウイルス性上気道感染	1 (0.5)	0	0
外陰部腟カンジダ症	1 (0.5)	0	0
外陰腟真菌感染	0	0	1 (0.5)
創傷感染	0	1 (0.5)	0
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	56 (25.9)	42 (19.4)	53 (24.7)
傷害、中毒および処置合併症			
足関節部骨折	0	1 (0.5)	0
胸部損傷	1 (0.5)	0	0
挫傷	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.5)
角膜擦過傷	0	0	1 (0.5)
顔面骨骨折	0	0	1 (0.5)
転倒	3 (1.4)	2 (0.9)	0
上腕骨骨折	0	0	1 (0.5)
関節脱臼	0	0	1 (0.5)
裂傷	0	1 (0.5)	3 (1.4)
靭帯捻挫	1 (0.5)	1 (0.5)	0
四肢損傷	1 (0.5)	2 (0.9)	0
肉離れ	0	1 (0.5)	0
眼窩周囲血腫	0	0	1 (0.5)
肋骨骨折	0	1 (0.5)	0
脊椎圧迫骨折	0	1 (0.5)	0
サンバーン	1 (0.5)	0	0
腱断裂	0	0	1 (0.5)
熱傷	0	0	2 (0.9)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX (N=216) n (%)	ABT-494 15 MG QD (N=217) n (%)	ABT-494 30 MG QD (N=215) n (%)
各種物質毒性	0	1 (0.5)	0
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	6 (2.8)	10 (4.6)	8 (3.7)
臨床検査			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.4)	3 (1.4)	5 (2.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.4)	1 (0.5)	1 (0.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.9)	0	0
血中ビリルビン増加	0	1 (0.5)	0
血中コリンエステラーゼ増加	0	0	1 (0.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	5 (2.3)	8 (3.7)
血中クレアチニン増加	0	0	1 (0.5)
血中ブドウ糖減少	0	0	1 (0.5)
血中リン減少	0	1 (0.5)	0
血圧上昇	0	0	1 (0.5)
血中トリグリセリド増加	1 (0.5)	2 (0.9)	2 (0.9)
呼吸音異常	0	1 (0.5)	0
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	0	0
握力低下	0	1 (0.5)	0
肝機能検査値上昇	0	2 (0.9)	0
リンパ球数減少	1 (0.5)	0	0
好中球数減少	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
赤血球数減少	0	1 (0.5)	0
体重増加	2 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.9)
白血球数減少	0	0	1 (0.5)
尿中白血球陽性	0	0	1 (0.5)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	7 (3.2)	13 (6.0)	21 (9.8)
代謝および栄養障害			
糖尿病	1 (0.5)	0	0
コントロール不良の糖尿病	0	0	1 (0.5)
脂質異常症	0	2 (0.9)	2 (0.9)
体液貯留	0	2 (0.9)	0
高コレステロール血症	0	0	1 (0.5)
高血糖	0	2 (0.9)	2 (0.9)
高脂血症	1 (0.5)	2 (0.9)	0
高トリグリセリド血症	0	3 (1.4)	1 (0.5)
低カリウム血症	0	2 (0.9)	0

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX (N=216) n (%)	ABT-494 15 MG QD (N=217) n (%)	ABT-494 30 MG QD (N=215) n (%)
低ナトリウム血症	0	1 (0.5)	0
空腹時血中ブドウ糖不良	0	1 (0.5)	0
2 型糖尿病	0	1 (0.5)	0
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2 (0.9)	13 (6.0)	7 (3.3)
筋骨格系および結合組織障害			
関節痛	0	0	2 (0.9)
背部痛	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.5)
滑液包炎	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.5)
外骨腫	0	0	1 (0.5)
線維筋痛	0	1 (0.5)	0
椎間板変性症	0	1 (0.5)	0
関節滲出液	1 (0.5)	1 (0.5)	0
関節可動域低下	0	1 (0.5)	0
筋痙縮	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.9)
筋骨格系胸痛	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
筋骨格痛	0	0	2 (0.9)
筋肉痛	1 (0.5)	0	1 (0.5)
四肢痛	3 (1.4)	1 (0.5)	0
顎痛	0	0	1 (0.5)
足底筋膜炎	0	0	1 (0.5)
関節リウマチ	10 (4.6)	2 (0.9)	6 (2.8)
リウマトイド結節	1 (0.5)	0	0
肩回旋筋腱板症候群	0	0	1 (0.5)
変形性脊椎症	0	0	1 (0.5)
腱炎	1 (0.5)	0	0
狭窄性腱鞘炎	0	1 (0.5)	0
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	19 (8.8)	13 (6.0)	18 (8.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			
基底細胞癌	1 (0.5)	0	0
乳癌	0	1 (0.5)	0
非ホジキンリンパ腫	0	1 (0.5)	0
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (0.5)	2 (0.9)	0

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX (N=216) n (%)	ABT-494 15 MG QD (N=217) n (%)	ABT-494 30 MG QD (N=215) n (%)
神経系障害			
健忘	1 (0.5)	0	0
手根管症候群	0	1 (0.5)	0
浮動性めまい	2 (0.9)	4 (1.8)	2 (0.9)
出血性卒中	0	1 (0.5)	0
頭痛	1 (0.5)	4 (1.8)	2 (0.9)
感覚鈍麻	0	1 (0.5)	0
虚血性脳卒中	0	0	1 (0.5)
片頭痛	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
神経痛	0	0	1 (0.5)
末梢性ニューロパチー	0	1 (0.5)	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	1 (0.5)
緊張性頭痛	1 (0.5)	0	0
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	6 (2.8)	12 (5.5)	8 (3.7)
精神障害			
不安	3 (1.4)	1 (0.5)	0
不安障害	1 (0.5)	1 (0.5)	0
双極性障害	1 (0.5)	0	0
抑うつ気分	0	1 (0.5)	0
うつ病	1 (0.5)	2 (0.9)	0
不眠症	1 (0.5)	2 (0.9)	0
睡眠障害	0	0	1 (0.5)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	5 (2.3)	6 (2.8)	1 (0.5)
腎および尿路障害			
ビリルビン尿	1 (0.5)	0	0
排尿困難	0	0	1 (0.5)
血尿	0	0	1 (0.5)
腎結石症	1 (0.5)	0	0
頻尿	0	0	1 (0.5)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2 (0.9)	0	2 (0.9)
生殖系および乳房障害			
良性前立腺肥大症	0	1 (0.5)	0
乳房嚢胞	1 (0.5)	0	0

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX (N=216) n (%)	ABT-494 15 MG QD (N=217) n (%)	ABT-494 30 MG QD (N=215) n (%)
乳房障害	0	1 (0.5)	0
子宮頚部上皮異形成	0	1 (0.5)	0
勃起不全	0	1 (0.5)	0
頻発月経	0	0	1 (0.5)
閉経後出血	0	1 (0.5)	0
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (0.5)	5 (2.3)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
喘息	1 (0.5)	0	1 (0.5)
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (0.5)	0
咳嗽	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
呼吸困難	1 (0.5)	0	0
鼻出血	1 (0.5)	0	0
口腔咽頭痛	1 (0.5)	0	0
肺塞栓症	0	1 (0.5)	0
アレルギー性鼻炎	1 (0.5)	0	0
鼻漏	1 (0.5)	0	0
咽喉刺激感	0	1 (0.5)	0
上気道咳症候群	1 (0.5)	0	0
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	4 (1.9)	4 (1.8)	2 (0.9)
皮膚および皮下組織障害			
ざ瘡	0	1 (0.5)	0
脱毛症	0	1 (0.5)	1 (0.5)
アレルギー性皮膚炎	0	0	1 (0.5)
アトピー性皮膚炎	0	0	1 (0.5)
接触皮膚炎	0	0	2 (0.9)
皮膚乾燥	1 (0.5)	1 (0.5)	0
湿疹	1 (0.5)	0	0
紅斑	0	0	1 (0.5)
過角化	0	0	1 (0.5)
斑	0	0	1 (0.5)
点状出血	0	0	1 (0.5)
そう痒症	2 (0.9)	0	0
全身性そう痒症	1 (0.5)	0	0
発疹	4 (1.9)	2 (0.9)	3 (1.4)
全身性皮疹	1 (0.5)	0	1 (0.5)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX (N=216) n (%)	ABT-494 15 MG QD (N=217) n (%)	ABT-494 30 MG QD (N=215) n (%)
丘疹性皮疹	0	0	1 (0.5)
酒さ	0	0	1 (0.5)
皮膚障害	0	0	1 (0.5)
皮膚剥脱	1 (0.5)	0	0
皮膚潰瘍	1 (0.5)	0	1 (0.5)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	9 (4.2)	5 (2.3)	16 (7.4)
血管障害			
血腫	0	0	1 (0.5)
高血圧	4 (1.9)	4 (1.8)	0
不安定高血圧	1 (0.5)	0	0
静脈血栓症	0	1 (0.5)	0
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	5 (2.3)	5 (2.3)	1 (0.5)

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS ANY ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG IN PERIOD 1 AND PRIOR TO THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG IN PERIOD 2 OR UP TO 30 DAYS AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG IF SUBJECT DISCONTINUED STUDY DRUG PREMATURELY FROM PERIOD 1 OF THE STUDY.

Program Source Code: /deshmax/SDA/ABT-494/RA/CSR/M15-555/L/14.3/PCMS_RUN/m15555ae.sas

相互参照：M15-555 試験 CSR W14 Table 14.3__1.2.1

表 2. 投与 14 週時までの治験薬と関連ありの有害事象を発現した被験者数及び発現割合：MedDRA のプライマリー器官別大分類及び基本語別（安全性解析対象集団）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX (N=216) n (%)	ABT-494 15 MG QD (N=217) n (%)	ABT-494 30 MG QD (N=215) n (%)
ANY ADVERSE EVENT	43 (19.9)	49 (22.6)	56 (26.0)
血液およびリンパ系障害			
貧血	1 (0.5)	0	0
赤血球減少症	0	0	1 (0.5)
白血球減少症	1 (0.5)	1 (0.5)	5 (2.3)
リンパ球減少症	1 (0.5)	0	2 (0.9)
好中球減少症	0	1 (0.5)	3 (1.4)
正色素性正球性貧血	0	0	1 (0.5)
血小板減少症	0	2 (0.9)	1 (0.5)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2 (0.9)	3 (1.4)	7 (3.3)
心臓障害			
心房細動	1 (0.5)	0	0
動悸	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
洞性頻脈	0	1 (0.5)	0
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.5)
耳および迷路障害			
耳痛	1 (0.5)	0	0
回転性めまい	0	1 (0.5)	0
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (0.5)	1 (0.5)	0
胃腸障害			
腹部不快感	0	1 (0.5)	0
腹痛	1 (0.5)	1 (0.5)	0
下腹部痛	0	1 (0.5)	0
腹部圧痛	0	1 (0.5)	0
慢性胃炎	1 (0.5)	0	0
便秘	0	1 (0.5)	2 (0.9)
下痢	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.5)
憩室	1 (0.5)	0	0
十二指腸潰瘍	1 (0.5)	0	0

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX (N=216) n (%)	ABT-494 15 MG QD (N=217) n (%)	ABT-494 30 MG QD (N=215) n (%)
十二指腸炎	1 (0.5)	0	0
十二指腸胃逆流	1 (0.5)	1 (0.5)	0
消化不良	0	1 (0.5)	1 (0.5)
胃潰瘍	1 (0.5)	0	0
胃炎	1 (0.5)	0	0
びらん性胃炎	1 (0.5)	0	0
胃十二指腸炎	1 (0.5)	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.5)	1 (0.5)	0
過敏性腸症候群	0	0	1 (0.5)
口唇潰瘍	0	0	1 (0.5)
悪心	2 (0.9)	2 (0.9)	0
口内炎	1 (0.5)	0	2 (0.9)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	7 (3.2)	7 (3.2)	8 (3.7)
一般・全身障害および投与部位の状態			
無力症	1 (0.5)	0	0
胸痛	0	2 (0.9)	0
悪寒	0	1 (0.5)	0
顔面浮腫	0	0	1 (0.5)
疲労	0	2 (0.9)	0
インフルエンザ様疾患	0	1 (0.5)	1 (0.5)
局所腫脹	0	0	1 (0.5)
浮腫	0	0	1 (0.5)
末梢腫脹	1 (0.5)	0	1 (0.5)
発熱	0	2 (0.9)	0
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2 (0.9)	8 (3.7)	5 (2.3)
肝胆道系障害			
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.5)	0	0
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (0.5)	0	0
感染症および寄生虫症			
急性副鼻腔炎	0	0	1 (0.5)
口角口唇炎	0	0	1 (0.5)
気管支炎	2 (0.9)	3 (1.4)	2 (0.9)
蜂巣炎	0	0	2 (0.9)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX (N=216) n (%)	ABT-494 15 MG QD (N=217) n (%)	ABT-494 30 MG QD (N=215) n (%)
膀胱炎	0	0	1 (0.5)
耳感染	1 (0.5)	0	0
真菌性食道炎	1 (0.5)	0	0
皮膚真菌感染	0	0	1 (0.5)
胃腸炎	1 (0.5)	0	0
陰部単純ヘルペス	0	0	1 (0.5)
単純ヘルペス	0	2 (0.9)	0
帯状疱疹	1 (0.5)	3 (1.4)	5 (2.3)
感染性嚢腫	1 (0.5)	0	0
鼻咽頭炎	1 (0.5)	0	3 (1.4)
口腔ヘルペス	1 (0.5)	0	0
中咽頭カンジダ症	0	0	1 (0.5)
外耳炎	0	0	1 (0.5)
中耳炎	0	1 (0.5)	0
咽頭炎	0	2 (0.9)	1 (0.5)
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (0.5)	0
肺炎	0	1 (0.5)	0
鼻炎	1 (0.5)	0	0
副鼻腔炎	2 (0.9)	2 (0.9)	0
ブドウ球菌感染	1 (0.5)	0	0
癜風	0	1 (0.5)	0
扁桃炎	0	1 (0.5)	0
上気道感染	8 (3.7)	3 (1.4)	3 (1.4)
尿路感染	2 (0.9)	6 (2.8)	6 (2.8)
尿路性敗血症	1 (0.5)	0	0
外陰腟真菌感染	0	0	1 (0.5)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	21 (9.7)	22 (10.1)	27 (12.6)
臨床検査			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.4)	2 (0.9)	3 (1.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.4)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.9)	0	0
血中ビリルビン増加	0	1 (0.5)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	2 (0.9)	5 (2.3)
血中クレアチニン増加	0	0	1 (0.5)
血中リン減少	0	1 (0.5)	0
血中トリグリセリド増加	1 (0.5)	2 (0.9)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	0	0

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX (N=216) n (%)	ABT-494 15 MG QD (N=217) n (%)	ABT-494 30 MG QD (N=215) n (%)
肝機能検査値上昇	0	1 (0.5)	0
好中球数減少	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
赤血球数減少	0	1 (0.5)	0
体重増加	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	5 (2.3)	8 (3.7)	11 (5.1)
代謝および栄養障害			
脂質異常症	0	1 (0.5)	2 (0.9)
体液貯留	0	2 (0.9)	0
高コレステロール血症	0	0	1 (0.5)
高血糖	0	0	1 (0.5)
高脂血症	0	1 (0.5)	0
高トリグリセリド血症	0	1 (0.5)	1 (0.5)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	5 (2.3)	5 (2.3)
筋骨格系および結合組織障害			
滑液包炎	0	0	1 (0.5)
筋痙縮	0	0	1 (0.5)
筋骨格系胸痛	1 (0.5)	0	0
四肢痛	2 (0.9)	0	0
顎痛	0	0	1 (0.5)
関節リウマチ	3 (1.4)	0	3 (1.4)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	6 (2.8)	0	6 (2.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			
非ホジキンリンパ腫	0	1 (0.5)	0
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	1 (0.5)	0
神経系障害			
健忘	1 (0.5)	0	0
手根管症候群	0	1 (0.5)	0
浮動性めまい	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.9)
頭痛	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.5)
感覚鈍麻	0	1 (0.5)	0

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX (N=216) n (%)	ABT-494 15 MG QD (N=217) n (%)	ABT-494 30 MG QD (N=215) n (%)
末梢性ニューロパチー	0	1 (0.5)	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	1 (0.5)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	3 (1.4)	5 (2.3)	4 (1.9)
精神障害			
不安	1 (0.5)	0	0
不安障害	1 (0.5)	0	0
抑うつ気分	0	1 (0.5)	0
不眠症	0	1 (0.5)	0
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (0.5)	2 (0.9)	0
腎および尿路障害			
ビリルビン尿	1 (0.5)	0	0
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (0.5)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
喘息	1 (0.5)	0	0
咳嗽	1 (0.5)	0	1 (0.5)
呼吸困難	1 (0.5)	0	0
鼻出血	1 (0.5)	0	0
口腔咽頭痛	1 (0.5)	0	0
鼻漏	1 (0.5)	0	0
上気道咳症候群	1 (0.5)	0	0
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	3 (1.4)	0	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害			
脱毛症	0	1 (0.5)	1 (0.5)
接触皮膚炎	0	0	2 (0.9)
湿疹	1 (0.5)	0	0
斑	0	0	1 (0.5)
そう痒症	1 (0.5)	0	0
発疹	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.5)
全身性皮疹	1 (0.5)	0	1 (0.5)
丘疹性皮疹	0	0	1 (0.5)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX (N=216) n (%)	ABT-494 15 MG QD (N=217) n (%)	ABT-494 30 MG QD (N=215) n (%)
酒さ	0	0	1 (0.5)
皮膚障害	0	0	1 (0.5)
皮膚潰瘍	0	0	1 (0.5)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2 (0.9)	2 (0.9)	9 (4.2)
血管障害			
高血圧	1 (0.5)	0	0
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (0.5)	0	0

NOTE: THE SUM OF THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS REPORTING EACH OF THE PREFERRED TERMS SHOULD BE GREATER THAN OR EQUAL TO THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. A SUBJECT WHO REPORTS TWO OR MORE DIFFERENT PREFERRED TERMS WHICH ARE IN THE SAME SYSTEM ORGAN CLASS IS COUNTED ONLY ONCE IN THE SYSTEM ORGAN CLASS TOTAL. TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS ANY ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG IN PERIOD 1 AND PRIOR TO THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG IN PERIOD 2 OR UP TO 30 DAYS AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG IF SUBJECT DISCONTINUED STUDY DRUG PREMATURELY FROM PERIOD 1 OF THE STUDY. EVENT WITH UNKNOWN RELATIONSHIP TO STUDY DRUG IS BEING COUNTED AS HAVING A REASONABLE POSSIBILITY OF BEING STUDY DRUG-RELATED.

Program Source Code: /deshmax/SDA/ABT-494/RA/CSR/M15-555/L/14.3/PCMS_RUN/m15555aesum.sas

相互参照：M15-555 試験 CSR W14 Table 14.3__1.6

重篤な有害事象の叙述

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
出血性卒中	X	X	X	X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
FIBROMYALGIA	[redacted]20[redacted]
HYSTERECTOMY BY MYOMATOSIS	[redacted]19[redacted]
GASTROINTESTINAL: CHOLECYSTECTOMY	[redacted]20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: APPENDECTOMY	[redacted]19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: HEMORRHOIDECTOMY	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
NO INFORMATION.	NO INFORMATION.

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 39	39

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
BCG VACCINE			Y:	ONGOING

LEVOTHYROXINE	0.05 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALCIUM	1053 MG	QD	Y: 20[redacted]	38
ERGOCALCIFEROL	800 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	39
CELECOXIB	200 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ENALAPRIL	5 MG	QD	-334	39
PREDNISONE	5 MG	QD	-334	39
PARACETAMOL	325 MG	PRN	-113	ONGOING
TRAMADOL	37.5 MG	PRN	-113	ONGOING
ISONIAZID	300 MG	QD	-63	ONGOING
LABETALOL	10 MG	OTHER	39	39
OXYGEN	100 %	OTHER	39	39

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	HEMORRHAGIC STROKE
Preferred term	出血性卒中
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 39
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	39
Duration of AE	1 DAYS
Severity	LIFE THREATENING
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	HYPERTENSION
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	DEATH OF SUBJECT

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。元喫煙者（0.3 箱／日を 46 年間，禁煙時期は不明）であり，体容量指数（以下「BMI」）は 33.9（肥満と判断された）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び高血圧（20[redacted] 年～）であった。被験者は出血性卒中を発現し，死亡した。

Clinical Course of Event 1:

投与 39 日目，被験者は頭痛，嘔吐及び高血圧クリーゼを発現した。Glasgow Coma Scale が 3 であり，入院した。入院時の心電図は正常であり，脳の断層画像で広範囲の出血性病変を認めた。動脈瘤破裂が脳卒中の原因と報告された。治療として，ラベタロールの投与及び酸素療法を行った。併用薬は prednisone，レボチロキシン，エナラプリル，paracetamol 及びトラマドールであった。同日（投与 39 日目），本事象のため治験薬の投与は中止され，被験者は死亡した。詳細な情報を要求したが，得られなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は，出血性卒中は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，慢性高血圧，肥満（スクリーニング時の BMI が 33.6）及び喫煙歴を有する 6[redacted] 歳の被験者の高血圧クリーゼを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
胆石症	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
CHOLELITHIASIS	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
HYPERLIPIDEMIA	[redacted]20[redacted]
INSOMNIA	[redacted]20[redacted]
MELLITUS DIABETES	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
NO INFORMATION.	NO INFORMATION.

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 105	105
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 106	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
AMITRIPTYLINE	25 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
AMLODIPINE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

ATORVASTATIN	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BCG VACCINE			Y: 19[redacted]	ONGOING
CALCIUM	500 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CELECOXIB	200 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	400 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FUROSEMIDE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
GLIBENCLAMIDE	5 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
TRAMADOL	33 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	500 MG	QD	97	108

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	CHOLELITHIASIS
Preferred term	胆石症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 97
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	98
Duration of AE	2 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	BY CHOLELITHIASIS
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。BMI は 29.5（過体重と判断された）であった。関連する病歴は，胆石症，高脂血症及び糖尿病であった。被験者は胆石症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 97 日目，被験者は胆石症を発現して入院し，同日，胆嚢切除術を受けた。治療薬として，paracetamol が投与された。投与 98 日目，被験者は退院した。関連する併用薬は，prednisone で

あった。投与 97～102 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 98 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，胆石症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，胆石症の典型的なリスク因子（女性，年齢 40 歳超及び肥満［スクリーニング時の BMI が 29.9］）を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
筋骨格系胸痛	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX	5[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: OSTEOARTHRITIS KNEE BILATERAL	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
COMMINUTED FRACTURE OF MIDDLE FINGER OF RIGHT HAND	
THE SHADOW RIGHT ANGLE,POSSIBLY FLUID	[redacted]20[redacted]
GASTROINTESTINAL: HERNIA INQUINALIS	

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	
CIGARETTES (ONGOING, P20Y 1 PACK)	
CIGARS (ONGOING)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 92	92
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99	[redacted]20[redacted] / 272	174

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
TELMISARTAN	80 MG	QD	Y: 20[redacted]	5
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
FOLIC ACID	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	8 MG	QD	Y: 20[redacted]	273
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	-349	-7
CALCIUM CARBONATE	600 MG	QD	-152	ONGOING
GLYCERYL TRINITRATE	0.4 MG	QD	3	3
METAMIZOLE	500 MG	TID	3	5

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	CHEST PAIN ETIOLOGY MYOSKELETAL
Preferred term	筋骨格系胸痛
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 3
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	6
Duration of AE	4 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人男性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート（以下「MTX」）群にランダム化された。喫煙者（1 箱／日を 20 年間）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），胸部 X 線画像で直角方向の複数の影（おそらく体液貯留による）及び高血圧であった。被験者は筋骨格系胸痛を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 3 日目，被験者は胸痛，息切れ及び精神活動不活発を発現し，入院した。入院時の血圧は 100/70 mmHg，脈拍数は 73，酸素飽和度は 98%であった。ニトログリセリンの舌下投与を受けたが，効果はなかった。入院時の心電図変動は非特異的であり，心エコー検査の結果は正常であった。胸部 X 線検査の結果，肺実質に浸潤性又は局所変化は認められず，右横隔膜は鈍化して，横隔膜角は体液貯留によるものと考えられる影で覆われていた（胸水の疑い）。心臓の大きさは正常であった。3 日後の追跡調査で実施した心電図検査では，冠状静脈洞症候群が疑われた。トロポニン I を反復測定した結果はすべて陰性であり，その他の臨床検査値に問題は認められなかった。治療薬として，スピロノラクトン及びニトログリセリンが投与された。併用薬は，メチルプレドニゾロン及びテルミサルタンであった。本事象のため MTX の投与が中断されることはなかった。投与 6 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。退院時に筋骨格系胸痛と診断された。

治験責任医師は，筋骨格系胸痛は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，胸痛は心エコー検査で認められた心膜周辺の体液貯留に，筋骨格不快感は筋骨格の酷使又は他の損傷に起因した可能性を挙げた。筋骨格痛とヤヌスキナーゼ阻害の関連はない。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
上腕骨骨折	X			
関節脱臼	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
CHOLELITHIASIS	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
OSTEOPOROSIS	
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CARPAL-TUNNEL SYNDROME	[redacted]20[redacted]
FRACTURE LEFT WRIST	[redacted]20[redacted]
HAEMOPHYLIA	[redacted]20[redacted]
HYPERURICAEMIA	20[redacted]
OBESITY	19[redacted]
VARICOSITAS (LOWER LIMB)	[redacted]20[redacted]
GASTROINTESTINAL: CHOLECYSTECTOMIA	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
NO INFORMATION.	NO INFORMATION.

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 101	101
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 108	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ALLOPURINOL	300.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BCG VACCINE			Y: 19[redacted]	ONGOING
BI PREDONIUM	4.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MELOXICAM	15 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5.0 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	100
CALCIUM	200.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	1000.0 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	DISLOCATED LEFT SHOULDER
Preferred term	関節脱臼
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 59
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	60
Duration of AE	2 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	PATIENT TRIPPED OVER A PIECE OF CONCRETE ON THE STREET.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	HILL SACKS LESION
Preferred term	上腕骨骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 99
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	126 (25 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Duration of AE	28 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY

Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	THE PATIENT TRIPPED OVER PIECE OF CONCRETE ON THE STREET. PIECE OF BONE WAS BROKEN FROM THE LEFT SHOULDER WHICH CAUSED THE RUPTURE OF THE LEFT SHOULDER LIGAMENT.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。BMI は 42（肥満と判断された）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），骨粗鬆症，左手首骨折，ヒル・サックス病変（有害事象）であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬であるメトトレキサート（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は関節脱臼及び上腕骨骨折を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 59 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は道でコンクリート片につまずき，左肩を脱臼した。同日入院し，左肩は問題なく整復された。治療薬として，ペチジン及びスルピリン水和物が投与された。関節脱臼のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 60 日目，被験者は退院し，関節脱臼は消失したと判断された。投与 66 日目，左肩の X 線検査の結果，軽度の亜脱臼及び骨片が認められた。投与 74 日目，コンピュータ断層撮影検査の結果，バンカート病変及びヒル・サックス病変が認められた。投与 99 日目，左肩の X 線検査の結果，上腕骨の軽度の亜脱臼及び鎖骨骨折の疑いが認められた。同日（投与 99 日目），被験者は入院し，投与 102 日目に Bristow 法による烏口突起移行術を受けた。投与 105 日目，左肩の X 線検査の結果，上腕骨頭の亜脱臼が認められた。投与 225 日目の左肩の X 線検査の結果は正常であった。治療薬として，ミダゾラム，フェンタニル，プロポフォール，atracurium が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬はメロキシカムであった。最終診察時点で理学療法及び電気療法を継続中であった。上腕骨骨折のため治験薬の投与は中断された（中断前の最終投与日は投与 102 日目）。投与 107 日目，治験薬の投与は再開され，再開後に上腕骨骨折の再発はなかった。投与 126 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 25 日目），上腕骨骨折は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，関節脱臼は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，外傷，肥満，及び力学的に転倒したことを挙げた。

治験責任医師及び治験依頼者は，上腕骨骨折は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，左肩の外傷（つまずいて転倒したことにより骨折し，骨片が靭帯を断裂させた）を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
胸痛	X			
洞性頻脈	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	4[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
OSTEOARTHRITIS: OSTEOARTHROSIS GENERALIZED,INVOLVING HAND,BILATERAL	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
SICCA SYNDROME	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
NO INFORMATION.	NO INFORMATION.

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	5.0 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	94
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
MARVELON	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ULTRACET	37.5/325 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	CHEST PAIN (UNSPECIFIED), PALPITATIONS(SINUS TACHYCARDIA)
Preferred term	胸痛; 洞性頻脈
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 38
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	41
Duration of AE	4 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，4[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び乾燥症候群であった。メトトレキサートを含む既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は胸痛及び洞性頻脈を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 21 日目，被験者は先行して非重篤の食道炎（未消失）を発現した。投与 38 日目，被験者は心窩部痛，動悸感，胸部，首及び左肩の圧迫感を発現し，翌日入院した。入院時の血圧は 178/90 mmHg，脈拍数は 112/分及び体温は 36.8°C であった。心電図検査の結果は洞調律であり，虚血の徴候はみられなかった。血中トロポニン検査は陰性であった。治療薬は報告されなかった。併用薬は，acetylsalicylic acid，paracetamol 及びオメプラゾールであった。胸痛及び洞性頻脈のため，治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 41 日目，被験者は退院し，胸痛及び洞性頻脈は消失したと判断された。

治験責任医師は，胸痛及び洞性頻脈は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，胸痛及び洞性頻脈は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，胃食道逆流性疾患及び食道炎の病歴（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に有害事象として報告された），並びにヤヌスキナーゼ阻害と心臓性胸痛（狭心症）との関連が認められていない事を挙げた。更に，被験者は後日，活動性の線維筋痛と診断され（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に有害事象として報告された），15 日前に既に発現していたが認識されていなかった可能性があった。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
心房細動	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	7[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERLIPIDEMIA: HYPERCHOLESTEROLEMIA	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ATRIAL FIBRILLATION	20[redacted]
DYSPEPSIA	20[redacted]
POST MENOPAUSAL	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
NO INFORMATION.	NO INFORMATION.

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ACETYLSALICYLIC ACID	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	32
BCG VACCINE			Y:	ONGOING

IBUPROFEN	200 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SIMVASTATIN	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
VALSARTAN	80 MG	QD	-28	ONGOING
APIXABAN	5 MG	BID	32	ONGOING
BISOPROLOL	2.5 MG	BID	32	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ATRIAL FIBRILATION CONVERTED TO SINUS
Preferred term	心房細動
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 32
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	34
Duration of AE	3 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	ATRIAL FIBRILATION ON 20[redacted]
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），高血圧，高脂血症及び心房細動であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は心房細動を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 32 日目，被験者は胸部不快感を訴え，救急治療室を受診し，翌日入院した。アミオダロンの投与により問題なく正常な洞調律に復した。治療薬として，アピキサバン，bisprolol 及びエノキサパリンが投与された。併用薬は，バルサルタン，シンバスタチン及び acetylsalicylic acid であった。投与 34 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。本事象のため，治験薬の投与が中断されることはなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は，心房細動は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，心房細動（20[redacted] 年），高血圧及び高脂血症の病歴を有する被験者（7[redacted] 歳女性）の基礎心疾患を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
関節リウマチ	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	6[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	20[redacted]
OSTEOPOROSIS: SUSPICION OF OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
SUSPICION OF BORELIOSIS	20[redacted]
VARICOSE VEINS	20[redacted]
GASTROINTESTINAL: RIGHT-SIDED HERNIA SURGERY	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
NO INFORMATION.	NO INFORMATION.

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 47	47

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
AMLODIPINE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BCG VACCINE			Y: 19[redacted]	ONGOING
CO-DIOVAN	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

COLECALCIFEROL	2000 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVOTHYROXINE	25 UG	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVOTHYROXINE	12.5 UG	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	25 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	12 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
POTASSIUM	391 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
RAMIPRIL	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ULTRACET	1 OTHER	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	-217	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	QD	-127	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	2000 IU	QD	-84	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	EXACERBATION OF RHEUMATOID ARTHRITIS
Preferred term	関節リウマチ
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 54 (7 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	LACK OF EFICACY OF IMP/PLACEBO?
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人男性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は関節リウマチを発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 54 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 7 日目），被験者は関節リウマチが悪化し，入院した。治療薬として，メトトレキサート，メチルプレドニゾロン及び ultracet が投与された。治験薬の投与は本事象発現前に中止された（最終投与日は投与 47 日目）。投与 65 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 18 日目），被験者は退院した。最終診察時点で，本事象は未消失と判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，関節リウマチは治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，既存の関節リウマチとより関連がある可能性及びヤヌスキナーゼ阻害と関節リウマチの悪化に関連が認められていないことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
心房細動	X	X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DEPRESSION: DEPRESSION AND ANXIETY DISORDERS	20[redacted]
DIABETES MELLITUS	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	20[redacted]
KIDNEY DISORDER: KIDNEY CYST	20[redacted]
OBESITY	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ARTERIOSCLEROSIS	20[redacted]
DEGENERATIVE DISEASE (HANDS, FEET, KNEES)	20[redacted]
DEGENERATIVE DISEASE OF THE SPINE (CURVATURE OF THE SPINE AND DISCOPATHY OF THE SPINE)	20[redacted]
HYPERCHOLESTEROLAEMIA	20[redacted]
MENOPAUSE	20[redacted]
MYOPIA	20[redacted]
VARICOSE VEINS OF LOWER LIMBS	20[redacted]
METABOLIC: MULTINODULAR GOITER	[redacted]20[redacted]
WHOLE BODY: APPENDECTOMY	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 64	64

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
COLECALCIFEROL	2000 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
GLICLAZIDE	60 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
INDAPAMIDE	1.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVOTHYROXINE	88 OTHER	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVOTHYROXINE	75 OTHER	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
MAGNESIUM PLUS	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
NEBIVOLOL	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ROSUVASTATIN	5 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
TORASEMIDE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
VALSARTAN	80 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
AZITHROMYCIN	500 MG	QD	56	58
DABIGATRAN	150 MG	BID	65	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	ATRIAL FIBRILLATION
Preferred term	心房細動
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 65 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート（以下「MTX」）群にランダム化された。BMI は 38.5（肥満）であった。病歴は，高血圧，甲状腺機能低下症，糖尿病，動脈硬化症及び高コレステロール血症であった。被験者は心房細動を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 65 日目（MTX の投与中止後 1 日目），心電図検査で心房細動が確認された。治療薬として，ダビガトランが投与された。本事象のため MTX の投与は中止された（最終投与日は投与 64 日目）。投与 106 日目，被験者は同意を撤回した。最終診察時点で，本事象は未消失と判断された。

治験責任医師は，心房細動は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，被験者が複数の心房細動のリスク因子（高齢，高血圧，甲状腺障害，糖尿病，肥満及び動脈硬化症のいずれも心房細動を生じさせやすい）を有していたことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
発熱	X	X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
CHOLELITHIASIS	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
GALLBLADDER POLYP	20[redacted]
HASHIMOTO DISEASE	20[redacted]
REMOVAL OF VARICOSE VEINS (RIGHT LEG)	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: APPENDECTOMY	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
NO INFORMATION.	NO INFORMATION.

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 51	51

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
LEVOTHYROXINE	65 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	49
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	2000 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

FOLIC ACID	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
INDAPAMIDE	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MAGNESIUM W/POTASSIUM	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
QUINAPRIL	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	1 OTHER	QD	35	38

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	FEVER OF UNKNOWN ORIGIN
Preferred term	発熱
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 35
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	54 (3 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Duration of AE	20 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は発熱を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 35 日目，被験者は原因不明の発熱を発現した。投与 45 日目～49 日目まで，被験者は敗血症の疑いのため入院した。入院時の体温は 39°C であった。心電図，胸部 X 線画像，心エコー図及び白血球数はいずれも正常であった。治療薬として，paracetamol が投与された。投与 51 日目，本事象のため治験薬の投与は中止された。投与 54 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 3 日目），本事象は消失したと判断された。

Relevant Inpatient Laboratory Values

Treatment Day	C-reactive Protein Reference Range: 0 – 6 mg/L	White Blood Cell Count Reference Range: 4 - 10 × 10^3 u/L
Day 45	13.1	7.42

Relevant Outpatient Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.91-4.28 × 10^3 u/L	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96-7.23 × 10^3 u/L	White Blood Cell Count Reference Range: 3.80-10.70 × 10^3 u/L
Day 29	1.91	2.20	4.38
Day 58 (Post Treatment Day 7)	1.48	4.53	6.57

治験責任医師は，原因不明の発熱は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，一過性の発熱であること並びに治験薬の免疫抑制による感染症の局所的徴候又は症状が認められていないこと，及び 4 日間以上の入院検査で感染症又は他の診断は認められていないことを挙げた。これまで，ウパダシチニブを含むヤヌスキナーゼ阻害と原因不明の発熱との関連は認められていない。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
真菌性食道炎				X
腎結石症	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	19[redacted]
NEPHROLITHIASIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHRONIC GASTRITIS	[redacted]20[redacted]
MENOPAUSE	20[redacted]
GASTROINTESTINAL: LAPAROSCOPIC CHOLECYCTECTOMY	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 92	92
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 100	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
NIMESULIDE	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	131
OMEPRAZOLE	20 MG	BID	Y: 20[redacted]	76
AMLODIPINE	5 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
BCG VACCINE			Y: 19[redacted]	ONGOING
LOSARTAN	100 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	2	101
ACICLOVIR	1 OTHER	PRN	34	39

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	FUNGAL ESOPHAGITIS
Preferred term	真菌性食道炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 58
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	NEPHROLITHIASIS
Preferred term	腎結石症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 64
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	72
Duration of AE	9 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by	NO REASONABLE POSSIBILITY

Investigator	
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	HISTORY OF KIDNEY STONES
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート（以下「MTX」）群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），高血圧及び腎結石症であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）及びステロイド（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は真菌性食道炎及び腎結石症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 58 日目，被験者は真菌性食道炎を発現した。治療薬として，フルコナゾールが投与された。真菌性食道炎のため MTX の投与が中断されることはなかった。併用関節リウマチ治療薬はニメスリドであった。最終診察時点で，真菌性食道炎は未消失と判断された。

治験責任医師は，真菌性食道炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Clinical Course of Event 2:

投与 64 日目，被験者は断続的な下背部の疼痛を発現し，腎結石症と診断された。体外経皮的腎結石砕石術が行われた。併用関節リウマチ治療薬はニメスリドであった。腎結石症のため MTX の投与が中断されることはなかった。投与 72 日目，腎結石症は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，腎結石症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，既存の状態及び治験薬投与後 8 週間が経過していることから時間的な関連性が考えにくい点を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
乳癌	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DEPRESSION: EASILY WORRIED	[redacted]20[redacted]
OSTEOARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ALLERGIC RHINITIS	[redacted]20[redacted]
BACK PAIN	[redacted]20[redacted]
FULL THICKNESSS RUPTURE RIGHT SUPRASPINATUS TENDON	[redacted]20[redacted]
MENOPAUSE	20[redacted]
MORTON NEURINOMA	[redacted]20[redacted]
MULTIPLE UNIDENTIFIED PUNCTIFORME LESIONS FINGERS AND FEET	[redacted]20[redacted]
RIB FRACTURES	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
NO INFORMATION.	NO INFORMATION.

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 19	19

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
ESCITALOPRAM	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FLUTICASONE	27.5 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	6 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	18
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-242	-5
PIROXICAM	20 MG	PRN	-28	ONGOING
ISONIAZID	300 MG	QD	-17	25
PYRIDOXINE	250 MG	OTHER	-17	25

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	CANCER RIGHT BREAST　BIRADS 4C
Preferred term	乳癌
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 11
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	34 (15 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Duration of AE	24 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	GENDER, AGE AND SMOKING HISTORY
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。喫煙者（0.5 箱／日を 47 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。メトトレキサート（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は乳癌を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 11 日目，被験者は右乳房にしこりを認めた。同日，右乳房のエコー検査で，進行性の異形成乳房組織がみられ，主に右腋窩リンパ節に認められた。マンモグラフィー検査で，右乳房の外側に直径 15 mm の腫瘤が確認された。翌日，乳房生検が行われ，グレード II の浸潤性乳管癌が強く疑われた。免疫組織化学的検査によって乳癌の確定診断がされ，ヒト上皮成長因子受容体 2（以下「HER2」）／第 17 番染色体セントロメア用プローブの比が 1 及び HER2 遺伝子数が 1.85 であった。腫瘍の切除術が行われ，放射線療法が開始される予定であった（当該時点では未確認）。治療薬は報告されなかった。投与 19 日目，本事象のため治験薬の投与は中止された。投与 34 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 15 日目），被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，乳癌は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，被験者の性別，年齢及び喫煙歴が素因である可能性を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
関節リウマチ	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	3[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date

Tobacco Use*	Alcohol Use
NO INFORMATION.	NO INFORMATION.

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 101	101
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 102	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	-5
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
LANSOPRAZOLE	30 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
NAPROXEN	550 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
NAPROXEN	500 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISOLONE	5 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING

TRAMADOL	100 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
ALL OTHER NON-THERAPEUTIC PRODUCTS		QD	1	16

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	WORSENING OF RHEUMATOID ARTHRITIS PAIN
Preferred term	関節リウマチ
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 1
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	17
Duration of AE	17 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	RHEUMATOID ARTHRITIS
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，3[redacted] 歳（登録時）の白人男性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は関節リウマチを発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 1 日目（治験薬初回投与前），被験者は腫脹を伴う高度の関節痛を訴え，安静及び疼痛管理のため，同日入院した。経皮的末梢神経電気刺激及び冷感療法を受けた。関連する併用関節リウマチ治療薬は，プレドニゾロン，naprosyn，トラマドール及びナプロキセンであった。本事象のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 17 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，関節リウマチは治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，既存の関節リウマチを挙げ，本事象は盲検下の治験薬投与前に発現したことも挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
虚血性脳卒中	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	7[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DEPRESSION: DEPRESSION	19[redacted]
DIABETES MELLITUS: DIABETES MELLITUS TYPE 2	19[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: REFLUX	[redacted]20[redacted]
HYPOTHYROIDISM: HYPOTHYROIDISM	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHRONIC COUGH	20[redacted]
DENTAL ABCESS	[redacted]20[redacted]
DISTAL RIGHT FIBULA AND TIBULA INJURY	19[redacted]
HOT FLUSHES	20[redacted]
LIGAMENT INJURY RIGHT KNEE	20[redacted]
POST MENOPAUSAL	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: FIBROMA REMOVAL LEFT BREAST	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
NO INFORMATION.	NO INFORMATION.

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 27	27

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
BCG VACCINE			Y: 19[redacted]	ONGOING
CALCIUM CARBONATE	1.0 OTHER	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
CALCIUM WITH VITAMIN D	1.0 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
GAVISCON	1.0 OTHER	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
INSULIN DEFALAN	96 IU	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
INSULIN GLULISINE	26.0 IU	TID	Y: 19[redacted]	ONGOING
LEVOTHYROXINE	100 UG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
LITHIUM	400.0 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
TIBOLONE	1.0 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CELECOXIB	200.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	50000 OTHER	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	17.5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	-1
AUGMENTIN	1.0 G	BID	1	6
DICLOFENAC	50.00 OTHER	TID	1	6
PROBIOTICS	1.0 OTHER	BID	1	6

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	LEFT TRANSISCHAEMIC CEREBROVASCULAR ACCIDENT
Preferred term	虚血性脳卒中
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 23
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	24
Duration of AE	2 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	DIABETES
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, LIFE THREATENING

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び糖尿病であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は虚血性脳卒中を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 23 日目，被験者は左側の顔面，腕及び脚に運動消失及び感覚消失のいずれか又は両方を発現し，入院した。トロポニンは 22 ng/L（基準範囲：lower range ≥ 15 - ≤ 15 ng/L）であった。脳の核磁気共鳴画像法検査で，全般的な萎縮及び右頭頂部に急性出血を伴わない活動性の小さい梗塞領域が認められた。頚動脈超音波検査で，頚動脈洞領域（コンピュータ断層血管造影検査［造影剤あり］で 19%～20%）に両側性の非閉塞性疾患が認められた。心エコー検査では，最低程度の僧帽弁閉鎖不全を伴う僧帽弁前尖の逸脱が認められ，境界の駆出率は 40%～50%であった。心電図検査の結果は洞調律（V4～V6 誘導で± T in 1）であった。心電図遠隔測定では，24 時間のモニタリング中，重大な不整脈は認められなかった。低比重リポ蛋白コレステロールは，投与 1 日目で 60 mg/dL（基準範囲：96～206 mg/dL）及び投与 14 日目で 87 mg/dL であった。治療薬としてペリンドプリル，acetylsalicylic acid 及びアトルバスタチンが投与された。併用薬はセレコキシブであった。投与 26 日目，被験者は退院し，長期の後遺症又は他の症状はなかった。投与 27 日目，本事象のため治験薬の投与は中止された。投与 24 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，虚血性脳卒中は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，年齢（7[redacted] 歳）及び糖尿病（インスリン使用中）がアテローム性動脈硬化症のリスク因子である可能性を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
急性胆嚢炎	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX	4[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: SKELAXIN ALLERGY	20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: WITH HEBERDEN'S AND BOUCHARD'S NODES	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
FIBROMYALGIA	[redacted]19[redacted]
HEADACHES	20[redacted]
INSOMNIA	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: TUBAL LIGATION	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 92	92
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 97	[redacted]20[redacted] / 517	421

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ANOVLAR	0.02/1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
CYCLOBENZAPRINE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVOTHYROXINE	100 UG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREGABALIN	75 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
TRAMADOL	100 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
MELOXICAM	15 MG	QD	-147	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	-99	ONGOING
METHOTREXATE	20.00 MG	EVERY WEEK	-76	-6
PREDNISONE	5 MG	QD	-76	ONGOING
MORPHINE	4 MG	OTHER	7	7
ONDANSETRON	2 MG	OTHER	7	7

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ACUTE CHOLECYSTITIS
Preferred term	急性胆嚢炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 7
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	10
Duration of AE	4 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	GALLSTONES LIKELY RELATED TO AGE, SEX, AND HORMONE THERAPY.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，4[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート（以下「MTX」）群にランダム化された。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。ホルモン系避妊薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は急性胆嚢炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 7 日目，被験者は腹痛の評価のため救急治療室を受診した。鎮痛薬を処方され，胆石症のため一般外科の診察を予約し帰宅した。投与 9 日目，胆石症を伴う急性胆嚢炎と診断され，入院した。翌日，胆嚢摘出術が行われた。治療薬として，オキシコドン及び ketorolac が投与された。併用薬は，loestrin 及び prednisone であった。本事象のため MTX の投与が中断されることはなかった。投与 10 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，急性胆嚢炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，年齢，性別及びホルモン系避妊薬がリスク因子となる胆石症を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
心筋梗塞	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	5[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DEGENERATIVE JOINT DISEASE RIGHT HIP	20[redacted]
PATENT FORAMEN OVALE (PFO)	19[redacted]
RIGHT HIP PAIN	20[redacted]
TONSILLITIS	19[redacted]
TORN MENISCUS RIGHT KNEE	20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: TONSILLECTOMY	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: ARTHROSCOPY RIGHT KNEE	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT TOTAL HIP REPLACEMENT	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
NO INFORMATION.	NO INFORMATION.

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
GLYCERYL TRINITRATE	UNK OTHER	OTHER	47	48
MORPHINE	UNK OTHER	OTHER	47	48
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	QD	47	ONGOING

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	MYOCARDIAL INFARCTION
Preferred term	心筋梗塞
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 47
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	50
Duration of AE	4 DAYS
Severity	LIFE THREATENING
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	CHEST PAIN
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION, LIFE THREATENING

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人男性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。元喫煙者（0.5 箱／日を 20 年間，20[redacted] 年に禁煙）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び卵円孔開存であり，スクリーニング時の心電図検査で左房拡大及び右脚ブロックの疑いがあった。副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は心筋梗塞を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 47 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は朝に胸痛を認め，痛みは高度かつ絶え間なくなったため，同日入院した。高度の血圧上昇が認められた。疼痛緩和のため，ニトログリセリン及び他の降圧薬並びにモルヒネが投与された。最初の心電図検査では，V2，V3 及び V4 誘導での R 波上昇を伴う前胸部誘導の顕著な ST 低下が認められた。ニトログリセリン投与後，心電図所見は改善した。その後の心電図検査では，最初の心電図所見は消失していた。左心カテーテル検査及び血管造影が行われ，遠位部の第 1 及び第 2 鈍縁枝に血栓による閉塞が認められ，術中に除去された。血管内及び左室超音波検査（造影剤あり）の結果は正常で，経食道心エコー検査（バブルテスト）の結果，卵円孔開存が認められた。トロポニンの最高濃度は 9.980 ng/mL であった（基準範囲：0.034 ng/mL 未満）。関連する併用関節リウマチ治療薬は，prednisone であった。投与 50 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。本事象のため治験薬の投与が中断されることはなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は，心筋梗塞は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，喫煙歴及び既存の心臓の状態（左房拡大及び右脚ブロックの心電図所見）を含む心筋梗塞のリスク因子を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
尿路感染		X		
尿路性敗血症	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ASTHMA	19[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
MIGRAINE HEADACHE	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHRONIC SINUSITIS	19[redacted]
INSOMNIA	20[redacted]
JOINT PAIN	20[redacted]
POST MENOPAUSAL	[redacted]20[redacted]
SEASONAL ALLERGIES	19[redacted]
STIGMATA OF INFLAMMATION, RIGHT HAND SWELLING, AND RIGHT KNEE SWELLING AND RIGHT KNEE ANKLE SWELLING	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	
CIGARETTES (ONGOING, P20Y 0.1 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (ONGOING)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 36	36

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
PREDNISONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	26
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
MELOXICAM	15 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SALBUTAMOL	2 OTHER	PRN	-331	ONGOING
COLECALCIFEROL	1 OTHER	QD	-37	ONGOING
PREDNISONE	20 MG	QD	27	30
PREDNISONE	15 MG	QD	31	35
PREDNISONE	10 MG	QD	36	39
BACTRIM	400 MG	BID	40	41
DIPHENHYDRAMINE	50 MG	OTHER	41	41
FAMOTIDINE	20 MG	OTHER	41	41
METHYLPREDNISOLONE	125 MG	OTHER	41	41
PARACETAMOL	1000 MG	OTHER	43	43
PIP/TAZO	3.375 %	OTHER	43	43

EVENT #1: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	UTI
Preferred term	尿路感染
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 36
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	49 (13 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Duration of AE	14 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE

Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	SEPSIS SECONDARY TO UTI
Preferred term	尿路性敗血症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 43 (7 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	45 (9 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Duration of AE	3 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート（以下「MTX」）群にランダム化された。喫煙者（0.1 箱／日を 20 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。MTX（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は尿路感染及び尿路性敗血症を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 36 日目，被験者は尿路感染を発現し，治療薬として，レボフロキサシン及び Bactrim が投与された（詳細不明の副作用のため，Bactrim の投与は 2 日後に中止された）。関連するリンパ球数（絶対値）及び好中球数（絶対値）を下表に示す。投与 36 日目（最終規定投与日），尿路感染のため MTX の投与は中止された。投与 43 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 7 日目），被験者は発熱（39.8℃），悪寒，頻脈及び失見当識を発現し，翌日入院した。尿及び血液培養で，*Escherichia coli* 陽性であった。尿路感染に続発した敗血症と診断され，治療薬として，タゾバクタム／ピペラシリン及びレボフロキサシンが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，デキサメタゾン 10 mg の静脈内投与 1 回，並びに prednisone の漸減投与（20 mg，15 mg 及び 10 mg を各 3 日間）及び漸減後の継続投与（5 mg/日）であった。投与 45 日目（第 1 ピリオドの

最終投与後 9 日目），被験者は退院し，尿路性敗血症は消失したと判断された。投与 49 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 13 日目），尿路感染は消失したと判断された。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	ALC (Reference Range: 0.91 – 4.28 × 10^3/uL)	ANC (Reference Range: 1.96 – 7.23 × 10^3/uL)
Day 1	2.67	1.93
Day 27	2.47	2.33
19 Days after last treatment with MTX in Period 1	2.24	2.89

治験責任医師は，尿路感染は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

治験責任医師及び治験依頼者は，尿路性敗血症は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
肺塞栓症	X	X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	5[redacted]	FEMALE	BLACK OR AFRICAN AMERICAN

Medical History*	Onset Date
ASTHMA	19[redacted]
DEPRESSION: DISEASE RELATED	[redacted]20[redacted]
DIABETES MELLITUS	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	[redacted]20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: DIAGNOSED PER PT ON LABS NEVER MEDICATED	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
OBESITY	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ABSENT RIGHT ANKLE AND BILATERAL BICEPS REFLEXES	[redacted]20[redacted]
ANXIETY	[redacted]20[redacted]
COLONOSCOPY	[redacted]20[redacted]
ENDOSCOPY	[redacted]20[redacted]
JOINT PAIN	20[redacted]
MENOPAUSAL SYNDROME	[redacted]20[redacted]
OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA	20[redacted]
SEASONAL ALLERGIES	20[redacted]
SOFT SYSTOLIC MURMER	[redacted]20[redacted]
TUBAL LIGATION	19[redacted]
VITAMIN D DEFICINCY	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
NO INFORMATION.	NO INFORMATION.

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 29	29

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
MULTIVITAMIN	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	27
NAPROXEN	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	27
ASCORBIC ACID	1000 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
BUDESONIDE W/FORMOTEROL FUMARATE	160/4.5 OTHER	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
BUPROPION	150 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	800 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FISH OIL	1600 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
IODINE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LORAZEPAM	1 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
MAGNESIUM	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
METFORMIN	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
MIRTAZAPINE	45 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MONTELUKAST	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	7.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SALBUTAMOL	2 OTHER	OTHER	Y: 19[redacted]	ONGOING
SALBUTAMOL	90 OTHER	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
SERETIDE	100/50 OTHER	BID	Y: 19[redacted]	ONGOING
TRAMADOL	50 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
VICODIN	7.5/325 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
LANSOPRAZOLE	30 MG	QD	-163	ONGOING
PAROXETINE	7.5 MG	QD	-41	26
ESTRADIOL	2 G	OTHER	-41	ONGOING
FLUTICASONE	137 OTHER	QD	-36	ONGOING
LISINOPRIL	40 MG	QD	27	42

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	PULMONARY EMBOLISM
Preferred term	肺塞栓症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 27
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	32 (3 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Duration of AE	6 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	CONCOMITANT MEDICATION
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の黒人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。BMI は 44.9（肥満と判断された）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），糖尿病（20[redacted] 年）及び高血圧（20[redacted] 年）であった。肺塞栓症及び深部静脈血栓症の病歴はなかった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（メトトレキサート 25 mg）（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。副腎皮質ステロイドを使用中であり，エストロゲンホルモン療法中であった。被験者は肺塞栓症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 27 日目，被験者は全身脱力，頭部ふらふら感，発汗，疲労，頭痛，労作時呼吸困難，及び左側のしびれ感とピリピリ感を伴う異常感覚を発現し，入院した。胸部のコンピュータ断層撮影（以下「CT」）画像で，両側に複数の小さい肺動脈塞栓が認められた。胸部 X 線画像及び頭部 CT 画像は正常であった。心エコー検査の結果，左室駆出分画率は 55%～60%で，左室肥大及び軽度の肺動脈高血圧が認められた。心電図検査の結果，T 波逆転を伴う洞性頻脈及び右心房の両側性肥大が認められた。下肢超音波検査の結果，深部静脈血栓症は認められなかった。試験期間を通して血小板数は正常範囲内であった。治療薬として，ワルファリンが投与された。併用薬は，エストラジオール及び prednisone であった。本事象のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 29 日目）。投与 32 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 3 日目），本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，肺塞栓症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，被験者が高い背景リスク（ホルモン療法を含む併用薬）を有していたことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
急性胆嚢炎	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
CHOLELITHIASIS	[redacted]20[redacted]
DEGENERATIVE DISC DISEASE: OSTEOCHONDROSIS	
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
SCOLIOSIS	

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	
CIGARETTES (ONGOING, P30Y 0.5 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 92	92
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
BCG VACCINE			Y: 19[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	-49	-1
FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	-49	99
MELOXICAM	15 MG	QD	-49	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	QD	-49	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ACUTE CALCULOUS CHOLECYSTITIS.
Preferred term	急性胆嚢炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 4
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	9
Duration of AE	6 DAYS
Severity	LIFE THREATENING
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	ACUTE CALCULOUS CHOLECYSTITIS
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION, LIFE THREATENING

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート（以下「MTX」）群にランダム化された。喫煙者（0.5 箱／日を 30 年間）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び胆石症であった。被験者は急性胆嚢炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 4 日目，被験者は右季肋部に疼痛を認め，同日，胆嚢炎のため入院した。翌日，胆嚢摘出術が行われた。治療薬として，セフトリアキソンが投与された。本事象のため MTX の投与は投与 1 日目に中断され，投与 15 日目に再開された。併用関節リウマチ治療薬は，メロキシカムであった。投与 9 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，急性胆嚢炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，既存の胆石症を挙げた。特に，盲検下の治験薬投与後短期間で本事象が発現したことから，胆汁性閉塞の悪化とヤヌスキナーゼ阻害の関連はない。本事象は一次感染事象ではなかった。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
四肢膿瘍	X			X
血中クレアチンホスホキナーゼ増加				X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERLIPIDEMIA: HYPERCHOLESTEROLEMIA	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
OSTEOPOROSIS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
OSTEOCHONDROSIS	20[redacted]
POST-MENOPAUSAL	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
NO INFORMATION.	NO INFORMATION.

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
BCG VACCINE			Y: 19[redacted]	ONGOING

MELOXICAM	15 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALCEMIN	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	7.5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	99
AMLODIPINE BESILATE W/INDAPAMIDE/PE	10/2.5/5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SIMVASTATIN	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CEFTRIAXONE	1 G	BID	51	55

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	ABSCESS OF DISTAL FALANG 3TH FINGER OF THE LEFT FOOT
Preferred term	四肢膿瘍
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 46
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	56
Duration of AE	11 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	MEDICAL APPOINTMENT DELAY (DID TREATMENT BY YOURSELF)
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	INCREASED CREATINE PHOSPHOKINASE
Preferred term	血中クレアチンホスホキナーゼ増加
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 57
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	62
Duration of AE	6 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	

Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，高血圧，高脂血症及び関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。メトトレキサートを含む既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は四肢膿瘍及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 46 日目，被験者は左足の第 3 指の末節骨に膿瘍を認めた。関連する臨床検査値を下表に示す。5 日後に被験者は入院し，入院時に創部は切除された。治療薬として，セフトリアキソンが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，メチルプレドニゾロン 4 mg/日であった。投与 51～56 日目，四肢膿瘍のため，治験薬の投与は中断された。投与 56 日目，被験者は退院し，四肢膿瘍は消失したと判断された。投与 57 日目，被験者は血中クレアチンホスホキナーゼ増加を発現した。症状は報告されなかった。血中クレアチンホスホキナーゼ増加は，膿瘍による外傷と関連していると報告された。投与 59～64 日目，血中クレアチンホスホキナーゼ増加のため，治験薬の投与は中断された。投与 62 日目，血中クレアチンホスホキナーゼ増加は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，四肢膿瘍は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，6[redacted] 歳の本被験者は高血圧及び高脂血症を有し，長期的にステロイドの投与を受けており，末梢血管疾患のため下肢遠位部の創部治癒が不十分であったことを挙げた。

治験責任医師は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.80-3.00 × 10^3/uL	Absolute Neutrophil count Reference Range: 1.96-7.23 × 10^3/uL	Creatine Phosphokinase Reference Range: 26-192 U/L
Day 1 (Baseline)	1.67	4.42	112
Day 29	1.80	5.37	138
Day 57	1.35	4.32	1891
Day 62	Not provided	Not provided	93

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		X		X
胆石症	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	3[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ABORTION	
ABORTION	
ABORTION	
ABORTION	
ABORTIONS	
OBESITY	

Tobacco Use*	Alcohol Use
NO INFORMATION.	NO INFORMATION.

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 42	42

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
DICLOFENAC	75 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

FOLIC ACID	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PANTOPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DROSPIRENONE	3 MG	QD	-48	42
ETHINYLESTRADIOL	0.02 MG	QD	-48	42

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	ELEVATION OF ALT
Preferred term	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 30
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	CHOLELITHIASIS
Preferred term	胆石症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 49 (7 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	51 (9 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Duration of AE	3 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	OBESITY
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，3[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。飲酒歴はなかった。関連する病歴は，肥満（BMI は 40.8），関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。メトトレキサートを含む既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び胆石症を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 30 日目，被験者はアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）が増加したが，症状は報告されなかった。関連する臨床検査値を下表に示す。投与 37 日目，ALT の再検査が行われ，疲労及び腹痛の症状が認められた。関連する併用関節リウマチ治療薬は，prednisone であった。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加のため，併用していたエチニルエストラジオール及びドロスピレノンの投与は中止された。投与 42 日目，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加のため，治験薬の投与は中止された。投与 49 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 7 日目），被験者は胆石症を発現した。主な症状として，腹痛及び嘔吐が認められた。追加の処置は報告されなかった。投与 51 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 9 日目），被験者は退院した。最終診察時点で，いずれの事象も未消失と判断された。追加情報は提供されなかった。

治験責任医師は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

治験責任医師及び治験依頼者は，胆石症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，被験者が胆石症の典型的なリスク因子（性別，肥満，多産及び好発年齢）を有していたことを挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Alanine aminotransferase Reference Range: 6-34 U/L	Aspartate aminotransferase Reference Range: 9-34 U/L	Total Bilirubin Reference Range: 0.2-1.2 mg/dL
Day 1 (Baseline)	66	20	0.4
Day 16	76	27	0.2
Day 30	157	38	0.2
Day 37	205	58	0.3
Day 49 (7 Days after last treatment in Period 1)	255	64	0.4

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
慢性閉塞性肺疾患	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DEPRESSION: DEPRESSION	[redacted]20[redacted]
EMPHYSEMA/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	[redacted]20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: HETEROZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTROLEMIA	19[redacted]
HYPERTENSION	19[redacted]
MYOCARDIAL INFARCTION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
SYNCOPE	19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ANXIETY	20[redacted]
CONSTIPATION	[redacted]20[redacted]
GASTRO-ESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	[redacted]20[redacted]
HIATUS HERNIA	[redacted]20[redacted]
SINUS BRADYCARDIA	[redacted]20[redacted]
STABLE ANGINA PECTORIS	19[redacted]
TIA	20[redacted]
VARICOSE VEINS LEFT LEG	20[redacted]
WEIGHT LOSS	[redacted]20[redacted]
CARDIOVASCULAR: CABG	19[redacted]
GENITOURINARY: HYSTERECTOMY	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
NO INFORMATION.	NO INFORMATION.

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ACETYLSALICYLIC ACID	150 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
BCG VACCINE			Y: 19[redacted]	ONGOING
ENALAPRIL	5 MG	BID	Y: 19[redacted]	ONGOING
HYDROCHLOROTHIAZIDE	12.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ISOSORBIDE DINITRATE	8 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
ISOSORBIDE MONONITRATE	10 MG	BID	Y: 20[redacted]	68
LANSOPRAZOLE	30 MG	QD	Y: 20[redacted]	68
CITALOPRAM	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	68
BUDESONIDE	400 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
SALBUTAMOL	400 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
EZETIMIBE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	31
SIMVASTATIN	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	31
LACTULOSE	10 ML	PRN	Y: 20[redacted]	68
TITRALAC	2 OTHER	TID	Y: 20[redacted]	68
FOLIC ACID	10 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	98
FUROSEMIDE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
TRAMADOL	50 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	500 MG	QID	-278	ONGOING
PREDNISONE	10 MG	QD	-97	31
ERGOCALCIFEROL	50000 IU	OTHER	-91	68
CEFTRIAXONE	1 G	QD	32	32
FENOTEROL	1 IU	OTHER	32	33
SALBUTAMOL	1 IU	OTHER	32	33
PREDNISONE	40 MG	QD	32	35
SIMVASTATIN	40 MG	QD	32	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	COPD EXACERBATION
Preferred term	慢性閉塞性肺疾患
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 32
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	33
Duration of AE	2 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	BACKGROUND MEDICAL DISEASE/HISTORY
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。喫煙者（1 箱／日を 44 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び肺気腫／慢性閉塞性肺疾患であった。メトトレキサートを含む既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は慢性閉塞性肺疾患を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 32 日目，被験者は胸部絞扼感，息切れ及び黄色い痰を伴う湿性咳嗽を訴えた。聴診では全体に喘鳴及び捻髪音が聴こえた。同日，被験者は慢性閉塞性肺疾患の悪化のため，入院した。関連する併用薬は，prednisone，サルブタモール及びブデソニドであった。治療薬として，セフトリアキソン，フェノテロール，アジスロマイシンの投与及び prednisone の増量がされた。投与 32 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 33 日目，治験薬の投与は再開され，再開後に事象の再発はなかった。投与 33 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，慢性閉塞性肺疾患は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，慢性閉塞性肺疾患の病歴を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
非ホジキンリンパ腫	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
CORONARY ARTERY DISEASE: CONFIRM CAD	20[redacted]
DIABETES MELLITUS	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
HYPERTHYROIDISM	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
A-FIB	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA	[redacted]20[redacted]
HYSTERECTOMY	19[redacted]
INSOMNIA	20[redacted]
OBESITY	20[redacted]
RESTLESS LEG SYNDROME	[redacted]20[redacted]
SEASONAL ALLERGIES	20[redacted]
VITAMIN D DEFICENCY	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
NO INFORMATION.	NO INFORMATION.

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 100	[redacted]20[redacted] / 115	16

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
APIXABAN	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DIGOXIN	125 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FUROSEMIDE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OLMESARTAN	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PROPRANOLOL	120 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SIMVASTATIN	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
THIAMAZOLE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	50,000 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	244
FOLIC ACID	2 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	2000 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ROPINIROLE	0.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	NON HODGKIN'S LYMPHOMA
Preferred term	非ホジキンリンパ腫
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 98
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted]歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted]年～）であった。メトトレキサート（20[redacted]年～）の曝露歴があった。被験者は非ホジキンリンパ腫を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 98 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted]歳）は上腹部痛と診断された。翌日の胃生検で，濾胞性非ホジキンリンパ腫に合致する低悪性度の CD10 陽性非ホジキンリンパ腫が認められた。化学療法（詳細不明）が行われた。投与 115 日目，本事象のため治験薬の投与は中止された。最終診察時点で，本事象は未消失と判断された。詳細情報は得られなかった。

治験責任医師は，非ホジキンリンパ腫は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，非ホジキンリンパ腫は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，関節リウマチ患者は本質的にリンパ腫を発現するリスクが高い点，並びに診断時期（治験薬投与 14 週目）及び疾患進行から治験薬との関連は考えにくい点を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
高血圧	X	X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	7[redacted]	FEMALE	BLACK OR AFRICAN AMERICAN

Medical History*	Onset Date
CORONARY ARTERY DISEASE: N/A	20[redacted]
HYPERTENSION	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
COPD	20[redacted]
DIVERTICULOSIS IN THE RECTO-SIGMOID COLON	[redacted]20[redacted]
DIVERTICULOSIS IN THE SIGMOID COLON	[redacted]20[redacted]
DOUBLE BYPASS	20[redacted]
HEART ATTACK	20[redacted]
HIGH CHOLESTEROL	20[redacted]
HIGH HEMATOCRIT	[redacted]20[redacted]
HIGH HEMOGLOBIN	[redacted]20[redacted]
LEFT LEG VEIN REPLACEMENT	20[redacted]
LOW CHOLESTEROL	[redacted]20[redacted]
LOW POTASSIUM	[redacted]20[redacted]
NECK PAIN	[redacted]20[redacted]
NON-BLEEDING INTERNAL HEMORRHOIDS	[redacted]20[redacted]
PARTIAL HYSTERECTOMY (FIBROID TUMORS)	20[redacted]
POST-MENOPAUSAL	20[redacted]
TRACE URINE PROTEIN	[redacted]20[redacted]
TWO STENTS	20[redacted]
GASTROINTESTINAL: POLYP REMOVED AT THE RECTO-SIGMOID COLON	[redacted]20[redacted]
GASTROINTESTINAL: POLYP REMOVED IN THE CECUM	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
NO INFORMATION.	NO INFORMATION.

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 24	24

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
NIFEDIPINE	60 MG	QD	Y: 20[redacted]	25
ZESTORETIC	20-25 MG	QD	Y: 20[redacted]	25
ACETYLSALICYLIC ACID	325 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
CENTRUM SILVER	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CLOPIDOGREL	75 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FISH OIL	1200 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
HYDRALAZINE	25 MG	QID	Y: 20[redacted]	ONGOING
ISOSORBIDE MONONITRATE	120 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MELOXICAM	15 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
SIMVASTATIN	80 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CLONIDINE	0.2 MG	OTHER	28	28
FUROSEMIDE	80 MG	OTHER	28	28
POTASSIUM	60 OTHER	OTHER	28	28

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	UNCONTROLLED HYPERTENSION (198/93)
Preferred term	高血圧
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 28 (4 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	29 (5 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Duration of AE	2 DAYS
Severity	MILD

Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	PATIENT WAS OUT OF HER BLOOD PRESSURE MEDICATIONS FOR 3 TO 4 DAYS.
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted] 歳（登録時）の黒人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。喫煙者（2 箱／日を 52 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），高血圧，末梢血管障害，慢性閉塞性肺疾患，2 枝冠動脈バイパス術，冠動脈ステント，熱中症，血中コレステロール高値，カリウム低値及び冠動脈疾患であった。ステロイド（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は高血圧を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 28 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 4 日目），被験者はコントロール不良の高血圧のため入院した。入院前 3～4 日間，被験者は降圧薬を切らしていた。入院時の血圧は 198/93 mmHg であった。投与 1 日目（ベースライン）の血圧は 146/75 mmHg であった。動悸，浮動性めまい，失神，下肢腫脹，咳嗽，尿路症状，悪心及び嘔吐は認められなかった。心電図検査で，変行伝導（ST 波及び T 波異常）の心房期外収縮を伴う洞性徐脈が認められた。前側壁虚血が疑われた。胸部 X 線画像に問題はなかった。治療薬として，ニフェジピン，クロニジン，フロセミド及びリシノプリルが投与された。併用薬は，zestoretic，イソソルビド，アスピリン，クロピドグレル，ニフェジピン及びヒドララジンであった。被験者は，非重篤なうっ血性心不全を併発した。高血圧のため，治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 24 日目）。投与 29 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 5 日目），被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，高血圧は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，被験者は高血圧及び心疾患の病歴を有する高齢者（7[redacted] 歳）であり，降圧薬を切らしていたことを挙げた。

M15-555 試験（投与 48 週時）

治験の標題： メトトレキサート（以下「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おけるウパダシチニブ単独療法と MTX 単独療法を比較する，ランダム化，二重盲検，第 III 相試験	
治験実施施設： アルゼンチン，オーストリア，ベルギー，ブルガリア，チリ，チェコ，エストニア，ギリシャ，ハンガリー，イスラエル，イタリア，日本，メキシコ，ポーランド，ポルトガル，プエルトリコ，ルーマニア，ロシア，セルビア，南アフリカ，スペイン，トルコ，ウクライナ，米国の 24 ヵ国，138 施設	
治験調整医師： [redacted]	
公表文献（参考資料）： 1 論文	
治験期間（年数）： 最初の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与 48 週時）	開発のフェーズ：III
目的： 第 1 ピリオド 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を対象に，ウパダシチニブ 30 mg 及び 15 mg（いずれも 1 日 1 回）単独療法の安全性及び有効性（症状・徴候）を MTX 継続単独療法と比較する。 第 2 ピリオド 第 1 ピリオドを完了した関節リウマチ患者を対象に，ウパダシチニブ 30 mg 及び 15 mg（いずれも 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。 本報告書のデータカットオフ日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であり，その時点ですべての被験者が第 2 ピリオドの投与 48 週時来院を終了していることが予想された。本報告書は，第 2 ピリオドの投与 48 週時までのデータを示す（ただし，データカットオフ前に入手できなかった被験者 4 名の投与 48 週時のデータは含まれていない）。また，本報告書にはデータカットオフまでに入手できた投与 48 週時を超えるすべての安全性データも含めた。	
被験者数（計画時と解析時）： 計画時：600 名，解析時：648 名	
診断と主要な組入れ基準： 1）18 歳以上の成人男性及び女性，2）2010 年の米国リウマチ学会（以下「ACR」）/ 欧州リウマチ学会（以下「EULAR」）による分類基準に基づき，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，3）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，4）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，5）スクリーニング及びベースライン来院時に腫脹関節数が 6 ヵ所以上（66 関節に基づく），圧痛関節数が 6 ヵ所以上（68 関節に基づく），及びスクリーニング時に高感度 C-反応性蛋白（以下「hsCRP」）が 3 mg/L 以上（中央検査機関，基準値上限［以下「ULN」］2.87 mg/L）である，6）ヤヌスキナーゼ阻害薬（トファシチニブ，バリシチニブ及び filgotinib を含むがこれらに限定しない）又は生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬による治療歴がない，7）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，及び 8）治験薬初回投与前のスクリーニング期間中の臨床検査値が以下の基準に該当しない：血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」）が ULN の 2 倍超，血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）が ULN の 2 倍超，推定糸球体濾過率が 40 mL/min/1.73 m^2 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，及びヘモグロビンが 10 g/dL 未満。

治験方法：

本試験は，2 つの投与期間で構成される第 III 相多施設共同試験であった。第 1 ピリオドは，一定用量の MTX 投与にもかかわらず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を対象に，関節リウマチの症状及び徴候に対するウパダシチニブ 30 mg 及び 15 mg（いずれも 1 日 1 回）単独療法の安全性及び有効性を，MTX 継続単独療法と比較する 14 週間，ランダム化，二重盲検，並行群間比較投与期間であった。第 2 ピリオドは，第 1 ピリオドを完了した関節リウマチの被験者を対象に，ウパダシチニブ 30 mg 及び 15 mg（いずれも 1 日 1 回）の長期的な安全性，忍容性及び有効性を盲検下で評価する長期継続投与期間である

試験期間には，35 日間のスクリーニング期間，14 週間のランダム化二重盲検並行群間比較投与期間（第 1 ピリオド），226 週間の盲検下継続投与期間（第 2 ピリオド），及び 30 日の追跡調査期間が含まれた。

適格性基準を満たした被験者を，以下の 4 つの群のいずれかに 2:2:1:1 の割合でランダム化した。

グループ 1：ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回（N = 200）（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回（第 2 ピリオド）

グループ 2：ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回（N = 200）（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回（第 2 ピリオド）

グループ 3：MTX（N = 100）（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回（第 2 ピリオド）

グループ 4：MTX（N = 100）（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回（第 2 ピリオド）

組入れ前に，被験者は MTX の経口又は非経口投与を 3 ヵ月以上受けており，4 週間以上一定用量（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［日本人被験者の場合は 7.5～16 mg/週］）で投与を受けていることとした。ランダム化前の MTX のウォッシュアウトは不要とした。ベースライン時に，すべての被験者が盲検下でウパダシチニブ（15 mg，30 mg，又はプラセボ［いずれも 1 日 1 回］）の投与を開始した。また，ベースライン時にはすべての被験者は組入れ前に使用していた MTX を中止し，盲検下で MTX の投与を開始した。組入れ前に使用していた MTX の一定用量に基づき，盲検下で MTX（7.5～25 mg/週又はプラセボ）を経口投与した。ランダム化の際，組入れ前に使用していた MTX の一定用量が 10 mg/週以上 15 mg/週未満であった被験者は MTX 10 mg/週を，その他の用量であった被験者は組入れ前に使用していた用量の MTX を盲検下で投与された。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/週を投与された。更に，すべての被験者が，第 1 ピリオドを通して栄養補助食品の葉酸（又はそれと同等の薬剤）を服用することとした。葉酸の用法・用量及び服用時間は治験責任（担当）医師の指示に従うこととした。

投与 14 週時来院（第 1 ピリオド最終日）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 ピリオド，226 週間）に移行した。第 1 ピリオドでウパダシチニブ群であった被験者は，最初に割り付けられたウパダシチニブ 30 mg 又は 15 mg（いずれも 1 日 1 回）の投与を盲検下で継続した。第 1 ピリオドで MTX 継続群であった被験者は，MTX を中止し，事前に規定された割付けに従ってウパダシチニブ 30 mg 又は 15 mg（いずれも 1 日 1 回）の投与を盲検下で受けることとした。

第 2 ピリオドでは，投与 26 週時に Clinical Disease Activity Index（以下「CDAI」）10 以下に基づく低疾患活動性（以下「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調整又は開始した。

すべての被験者が第 1 ピリオド（投与 14 週時）を完了した後に，非盲検下で主要解析を実施した。本試験期間中（第 1 ピリオド及び第 2 ピリオド），治験実施施設及び被験者に対して盲検が維持された。

被験薬，用量 / 含量 / 濃度，投与法，ロット番号：

ウパダシチニブ 15 mg 徐放錠（経口），バルクロット番号：[redacted]

ウパダシチニブ 30 mg 徐放錠（経口），バルクロット番号：[redacted]

治療期間：第 1 ピリオド：14 週間，第 2 ピリオド：226 週間

対照薬，用量 / 含量 / 濃度，投与法，ロット番号：

MTX 7.5，10，15，17.5，20，22.5 又は 25 mg カプセル剤（錠剤をゼラチン硬カプセルに封入したカプセル剤）（経口），MTX カプセル剤のバルクロット番号：[redacted]，MTX 錠剤のバルクロット番号：[redacted]

MTX に対応するプラセボのカプセル剤（経口），バルクロット番号：[redacted]

ウパダシチニブに対応するプラセボの錠剤（経口），バルクロット番号：[redacted]

評価基準：

有効性：

本報告書の有効性解析には，第 2 ピリオドの投与 48 週時までのすべての来院時における次の項目が含まれた。1）ACR20% / 50% / 70%改善基準を達成した被験者の割合（以下「ACR20 / 50 / 70 反応率」），2）ACR の各項目のベースラインからの変化量，3）28 関節に基づく疾患活動性スコア（以下「DAS28」）（CRP）のベースラインからの変化量，4）DAS28（赤血球沈降速度［以下「ESR」］）のベースラインからの変化量，5）朝のこわばり（重症度及び持続期間）のベースラインからの変化量，6）CDAI 及び Simple Disease Activity Index（以下「SDAI」）のベースラインからの変化量，7）DAS28（CRP），DAS28（ESR），SDAI 及び CDAI に基づく LDA を達成した被験者の割合及び臨床的寛解（以下「CR」）を達成した被験者の割合，8）健康評価質問票-障害指数（以下「HAQ-DI」）のベースラインからの変化量が-0.22 以下の被験者の割合，9）HAQ-DI のベースラインからの変化量が-0.3 以下の被験者の割合，10）ACR / EULAR の Boolean 寛解を達成した被験者の割合，及び 11）副腎皮質ステロイドを併用しなかった被験者の割合（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）。

投与 4 週時，14 週時及び 48 週時のみの追加の有効性解析には次の評価項目が含まれた。1）健康評価 QOL スコアのベースラインからの変化量，及び 2）Short Form 36 項目健康調査票のベースラインからの変化量。

薬物動態：

薬物動態データは第 1 ピリオドのみ収集した。

安全性：

試験期間を通して，有害事象，身体検査，臨床検査，心電図及びバイタルサインのデータを評価した。

統計手法：

有効性：

2 値変数について，反応率に対して正規近似に基づく点推定値及び 95%信頼区間を投与順別に示した。連続変数について，平均値及び 95%信頼区間を投与順別に示した。欠測値の補完は行わなかった。すべての有効性解析は as observed 解析に基づいた。

安全性：

安全性は実際に受けた投与に基づいて解析した。有害事象，身体検査，臨床検査，心電図及びバイタルサインにより安全性を評価した。曝露期間で調整した有害事象の発現率（100 人年あたりの発現件数）の集計表及び有害事象が発現した被験者の一覧を，ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）の器官別大分類（以下「SOC」）及び基本語（以下「PT」）別，重症度別，及び治験責任（担当）医師が評価した治験薬との因果関係別に示した。

バイタルサイン及び臨床検査値のベースラインからの変化量を評価した。臨床検査値のベースラインから評価時点までの推移を一覧に示した。欠測値の補完は行わなかった。

要約 / 結論：

有効性の結果：

有効性は，投与 48 週時までに得られたデータに基づき結論付けた。ただし，本報告書のデータカットオフ前に

被験者 4 名の投与 48 週時来院のデータが得られなかった。本試験の盲検下長期継続投与期間の投与 48 週時までに，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対して，症状及び徴候の治療並びに身体的機能の改善において，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）投与による効果の持続が認められた。全体的に，すべての投与順の大部分の有効性評価項目で，投与 14～48 週時に改善の持続が認められた。MTX 継続→ ウパダシチニブ群（グループ 3 及び 4）では，切替え後の最初の来院時に症状・徴候，疾患活動性及び身体的機能の速やかな改善が認められた。MTX 継続→ ウパダシチニブ 15 mg 群（グループ 4）の投与 48 週時の有効性は，ウパダシチニブ 15 mg 群（グループ 2）の投与 48 週時の有効性と同程度であった。多くの有効性評価項目，特に厳しい有効性評価項目（ACR50 / 70 反応率，DAS28［CRP］/ DAS28［ESR］に基づく LDA を達成した被験者の割合，及び DAS28［CRP］/ DAS28［ESR］/ SDAI / CDAI に基づく CR を達成した被験者の割合）で，ウパダシチニブ 15 mg 群と比較して 30 mg 群（グループ 1）で，投与 48 週時に数値的に高い有効性が示された。一方で，MTX 継続→ ウパダシチニブ 15 mg 群又は 30 mg 群（グループ 3 又は 4）では，特に厳しい有効性評価項目で用量間の明らかな差は認められず，投与 48 週時の有効性はほぼ同程度であった。

安全性の結果：

本報告書のデータカットオフ（この時点ですべての被験者が盲検下長期継続投与期間の投与 48 週時来院を終了していることが予想された）までの安全性データに基づき，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，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を含む）の発現率によって評価した結果，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）の忍容性はおおむね良好であった。

本報告書のデータカットオフまでに死亡が 4 件報告された（ウパダシチニブ 15 mg 群［安全性評価ではグループ 2 及び 4］で 3 件［動脈瘤破裂による出血性卒中，うっ血性心筋症及び心突然死が各 1 件］及びウパダシチニブ 30 mg 群［グループ 1 及び 3］で 1 件［心筋梗塞］）。死亡に至った事象は，いずれも治験責任（担当）医師により治験薬と「関連なし」と評価され，外部の心血管事象判定委員会により心血管事象による死亡と判定された。ウパダシチニブ群で多く認められた有害事象（いずれかの用量群で発現率が 5 件/100 人年以上）は，尿路感染，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，上気道感染，鼻咽頭炎，関節リウマチ，帯状疱疹，ALT 増加及び気管支炎であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率（ウパダシチニブ 15 mg 群 8.9 件/100 人年，30 mg 群 10.1 件/100 人年）及び重篤な有害事象の発現率（ウパダシチニブ 15 mg 群 19.6 件/100 人年，30 mg 群 17.8 件/100 人年）は，ウパダシチニブ 15 mg 群と 30 mg 群で同程度であった。

特に注目すべき有害事象については，日和見感染，肝障害，好中球減少症，リンパ球減少症，帯状疱疹及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加の発現率はウパダシチニブ 15 mg 群と比較して 30 mg 群で高かった。

重篤な感染症の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群で 5.1 件/100 人年及び 30 mg 群で 4.4 件/100 人年であった。帯状疱疹の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群で 3.3 件/100 人年及び 30 mg 群で 7.7 件/100 人年であった。報告された日和見感染は，口腔カンジダ症（ウパダシチニブ 15 mg 群 1 名，30 mg 群 2 名），食道カンジダ症（ウパダシチニブ 15 mg 群 1 名，30 mg 群 1 名），無症候性サイトメガロウイルス検査陽性（ウパダシチニブ 30 mg 群 1 名に 2 件）及び中咽頭カンジダ症（ウパダシチニブ 30 mg 群 1 名）であった。

悪性腫瘍は，乳癌 5 件（ウパダシチニブ 15 mg 群 3 名［それぞれ治験薬初回投与 11 日目，投与 285 日目及び投与 411 日目に発現］，ウパダシチニブ 30 mg 群 2 名［それぞれ投与 254 日目及び投与 465 日目に発現］），結腸直腸癌 2 件（ウパダシチニブ 15 mg 群 1 名［投与 477 日目に発現］，ウパダシチニブ 30 mg 群 1 名［投与 136 日目に発現］），非ホジキンリンパ腫（ウパダシチニブ 15 mg 群 1 名［投与 98 日目に発現］），悪性黒色腫（ウパダシチニブ 30 mg 群 1 名［投与 275 日目に発現］）及び皮膚有棘細胞癌（ウパダシチニブ 30 mg 群 1 名［投与 336 日目に発現］）であった。これらの悪性腫瘍のうち 5 件が治験責任（担当）医師により治験薬と「関連あり」と評価された。

主要な心血管事象（以下「MACE」）と判定された事象として，心血管事象による死亡（ウパダシチニブ 15 mg 群 3 名，30 mg 群 1 名），非致死性心筋梗塞（ウパダシチニブ 30 mg 群 2 名）及び非致死性脳卒中（ウパダシチニブ 30 mg 群 2 名）が報告された。静脈血栓塞栓症と判定された事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群で 1.2 件/100 人年（深部静脈血栓症 2 名，肺塞栓症 2 名）であり，ウパダシチニブ 30 mg 群では発現は認められなかった。非致死性脳卒中 1 件及び深部静脈血栓症 1 件を除き，MACE 及び静脈血栓塞栓症と判定された事象はすべて，治験責任（担当）医師により治験薬と「関連なし」と評価された。これらの事象が認められた被験者は，いずれも潜在的心血管リスク因子を有していた。

肝障害は大部分が肝酵素上昇であり，重症度は軽度から中等度であった。Hy's law の基準に該当した被験者はいなかった。好中球減少症及びリンパ球減少症により治験薬の投与を中止した被験者はおらず，また血中クレアチンホスホキナーゼ増加によりウパダシチニブ 30 mg 群 1 名が治験薬の投与を中止した。

ベースライン時及びすべての来院時において，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg 群の主な血液学的検査パラメータ（ヘモグロビン，ヘマトクリット，リンパ球数，好中球数及び血小板数）の平均値はおおむね基準値範囲内であった。しかし，グレード 3 のヘモグロビン，好中球数又はリンパ球数の減少が認められた被験者はウパダシチニブ 15 mg 群と比較して 30 mg 群で多かった。ウパダシチニブ 30 mg 群 1 名に，最終投与から 30 日後にグレード 4 の好中球数減少が認められたが，この発現の前後に感染症の報告はなかった。ウパダシチニブ 15 mg 群 1 名及び 30 mg 群 3 名にグレード 4 のリンパ球数減少が認められた。このうち 2 名では，リンパ球減少症の発現の前後に感染症の報告があり，1 名（ウパダシチニブ 30 mg 群）は帯状疱疹（グレード 4 のリンパ球数減少発現の 3 日前に発現），もう 1 名（ウパダシチニブ 15 mg 群）は鼻炎及び急性中耳炎（いずれもグレード 4 のリンパ球数減少発現の 5 日前に回復）であった。

グレード 3 又はグレード 4 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者は，ウパダシチニブ 15 mg 群と比較して 30 mg 群で多かった。横紋筋融解症が認められた被験者又はグレード 3 若しくはグレード 4 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加により治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。グレード 3 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加 2 件（ウパダシチニブ 15 mg 群 1 名にグレード 3 の増加の約 2 ヵ月後に原因不明の筋肉痛が報告された。また，ウパダシチニブ 30 mg 群 1 名にグレード 3 の増加と関連する激しい運動による筋肉痛が報告された）を除き，すべてのグレード 3 又はグレード 4 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加は無症候性であった。グレード 3 の ALT 増加が認められた被験者は，ウパダシチニブ 15 mg 群と比較して 30 mg 群で多かった。グレード 3 の AST 増加が認められた被験者は，ウパダシチニブ 15 mg 群と 30 mg 群で同程度であった。ウパダシチニブ 30 mg 群 1 名にグレード 4 の ALT 及び AST 増加が認められた。グレード 3 又はグレード 4 の血清クレアチニン増加が認められた被験者はいなかった。グループ 1 及び 2 では，投与 14 週時以降に，臨床的に意味のある低比重リポ蛋白コレステロール，高比重リポ蛋白コレステロール，総コレステロール及びトリグリセリドのベースラインからの増加は認められなかった。

投与 48 週時までのバイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，呼吸数，体温）のベースラインからの平均変化量は，臨床的に意味のあるものではないと判断された。

結論：

本試験（M15-555 試験）の第 2 ピリオドの投与 48 週時まででは，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対して，症状及び徴候の治療並びに身体的機能の改善において，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）の投与による効果の持続が認められた。本試験の投与 48 週時までの有効性及び安全性の結果に基づき，検討した用量のウパダシチニブのベネフィット・リスクのプロファイルは良好と考えられた。

表 1. 長期投与時の有害事象の 100 人年あたりの発現率：MedDRA のプライマリー器官別大分類及び基本語別（安全性解析対象集団）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=336.0) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=337.1) EVENTS (E/100PYS)
ANY ADVERSE EVENT	854 (254.2)	1076 (319.2)
血液およびリンパ系障害		
貧血	10 (3.0)	12 (3.6)
大球性貧血	0	1 (0.3)
赤血球減少症	0	1 (0.3)
内出血発生の増加傾向	0	0
鉄欠乏性貧血	2 (0.6)	0
白血球増加症	1 (0.3)	0
白血球減少症	4 (1.2)	13 (3.9)
リンパ節炎	0	2 (0.6)
リンパ球減少症	2 (0.6)	8 (2.4)
大赤血球症	0	1 (0.3)
好中球減少症	4 (1.2)	12 (3.6)
正色素性正球性貧血	0	1 (0.3)
赤血球増加症	0	0
脾臓障害	0	1 (0.3)
血小板減少症	2 (0.6)	1 (0.3)
血小板増加症	2 (0.6)	0
TOTAL EVENTS	27 (8.0)	53 (15.7)
心臓障害		
急性心筋梗塞	0	1 (0.3)
狭心症	0	1 (0.3)
冠動脈硬化症	0	1 (0.3)
心房細動	3 (0.9)	2 (0.6)
心房粗動	1 (0.3)	0
右脚ブロック	1 (0.3)	0
心不全	0	2 (0.6)
うっ血性心不全	2 (0.6)	1 (0.3)
心拡大	0	1 (0.3)
うっ血性心筋症	1 (0.3)	0
冠動脈疾患	1 (0.3)	0
心筋梗塞	0	3 (0.9)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=336.0) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=337.1) EVENTS (E/100PYS)
動悸	1 (0.3)	2 (0.6)
洞性徐脈	0	1 (0.3)
洞性頻脈	3 (0.9)	0
頻脈	1 (0.3)	0
心室性期外収縮	2 (0.6)	0
TOTAL EVENTS	16 (4.8)	15 (4.4)
先天性、家族性および遺伝性障害		
陰嚢水瘤	0	1 (0.3)
2a 型高脂血症	2 (0.6)	0
TOTAL EVENTS	2 (0.6)	1 (0.3)
耳および迷路障害		
耳痛	0	1 (0.3)
混合性難聴	1 (0.3)	0
耳硬化症	1 (0.3)	0
回転性めまい	2 (0.6)	0
頭位性回転性めまい	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	5 (1.5)	1 (0.3)
内分泌障害		
甲状腺腫	1 (0.3)	0
甲状腺機能亢進症	0	1 (0.3)
甲状腺機能低下症	0	1 (0.3)
甲状腺腫瘤	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	2 (0.6)	2 (0.6)
眼障害		
眼瞼炎	0	1 (0.3)
白内障	4 (1.2)	1 (0.3)
結膜出血	0	1 (0.3)
アレルギー性結膜炎	1 (0.3)	0
眼乾燥	1 (0.3)	0
眼脂	0	1 (0.3)
眼の障害	0	1 (0.3)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=336.0) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=337.1) EVENTS (E/100PYS)
緑内障	1 (0.3)	0
角膜炎	4 (1.2)	0
角膜症	1 (0.3)	0
黄斑円孔	0	1 (0.3)
全眼球炎	1 (0.3)	0
網膜剥離	0	1 (0.3)
視力障害	0	1 (0.3)
眼球乾燥症	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	14 (4.2)	8 (2.4)
胃腸障害		
腹部不快感	1 (0.3)	1 (0.3)
腹部ヘルニア	1 (0.3)	1 (0.3)
腹痛	2 (0.6)	6 (1.8)
下腹部痛	1 (0.3)	0
上腹部痛	4 (1.2)	3 (0.9)
腹部圧痛	1 (0.3)	0
酸消化性障害	0	1 (0.3)
慢性胃炎	0	1 (0.3)
便秘	7 (2.1)	9 (2.7)
齲歯	1 (0.3)	5 (1.5)
下痢	4 (1.2)	11 (3.3)
憩室	1 (0.3)	0
腸憩室	0	0
口内乾燥	2 (0.6)	0
十二指腸潰瘍	0	0
十二指腸炎	0	0
十二指腸胃逆流	2 (0.6)	0
消化不良	1 (0.3)	4 (1.2)
嚥下障害	0	1 (0.3)
小腸炎	1 (0.3)	1 (0.3)
心窩部不快感	0	1 (0.3)
変色便	0	1 (0.3)
軟便	0	1 (0.3)
鼓腸	0	2 (0.6)
食中毒	0	1 (0.3)
胃ポリープ	0	1 (0.3)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=336.0) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=337.1) EVENTS (E/100PYS)
胃潰瘍	2 (0.6)	0
胃炎	1 (0.3)	6 (1.8)
びらん性胃炎	2 (0.6)	2 (0.6)
出血性胃炎	0	1 (0.3)
胃十二指腸炎	1 (0.3)	0
胃腸障害	0	1 (0.3)
消化管びらん	0	0
異所性胃食道	0	1 (0.3)
胃食道逆流性疾患	7 (2.1)	4 (1.2)
歯肉痛	0	1 (0.3)
歯肉潰瘍	1 (0.3)	0
痔核	2 (0.6)	2 (0.6)
麻痺性イレウス	0	1 (0.3)
胃排出不全	1 (0.3)	0
腸閉塞	1 (0.3)	0
腸管穿孔	0	1 (0.3)
過敏性腸症候群	0	1 (0.3)
大腸ポリープ	1 (0.3)	0
口唇潰瘍	0	2 (0.6)
口腔内潰瘍形成	0	1 (0.3)
悪心	9 (2.7)	7 (2.1)
食道炎	2 (0.6)	0
口腔内痛	0	1 (0.3)
耳下腺腫大	0	1 (0.3)
逆流性胃炎	0	1 (0.3)
歯の知覚過敏	0	1 (0.3)
口内炎	2 (0.6)	6 (1.8)
歯の障害	0	1 (0.3)
埋伏歯	0	1 (0.3)
歯痛	1 (0.3)	1 (0.3)
嘔吐	1 (0.3)	2 (0.6)
TOTAL EVENTS	63 (18.8)	97 (28.8)
一般・全身障害および投与部位の状態		
医薬品副作用	0	0
無力症	0	0
胸部不快感	0	0

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=336.0) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=337.1) EVENTS (E/100PYS)
胸痛	3 (0.9)	1 (0.3)
悪寒	1 (0.3)	0
薬物不耐性	0	1 (0.3)
顔面浮腫	0	2 (0.6)
疲労	6 (1.8)	1 (0.3)
治癒不良	1 (0.3)	0
嵌頓ヘルニア	1 (0.3)	0
インフルエンザ様疾患	9 (2.7)	10 (3.0)
局所腫脹	1 (0.3)	1 (0.3)
非心臓性胸痛	1 (0.3)	1 (0.3)
浮腫	1 (0.3)	1 (0.3)
末梢性浮腫	2 (0.6)	4 (1.2)
疼痛	2 (0.6)	0
末梢腫脹	0	2 (0.6)
発熱	8 (2.4)	7 (2.1)
心突然死	1 (0.3)	0
評価不能の事象	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	37 (11.0)	32 (9.5)
肝胆道系障害		
急性胆嚢炎	0	0
胆石症	1 (0.3)	4 (1.2)
胆汁うっ滞	0	1 (0.3)
肝嚢胞	1 (0.3)	0
脂肪肝	0	3 (0.9)
肝腫大	0	1 (0.3)
高トランスアミナーゼ血症	0	2 (0.6)
TOTAL EVENTS	2 (0.6)	11 (3.3)
免疫系障害		
季節性アレルギー	4 (1.2)	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	4 (1.2)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症		
膿瘍	1 (0.3)	0
四肢膿瘍	1 (0.3)	0

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=336.0) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=337.1) EVENTS (E/100PYS)
急性副鼻腔炎	0	2 (0.6)
アデノウイルス結膜炎	1 (0.3)	0
歯槽骨炎	1 (0.3)	0
口角口唇炎	1 (0.3)	1 (0.3)
穿孔性虫垂炎	1 (0.3)	0
細菌性膣症	1 (0.3)	1 (0.3)
バルトリン腺膿瘍	2 (0.6)	0
体部白癬	0	1 (0.3)
細気管支炎	1 (0.3)	0
気管支炎	29 (8.6)	20 (5.9)
細菌性気管支炎	1 (0.3)	1 (0.3)
ウイルス性気管支炎	0	1 (0.3)
カンジダ感染	0	2 (0.6)
蜂巣炎	4 (1.2)	8 (2.4)
慢性副鼻腔炎	1 (0.3)	0
結膜炎	3 (0.9)	0
ウイルス性結膜炎	1 (0.3)	0
膀胱炎	4 (1.2)	5 (1.5)
涙嚢炎	1 (0.3)	0
爪の皮膚糸状菌症	0	1 (0.3)
耳感染	1 (0.3)	3 (0.9)
蓄膿	1 (0.3)	0
細菌性腸炎	1 (0.3)	0
眼感染	0	2 (0.6)
細菌性眼感染	0	0
毛包炎	0	4 (1.2)
真菌感染	0	2 (0.6)
真菌性食道炎	0	0
皮膚真菌感染	1 (0.3)	1 (0.3)
せつ	0	3 (0.9)
胃腸炎	5 (1.5)	11 (3.3)
細菌性胃腸炎	0	1 (0.3)
ウイルス性胃腸炎	3 (0.9)	4 (1.2)
陰部ヘルペス	1 (0.3)	1 (0.3)
陰部単純ヘルペス	0	1 (0.3)
歯肉膿瘍	0	1 (0.3)
歯肉炎	0	1 (0.3)
ヘリコバクター感染	1 (0.3)	1 (0.3)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=336.0) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=337.1) EVENTS (E/100PYS)
単純ヘルペス	6 (1.8)	3 (0.9)
帯状疱疹	10 (3.0)	21 (6.2)
麦粒腫	3 (0.9)	1 (0.3)
感染性嚢腫	0	0
感染性皮膚潰瘍	1 (0.3)	0
インフルエンザ	8 (2.4)	13 (3.9)
喉頭炎	1 (0.3)	1 (0.3)
潜伏結核	8 (2.4)	7 (2.1)
下気道感染	0	0
ライム病	2 (0.6)	0
乳腺炎	0	2 (0.6)
爪感染	0	1 (0.3)
鼻咽頭炎	35 (10.4)	31 (9.2)
食道カンジダ症	1 (0.3)	1 (0.3)
爪真菌症	2 (0.6)	3 (0.9)
眼帯状疱疹	1 (0.3)	0
口腔カンジダ症	1 (0.3)	2 (0.6)
口腔ヘルペス	4 (1.2)	8 (2.4)
中咽頭カンジダ症	0	1 (0.3)
骨髄炎	0	1 (0.3)
外耳炎	0	1 (0.3)
中耳炎	2 (0.6)	3 (0.9)
急性中耳炎	1 (0.3)	0
爪囲炎	1 (0.3)	4 (1.2)
歯周炎	1 (0.3)	2 (0.6)
咽頭炎	5 (1.5)	5 (1.5)
細菌性咽頭炎	2 (0.6)	0
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.3)	2 (0.6)
咽頭扁桃炎	0	1 (0.3)
肺炎	13 (3.9)	3 (0.9)
前立腺感染	0	1 (0.3)
歯髄炎	0	1 (0.3)
腎盂腎炎	0	1 (0.3)
気道感染	0	2 (0.6)
ウイルス性気道感染	3 (0.9)	5 (1.5)
鼻炎	4 (1.2)	1 (0.3)
ライノウイルス感染	0	1 (0.3)
敗血症	1 (0.3)	1 (0.3)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=336.0) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=337.1) EVENTS (E/100PYS)
敗血症症候群	0	1 (0.3)
副鼻腔炎	8 (2.4)	9 (2.7)
皮膚細菌感染	0	0
皮膚カンジダ	0	1 (0.3)
皮膚感染	1 (0.3)	1 (0.3)
ブドウ球菌感染	0	1 (0.3)
股部白癬	1 (0.3)	0
白癬感染	1 (0.3)	0
癜風	1 (0.3)	0
扁桃炎	1 (0.3)	0
歯膿瘍	2 (0.6)	6 (1.8)
歯感染	2 (0.6)	3 (0.9)
気管炎	1 (0.3)	0
上気道感染	36 (10.7)	42 (12.5)
尿路感染	26 (7.7)	53 (15.7)
尿路性敗血症	0	0
腟感染	1 (0.3)	0
ウイルス感染	4 (1.2)	3 (0.9)
ウイルス性上気道感染	1 (0.3)	1 (0.3)
外陰部腟カンジダ症	0	2 (0.6)
外陰腟真菌感染	2 (0.6)	4 (1.2)
創傷感染	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	274 (81.5)	336 (99.7)
傷害、中毒および処置合併症		
術後貧血	1 (0.3)	0
動物咬傷	1 (0.3)	2 (0.6)
足関節部骨折	1 (0.3)	1 (0.3)
節足動物咬傷	2 (0.6)	3 (0.9)
胸部損傷	1 (0.3)	0
鎖骨骨折	0	1 (0.3)
挫傷	4 (1.2)	4 (1.2)
角膜擦過傷	0	1 (0.3)
顔面骨骨折	0	1 (0.3)
転倒	3 (0.9)	5 (1.5)
大腿骨骨折	1 (0.3)	0
腓骨骨折	1 (0.3)	0

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=336.0) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=337.1) EVENTS (E/100PYS)
足骨折	2 (0.6)	1 (0.3)
股関節部骨折	1 (0.3)	0
上腕骨骨折	0	4 (1.2)
損傷	0	2 (0.6)
関節脱臼	0	1 (0.3)
関節損傷	1 (0.3)	1 (0.3)
裂傷	1 (0.3)	3 (0.9)
靭帯捻挫	3 (0.9)	2 (0.6)
四肢損傷	2 (0.6)	0
下肢骨折	1 (0.3)	0
肉離れ	1 (0.3)	0
過量投与	1 (0.3)	0
膝蓋骨骨折	1 (0.3)	0
眼窩周囲血腫	0	1 (0.3)
人工関節周囲骨折	0	1 (0.3)
外傷性気胸	1 (0.3)	0
処置後合併症	1 (0.3)	0
処置後炎症	0	1 (0.3)
外傷後疼痛	2 (0.6)	3 (0.9)
処置による疼痛	1 (0.3)	0
恥骨骨折	0	1 (0.3)
橈骨骨折	0	1 (0.3)
肋骨骨折	3 (0.9)	3 (0.9)
交通事故	2 (0.6)	0
皮膚擦過傷	1 (0.3)	1 (0.3)
軟部組織損傷	0	1 (0.3)
脊椎圧迫骨折	3 (0.9)	2 (0.6)
ストレス骨折	1 (0.3)	4 (1.2)
サンバーン	0	0
滑膜断裂	0	1 (0.3)
腱断裂	0	1 (0.3)
熱傷	0	2 (0.6)
脛骨骨折	1 (0.3)	1 (0.3)
歯牙破折	3 (0.9)	0
各種物質毒性	1 (0.3)	1 (0.3)
外傷性骨折	0	1 (0.3)
上肢骨折	1 (0.3)	0
創傷	0	1 (0.3)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=336.0) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=337.1) EVENTS (E/100PYS)
手首関節骨折	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	50 (14.9)	60 (17.8)
臨床検査		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12 (3.6)	20 (5.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (2.1)	12 (3.6)
細菌検査	0	1 (0.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.3)	1 (0.3)
血中ビリルビン増加	1 (0.3)	0
血中コレステロール増加	1 (0.3)	1 (0.3)
血中コリンエステラーゼ増加	0	1 (0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	25 (7.4)	48 (14.2)
血中クレアチニン増加	2 (0.6)	2 (0.6)
血中ブドウ糖減少	0	1 (0.3)
血中ブドウ糖増加	1 (0.3)	0
血中乳酸増加	0	1 (0.3)
血中リン減少	1 (0.3)	0
血中カリウム増加	1 (0.3)	0
血圧上昇	1 (0.3)	4 (1.2)
血中トリグリセリド増加	4 (1.2)	3 (0.9)
血中尿素増加	2 (0.6)	0
血中尿酸増加	1 (0.3)	0
呼吸音異常	1 (0.3)	0
癌胎児性抗原増加	1 (0.3)	0
サイトメガロウイルス検査陽性	0	2 (0.6)
心電図 ST 部分下降	0	1 (0.3)
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0
握力低下	1 (0.3)	0
ヘマトクリット減少	0	1 (0.3)
ヘモグロビン減少	0	1 (0.3)
肝酵素上昇	4 (1.2)	2 (0.6)
B 型肝炎 DNA 測定陽性	1 (0.3)	0
肝機能検査値上昇	6 (1.8)	2 (0.6)
リンパ球数減少	0	3 (0.9)
好中球数減少	2 (0.6)	5 (1.5)
好中球数増加	1 (0.3)	0
血小板数増加	1 (0.3)	1 (0.3)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=336.0) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=337.1) EVENTS (E/100PYS)
尿中蛋白陽性	1 (0.3)	0
赤血球数減少	2 (0.6)	1 (0.3)
血沈亢進	1 (0.3)	1 (0.3)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.3)	1 (0.3)
体重増加	6 (1.8)	12 (3.6)
白血球数減少	0	2 (0.6)
尿中白血球	0	1 (0.3)
尿中白血球陽性	0	2 (0.6)
TOTAL EVENTS	89 (26.5)	133 (39.5)
代謝および栄養障害		
脱水	1 (0.3)	0
糖尿病	4 (1.2)	5 (1.5)
脂質異常症	4 (1.2)	3 (0.9)
体液貯留	2 (0.6)	0
耐糖能障害	1 (0.3)	0
高コレステロール血症	6 (1.8)	8 (2.4)
高血糖	3 (0.9)	2 (0.6)
高脂血症	5 (1.5)	2 (0.6)
高トリグリセリド血症	7 (2.1)	4 (1.2)
高尿酸血症	1 (0.3)	0
低カルシウム血症	1 (0.3)	0
低カリウム血症	3 (0.9)	2 (0.6)
低ナトリウム血症	1 (0.3)	0
空腹時血中ブドウ糖不良	1 (0.3)	1 (0.3)
インスリン抵抗性	0	1 (0.3)
代謝症候群	0	1 (0.3)
肥満	1 (0.3)	0
2 型糖尿病	2 (0.6)	2 (0.6)
ビタミン D 欠乏	3 (0.9)	2 (0.6)
TOTAL EVENTS	46 (13.7)	33 (9.8)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	6 (1.8)	12 (3.6)
関節炎	0	1 (0.3)
背部痛	4 (1.2)	5 (1.5)
滑液包炎	1 (0.3)	2 (0.6)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=336.0) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=337.1) EVENTS (E/100PYS)
肋軟骨炎	1 (0.3)	1 (0.3)
腱付着部症	0	1 (0.3)
外骨腫	1 (0.3)	1 (0.3)
線維筋痛	1 (0.3)	1 (0.3)
側腹部痛	0	1 (0.3)
椎間板変性症	1 (0.3)	0
椎間板障害	0	1 (0.3)
椎間板突出	0	2 (0.6)
関節滲出液	1 (0.3)	1 (0.3)
関節可動域低下	1 (0.3)	0
関節腫脹	1 (0.3)	2 (0.6)
腰部脊柱管狭窄症	0	1 (0.3)
筋痙縮	3 (0.9)	7 (2.1)
筋骨格系胸痛	3 (0.9)	3 (0.9)
筋骨格痛	1 (0.3)	2 (0.6)
筋骨格硬直	0	1 (0.3)
筋肉痛	2 (0.6)	2 (0.6)
頚部痛	1 (0.3)	0
骨炎	1 (0.3)	0
変形性関節症	5 (1.5)	4 (1.2)
骨端症	1 (0.3)	0
骨減少症	1 (0.3)	0
骨粗鬆症	4 (1.2)	1 (0.3)
四肢痛	2 (0.6)	0
顎痛	0	1 (0.3)
関節周囲炎	1 (0.3)	1 (0.3)
足底筋膜炎	1 (0.3)	1 (0.3)
関節リウマチ	23 (6.8)	24 (7.1)
リウマトイド結節	0	0
肩回旋筋腱板症候群	0	2 (0.6)
脊柱管狭窄症	1 (0.3)	1 (0.3)
変形性脊椎症	1 (0.3)	2 (0.6)
脊椎痛	3 (0.9)	1 (0.3)
脊椎すべり症	1 (0.3)	2 (0.6)
滑液嚢腫	1 (0.3)	2 (0.6)
滑膜炎	0	2 (0.6)
腱炎	1 (0.3)	1 (0.3)
狭窄性腱鞘炎	1 (0.3)	0

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=336.0) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=337.1) EVENTS (E/100PYS)
TOTAL EVENTS	76 (22.6)	92 (27.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		
結腸腺癌	0	1 (0.3)
良性腺腫	1 (0.3)	0
基底細胞癌	0	0
腎臓の良性新生物	1 (0.3)	0
乳癌	1 (0.3)	1 (0.3)
浸潤性乳管癌	2 (0.6)	1 (0.3)
脂肪腫	2 (0.6)	0
悪性黒色腫	0	1 (0.3)
良性髄膜腫	1 (0.3)	0
非ホジキンリンパ腫	1 (0.3)	0
直腸腺癌	1 (0.3)	0
皮膚有棘細胞癌	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	10 (3.0)	5 (1.5)
神経系障害		
健忘	1 (0.3)	0
手根管症候群	1 (0.3)	1 (0.3)
脳血管発作	0	1 (0.3)
糖尿病性ニューロパチー	1 (0.3)	1 (0.3)
浮動性めまい	5 (1.5)	3 (0.9)
脳症	0	2 (0.6)
出血性卒中	1 (0.3)	0
頭痛	7 (2.1)	9 (2.7)
知覚過敏	0	1 (0.3)
感覚鈍麻	2 (0.6)	2 (0.6)
ICU 関連筋力低下	0	1 (0.3)
頭蓋内動脈瘤	1 (0.3)	1 (0.3)
虚血性脳卒中	0	1 (0.3)
腰仙部神経根障害	0	1 (0.3)
片頭痛	1 (0.3)	3 (0.9)
神経痛	1 (0.3)	1 (0.3)
末梢性ニューロパチー	1 (0.3)	0
錯感覚	0	1 (0.3)
不全対麻痺	0	1 (0.3)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=336.0) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=337.1) EVENTS (E/100PYS)
ヘルペス後神経痛	0	5 (1.5)
下肢静止不能症候群	0	1 (0.3)
坐骨神経痛	5 (1.5)	5 (1.5)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (0.3)
一過性全健忘	1 (0.3)	0
振戦	0	1 (0.3)
声帯不全麻痺	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	29 (8.6)	43 (12.8)
妊娠、産褥および周産期の状態		
自然流産	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	1 (0.3)	0
製品の問題		
医療機器位置異常	0	1 (0.3)
医療機器の問題	1 (0.3)	0
医療機器のゆるみ	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	2 (0.6)	1 (0.3)
精神障害		
感情不安定	0	1 (0.3)
不安	5 (1.5)	3 (0.9)
不安障害	1 (0.3)	0
双極性障害	0	0
双極 1 型障害	0	1 (0.3)
錯乱状態	0	1 (0.3)
抑うつ気分	1 (0.3)	0
うつ病	4 (1.2)	4 (1.2)
不眠症	4 (1.2)	1 (0.3)
易刺激性	0	1 (0.3)
精神状態変化	0	1 (0.3)
睡眠障害	1 (0.3)	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	16 (4.8)	14 (4.2)
腎および尿路障害		

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=336.0) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=337.1) EVENTS (E/100PYS)
急性腎障害	0	3 (0.9)
ビリルビン尿	0	0
排尿困難	1 (0.3)	2 (0.6)
糖尿	0	1 (0.3)
血尿	0	1 (0.3)
水尿管症	0	1 (0.3)
緊張性膀胱	1 (0.3)	0
腎結石症	0	2 (0.6)
神経因性膀胱	0	1 (0.3)
夜間頻尿	0	1 (0.3)
頻尿	0	1 (0.3)
腎嚢胞	0	2 (0.6)
腎機能障害	1 (0.3)	0
尿失禁	1 (0.3)	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	4 (1.2)	16 (4.7)
生殖系および乳房障害		
子宮付属器腫瘤	1 (0.3)	0
亀頭包皮炎	0	1 (0.3)
良性前立腺肥大症	1 (0.3)	1 (0.3)
乳房嚢胞	0	0
乳房障害	1 (0.3)	0
子宮頚部上皮異形成	1 (0.3)	0
月経困難症	0	1 (0.3)
勃起不全	1 (0.3)	0
月経過多	0	1 (0.3)
月経障害	0	1 (0.3)
希発月経	0	2 (0.6)
器質性勃起機能不全	1 (0.3)	0
卵巣嚢胞	3 (0.9)	1 (0.3)
頻発月経	0	2 (0.6)
閉経後出血	1 (0.3)	0
子宮頚部萎縮	1 (0.3)	0
腟分泌物	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	11 (3.3)	11 (3.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=336.0) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=337.1) EVENTS (E/100PYS)
喘息	1 (0.3)	2 (0.6)
無気肺	0	2 (0.6)
カタル	0	1 (0.3)
慢性閉塞性肺疾患	2 (0.6)	3 (0.9)
咳嗽	7 (2.1)	9 (2.7)
呼吸困難	1 (0.3)	2 (0.6)
労作性呼吸困難	1 (0.3)	0
鼻出血	2 (0.6)	1 (0.3)
喀血	1 (0.3)	0
胸水症	1 (0.3)	0
鼻閉	0	1 (0.3)
鼻嚢胞	1 (0.3)	0
口腔咽頭痛	0	3 (0.9)
肺うっ血	1 (0.3)	1 (0.3)
肺塞栓症	2 (0.6)	0
肺腫瘤	0	1 (0.3)
気道うっ血	0	1 (0.3)
アレルギー性鼻炎	1 (0.3)	1 (0.3)
鼻漏	0	0
副鼻腔うっ血	0	1 (0.3)
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.3)	1 (0.3)
咽喉刺激感	1 (0.3)	0
上気道の炎症	0	1 (0.3)
上気道咳症候群	0	0
喘鳴	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	23 (6.8)	32 (9.5)
皮膚および皮下組織障害		
ざ瘡	2 (0.6)	5 (1.5)
脱毛症	1 (0.3)	1 (0.3)
水疱	0	1 (0.3)
褥瘡性潰瘍	0	1 (0.3)
皮膚炎	1 (0.3)	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.3)	0
アレルギー性皮膚炎	0	2 (0.6)
アトピー性皮膚炎	0	1 (0.3)
接触皮膚炎	2 (0.6)	2 (0.6)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=336.0) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=337.1) EVENTS (E/100PYS)
糖尿病性足病変	0	1 (0.3)
薬疹	1 (0.3)	1 (0.3)
皮膚乾燥	1 (0.3)	0
湿疹	1 (0.3)	4 (1.2)
貨幣状湿疹	1 (0.3)	0
紅斑	0	3 (0.9)
手皮膚炎	0	1 (0.3)
汗腺炎	1 (0.3)	0
多汗症	0	0
過角化	0	1 (0.3)
嵌入爪	1 (0.3)	0
網状皮斑	1 (0.3)	0
斑	0	1 (0.3)
爪の障害	1 (0.3)	0
寝汗	1 (0.3)	0
脂肪織炎	1 (0.3)	0
点状出血	0	1 (0.3)
痒疹	0	1 (0.3)
そう痒症	1 (0.3)	3 (0.9)
全身性そう痒症	0	0
発疹	7 (2.1)	13 (3.9)
全身性皮疹	0	2 (0.6)
丘疹性皮疹	0	2 (0.6)
そう痒性皮疹	1 (0.3)	0
酒さ	0	2 (0.6)
脂漏	2 (0.6)	0
皮膚障害	0	1 (0.3)
皮膚剥脱	0	0
皮膚病変	2 (0.6)	1 (0.3)
皮膚潰瘍	0	2 (0.6)
蕁麻疹	0	2 (0.6)
TOTAL EVENTS	30 (8.9)	55 (16.3)
外科および内科処置		
人工流産	0	0
TOTAL EVENTS	0	0

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=336.0) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=337.1) EVENTS (E/100PYS)
血管障害		
動脈硬化症	0	1 (0.3)
深部静脈血栓症	3 (0.9)	0
血腫	0	2 (0.6)
高血圧	15 (4.5)	10 (3.0)
高血圧クリーゼ	1 (0.3)	1 (0.3)
低血圧	0	1 (0.3)
間欠性跛行	0	1 (0.3)
虚血	0	1 (0.3)
不安定高血圧	1 (0.3)	0
末梢動脈瘤	0	1 (0.3)
末梢動脈血栓症	0	1 (0.3)
末梢静脈疾患	1 (0.3)	2 (0.6)
表在性血栓性静脈炎	0	1 (0.3)
静脈瘤性静脈炎	0	2 (0.6)
---	---	---
TOTAL EVENTS	21 (6.3)	24 (7.1)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT(TEAE) IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG, AND NO MORE THAN 30 DAYS OF THE DRUG AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG. E/100PYS = EVENTS PER 100 PATIENT-YEARS.

Program Source Code: /huangyx3/SDA/ABT-494/RA/CSR/M15-555/P/W48/14.3/PCMS_RUN/14-3-1/m15555aepy_lt.sas

相互参照：M15-555 試験 CSR W48 Table 14.3__1.2.1_G

表 2. 長期投与時の治験薬と関連ありの有害事象の 100 人年あたりの発現率：MedDRA のプライマリー器官別大分類及び基本語別（安全性解析対象集団）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=336.0) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=337.1) EVENTS (E/100PYS)
ANY ADVERSE EVENT	288 (85.7)	418 (124.0)
血液およびリンパ系障害		
貧血	1 (0.3)	7 (2.1)
大球性貧血	0	1 (0.3)
赤血球減少症	0	1 (0.3)
鉄欠乏性貧血	1 (0.3)	0
白血球増加症	1 (0.3)	0
白血球減少症	4 (1.2)	11 (3.3)
リンパ節炎	0	1 (0.3)
リンパ球減少症	2 (0.6)	8 (2.4)
大赤血球症	0	1 (0.3)
好中球減少症	4 (1.2)	10 (3.0)
正色素性正球性貧血	0	1 (0.3)
脾臓障害	0	1 (0.3)
血小板減少症	2 (0.6)	1 (0.3)
血小板増加症	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	16 (4.8)	43 (12.8)
心臓障害		
心房細動	0	2 (0.6)
右脚ブロック	1 (0.3)	0
心不全	0	1 (0.3)
動悸	1 (0.3)	1 (0.3)
洞性頻脈	2 (0.6)	0
TOTAL EVENTS	4 (1.2)	4 (1.2)
耳および迷路障害		
耳痛	0	1 (0.3)
回転性めまい	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	1 (0.3)	1 (0.3)
眼障害		

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=336.0) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=337.1) EVENTS (E/100PYS)
眼脂	0	1 (0.3)
角膜炎	2 (0.6)	0
TOTAL EVENTS	2 (0.6)	1 (0.3)
胃腸障害		
腹部不快感	1 (0.3)	0
腹痛	1 (0.3)	1 (0.3)
下腹部痛	1 (0.3)	0
上腹部痛	1 (0.3)	0
腹部圧痛	1 (0.3)	0
慢性胃炎	0	0
便秘	3 (0.9)	3 (0.9)
下痢	1 (0.3)	4 (1.2)
憩室	0	0
口内乾燥	1 (0.3)	0
十二指腸潰瘍	0	0
十二指腸炎	0	0
十二指腸胃逆流	1 (0.3)	0
消化不良	1 (0.3)	1 (0.3)
変色便	0	1 (0.3)
胃潰瘍	1 (0.3)	0
胃炎	1 (0.3)	1 (0.3)
びらん性胃炎	0	0
胃十二指腸炎	1 (0.3)	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.3)	0
歯肉痛	0	1 (0.3)
歯肉潰瘍	1 (0.3)	0
過敏性腸症候群	0	1 (0.3)
口唇潰瘍	0	2 (0.6)
悪心	7 (2.1)	1 (0.3)
逆流性胃炎	0	1 (0.3)
口内炎	1 (0.3)	3 (0.9)
嘔吐	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	25 (7.4)	21 (6.2)
一般・全身障害および投与部位の状態		
無力症	0	0

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=336.0) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=337.1) EVENTS (E/100PYS)
胸痛	2 (0.6)	0
悪寒	1 (0.3)	0
顔面浮腫	0	1 (0.3)
疲労	2 (0.6)	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.3)	5 (1.5)
局所腫脹	1 (0.3)	1 (0.3)
非心臓性胸痛	0	1 (0.3)
浮腫	0	1 (0.3)
末梢腫脹	0	1 (0.3)
発熱	2 (0.6)	0
TOTAL EVENTS	9 (2.7)	10 (3.0)
肝胆道系障害		
脂肪肝	0	1 (0.3)
肝腫大	0	1 (0.3)
高トランスアミナーゼ血症	0	2 (0.6)
TOTAL EVENTS	0	4 (1.2)
感染症および寄生虫症		
急性副鼻腔炎	0	2 (0.6)
歯槽骨炎	1 (0.3)	0
口角口唇炎	0	1 (0.3)
細菌性膣症	1 (0.3)	1 (0.3)
細気管支炎	1 (0.3)	0
気管支炎	13 (3.9)	7 (2.1)
細菌性気管支炎	1 (0.3)	0
ウイルス性気管支炎	0	1 (0.3)
カンジダ感染	0	1 (0.3)
蜂巣炎	2 (0.6)	7 (2.1)
ウイルス性結膜炎	1 (0.3)	0
膀胱炎	2 (0.6)	4 (1.2)
涙嚢炎	1 (0.3)	0
爪の皮膚糸状菌症	0	1 (0.3)
耳感染	0	0
蓄膿	1 (0.3)	0
細菌性腸炎	1 (0.3)	0
眼感染	0	2 (0.6)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=336.0) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=337.1) EVENTS (E/100PYS)
真菌性食道炎	0	0
皮膚真菌感染	0	1 (0.3)
胃腸炎	2 (0.6)	2 (0.6)
細菌性胃腸炎	0	1 (0.3)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.3)	0
陰部単純ヘルペス	0	1 (0.3)
歯肉膿瘍	0	1 (0.3)
歯肉炎	0	1 (0.3)
単純ヘルペス	6 (1.8)	3 (0.9)
帯状疱疹	7 (2.1)	17 (5.0)
感染性嚢腫	0	0
感染性皮膚潰瘍	1 (0.3)	0
インフルエンザ	6 (1.8)	9 (2.7)
潜伏結核	3 (0.9)	4 (1.2)
乳腺炎	0	1 (0.3)
鼻咽頭炎	12 (3.6)	13 (3.9)
食道カンジダ症	1 (0.3)	1 (0.3)
爪真菌症	2 (0.6)	1 (0.3)
眼帯状疱疹	1 (0.3)	0
口腔カンジダ症	1 (0.3)	0
口腔ヘルペス	1 (0.3)	3 (0.9)
中咽頭カンジダ症	0	1 (0.3)
骨髄炎	0	1 (0.3)
外耳炎	0	1 (0.3)
中耳炎	1 (0.3)	1 (0.3)
爪囲炎	1 (0.3)	0
咽頭炎	2 (0.6)	3 (0.9)
細菌性咽頭炎	1 (0.3)	0
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.3)	0
咽頭扁桃炎	0	1 (0.3)
肺炎	8 (2.4)	2 (0.6)
前立腺感染	0	1 (0.3)
ウイルス性気道感染	1 (0.3)	0
鼻炎	0	0
敗血症	0	1 (0.3)
敗血症症候群	0	1 (0.3)
副鼻腔炎	4 (1.2)	7 (2.1)
皮膚感染	0	1 (0.3)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=336.0) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=337.1) EVENTS (E/100PYS)
ブドウ球菌感染	0	1 (0.3)
癜風	1 (0.3)	0
扁桃炎	1 (0.3)	0
歯膿瘍	1 (0.3)	0
歯感染	0	1 (0.3)
上気道感染	8 (2.4)	20 (5.9)
尿路感染	16 (4.8)	29 (8.6)
尿路性敗血症	0	0
腟感染	1 (0.3)	0
ウイルス性上気道感染	1 (0.3)	0
外陰部腟カンジダ症	0	1 (0.3)
外陰腟真菌感染	1 (0.3)	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	118 (35.1)	160 (47.5)
傷害、中毒および処置合併症		
肋骨骨折	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	0	1 (0.3)
臨床検査		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (1.8)	12 (3.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.6)	7 (2.1)
細菌検査	0	1 (0.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.3)	0
血中ビリルビン増加	1 (0.3)	0
血中コレステロール増加	1 (0.3)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	15 (4.5)	33 (9.8)
血中クレアチニン増加	2 (0.6)	2 (0.6)
血中リン減少	1 (0.3)	0
血圧上昇	1 (0.3)	0
血中トリグリセリド増加	4 (1.2)	0
血中尿素増加	2 (0.6)	0
血中尿酸増加	1 (0.3)	0
癌胎児性抗原増加	1 (0.3)	0
サイトメガロウイルス検査陽性	0	2 (0.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0
ヘマトクリット減少	0	1 (0.3)
ヘモグロビン減少	0	1 (0.3)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=336.0) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=337.1) EVENTS (E/100PYS)
肝酵素上昇	1 (0.3)	1 (0.3)
B 型肝炎 DNA 測定陽性	1 (0.3)	0
肝機能検査値上昇	4 (1.2)	2 (0.6)
リンパ球数減少	0	2 (0.6)
好中球数減少	2 (0.6)	5 (1.5)
好中球数増加	1 (0.3)	0
血小板数増加	1 (0.3)	1 (0.3)
尿中蛋白陽性	1 (0.3)	0
赤血球数減少	2 (0.6)	1 (0.3)
血沈亢進	0	1 (0.3)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.3)	1 (0.3)
体重増加	3 (0.9)	7 (2.1)
白血球数減少	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	55 (16.4)	81 (24.0)
代謝および栄養障害		
糖尿病	1 (0.3)	2 (0.6)
脂質異常症	3 (0.9)	3 (0.9)
体液貯留	2 (0.6)	0
高コレステロール血症	2 (0.6)	4 (1.2)
高血糖	0	1 (0.3)
高脂血症	4 (1.2)	1 (0.3)
高トリグリセリド血症	5 (1.5)	3 (0.9)
高尿酸血症	1 (0.3)	0
低カルシウム血症	1 (0.3)	0
肥満	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	20 (6.0)	14 (4.2)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	0	1 (0.3)
滑液包炎	0	2 (0.6)
筋痙縮	0	2 (0.6)
筋骨格系胸痛	1 (0.3)	0
筋肉痛	0	1 (0.3)
変形性関節症	1 (0.3)	0
四肢痛	0	0
顎痛	0	1 (0.3)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=336.0) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=337.1) EVENTS (E/100PYS)
関節周囲炎	0	1 (0.3)
関節リウマチ	3 (0.9)	6 (1.8)
滑膜炎	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	5 (1.5)	15 (4.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		
腎臓の良性新生物	1 (0.3)	0
乳癌	0	1 (0.3)
浸潤性乳管癌	1 (0.3)	0
悪性黒色腫	0	1 (0.3)
非ホジキンリンパ腫	1 (0.3)	0
直腸腺癌	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	4 (1.2)	2 (0.6)
神経系障害		
健忘	1 (0.3)	0
手根管症候群	1 (0.3)	0
脳血管発作	0	1 (0.3)
浮動性めまい	1 (0.3)	2 (0.6)
脳症	0	2 (0.6)
頭痛	3 (0.9)	4 (1.2)
知覚過敏	0	1 (0.3)
感覚鈍麻	1 (0.3)	0
ICU 関連筋力低下	0	1 (0.3)
腰仙部神経根障害	0	1 (0.3)
末梢性ニューロパチー	1 (0.3)	0
ヘルペス後神経痛	0	1 (0.3)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (0.3)
一過性全健忘	1 (0.3)	0
振戦	0	1 (0.3)
声帯不全麻痺	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	10 (3.0)	15 (4.4)
妊娠、産褥および周産期の状態		
自然流産	1 (0.3)	0

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=336.0) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=337.1) EVENTS (E/100PYS)
TOTAL EVENTS	1 (0.3)	0
精神障害		
感情不安定	0	1 (0.3)
不安	0	1 (0.3)
抑うつ気分	1 (0.3)	0
不眠症	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	2 (0.6)	2 (0.6)
腎および尿路障害		
急性腎障害	0	2 (0.6)
ビリルビン尿	0	0
TOTAL EVENTS	0	2 (0.6)
生殖系および乳房障害		
亀頭包皮炎	0	1 (0.3)
月経障害	0	1 (0.3)
希発月経	0	1 (0.3)
器質性勃起機能不全	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	1 (0.3)	3 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
喘息	0	0
無気肺	0	1 (0.3)
カタル	0	1 (0.3)
咳嗽	3 (0.9)	5 (1.5)
呼吸困難	1 (0.3)	0
鼻出血	0	0
鼻閉	0	1 (0.3)
口腔咽頭痛	0	2 (0.6)
気道うっ血	0	1 (0.3)
アレルギー性鼻炎	0	1 (0.3)
鼻漏	0	0
副鼻腔うっ血	0	1 (0.3)
上気道咳症候群	0	0

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=336.0) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=337.1) EVENTS (E/100PYS)
TOTAL EVENTS	4 (1.2)	13 (3.9)
皮膚および皮下組織障害		
ざ瘡	0	1 (0.3)
脱毛症	1 (0.3)	1 (0.3)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.3)
接触皮膚炎	0	2 (0.6)
湿疹	0	1 (0.3)
紅斑	0	1 (0.3)
斑	0	1 (0.3)
脂肪織炎	1 (0.3)	0
そう痒症	1 (0.3)	0
発疹	3 (0.9)	6 (1.8)
全身性皮疹	0	2 (0.6)
丘疹性皮疹	0	2 (0.6)
酒さ	0	1 (0.3)
皮膚障害	0	1 (0.3)
皮膚病変	1 (0.3)	0
皮膚潰瘍	0	2 (0.6)
---	---	---
TOTAL EVENTS	7 (2.1)	22 (6.5)
血管障害		
深部静脈血栓症	1 (0.3)	0
高血圧	3 (0.9)	1 (0.3)
虚血	0	1 (0.3)
末梢動脈瘤	0	1 (0.3)
末梢動脈血栓症	0	1 (0.3)
---	---	---
TOTAL EVENTS	4 (1.2)	4 (1.2)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT(TEAE) IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG, AND NO MORE THAN 30 DAYS OF THE DRUG AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG. E/100PYS = EVENTS PER 100 PATIENT-YEARS.
EVENT WITH UNKNOWN RELATIONSHIP TO STUDY DRUG IS BEING COUNTED AS HAVING A REASONABLE POSSIBILITY OF BEING STUDY DRUG-RELATED.

Program Source Code: /huangyx3/SDA/ABT-494/RA/CSR/M15-555/P/W48/14.3/PCMS_RUN/14-3-1/m15555aepy_lt.sas

相互参照：M15-555 試験 CSR W48 Table 14.3__1.5_G

重篤な有害事象の叙述

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
自然流産	X	X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 15 MG QD	3[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
TUBERCULOSIS: TB LATENT	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 101	101
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 102	[redacted]20[redacted] / 140	39

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
MEPREDNISONE	6 G	QD	-296	ONGOING
ANOVLAR	1 OTHER	OTHER (EVERY MONTH)	113	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	MISCARRIGE
Preferred term	自然流産
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 141 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	148 (8 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	8 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，3[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート（以下「MTX」）群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。MTX（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は自然流産を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 141 日目，被験者は自然流産した。症状として不正子宮出血が報告された。最終月経日は投与 113 日目であった。投与 141 日目，婦人科での超音波検査の結果，子宮頸部に凝血塊に相当する 34 × 25 mm の集積物が認められ，胎嚢は確認されなかった。投与 142 日目，ヒト絨毛性ゴナドトロピンは 1550 mUI/mL（基準範囲：> 0.1～< 5.3 mUI/mL）であった。治療薬として，アジスロマイシン及びメトロニダゾールが投与された。関連する併用薬は，anovlar（発現の 1

ヵ月前に投与開始）及び meprednisone であった。本事象のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 140 日目）。投与 148 日目（最終投与後 8 日目），本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，自然流産は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，自然流産が既知の有害事象として知られている MTX の使用（当該時点では盲検下で投与）に関連すること，又は被験者が 20[redacted] 年 [redacted] 月に既に妊娠していた場合，ホルモン避妊薬の静脈内投与によることを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
麻痺性イレウス	X			
腸管穿孔	X	X		X
不全対麻痺	X			
脊椎圧迫骨折	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	6[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPOTHYROIDISM	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
TUBERCULOSIS: TB LATENT	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
VERTEBRAL FRACTURE ON TRANSITION D/L GRADE I	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99	[redacted]20[redacted] / 341	243

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OXA B12	50 MG	QD	-333	330
OXA B12	1 OTHER	QD	332	336

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	MEDULAR COMPRESSION BY FRACTURE AND CRUSHING L2
Preferred term	脊椎圧迫骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 332
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	UNKNOWN
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	PARALYTIC ILEUS
Preferred term	麻痺性イレウス
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 336
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	341
Duration of AE	6 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	UNKNOWN
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO

SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #3: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	PARAPARESIS
Preferred term	不全対麻痺
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 336
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	UNKNOWN
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY

EVENT #4: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	INTESTINAL PERFORATION
Preferred term	腸管穿孔
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 341
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	341
Duration of AE	1 DAY
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	UNKNOWN
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人男性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び脊椎骨折であった。被験者は麻痺性イレウス，脊椎圧迫骨折，腸管穿孔及び不全対麻痺を発現した。

Clinical Course of Events 1, 2, 3 and 4:

投与 336 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は，非重篤な呼吸困難及び発熱（いずれも消失）の発現後，麻痺性イレウス及び不全対麻痺を発現した。高度の腹痛，腰痛及び錯感覚が認められ，被験者は入院した。麻痺性イレウスを呈した後，オギルビー症候群と診断された。投与 337 日目，錯感覚が不全対麻痺へと移行した。同日，脊椎の核磁気共鳴画像法検査の結果，第 2 腰椎の粉砕骨折による脊髄圧迫が確認された。病的画像は，第 7 及び第 8 胸椎にも認められた。骨折の原因は不明であった。投与 341 日目，腹痛が悪化し，腹部コンピュータ断層撮影検査の結果，腹腔内液体貯留及び結腸穿孔が認められた。同日，半結腸切除術，及びその後に結腸切除術が行われた。対麻痺は，脊髄圧迫によるものであった。損傷した椎骨の腹膜生検が検討されたが，生命を脅かすとの判断から実施されなかった。また，慢性の対麻痺については，結腸穿孔に関連した腰背部脊椎に腫瘍性病変が続発したことが報告された。前立腺の原発病変が疑われたが，被験者の状態が悪いため生検は行われなかった。癌胎児性抗原は 1.3 ng/mL，癌抗原は 19.9：8.9 U/mL（基準範囲は提供されなかった），及び前立腺特異性抗原は 47.39 ng/mL（基準範囲：< 5.4 ng/mL）であった。腸管穿孔のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 341 日目）。その他の治療薬として Oxa B12 が投与された。投与 341 日目，腸管穿孔及び麻痺性イレウスは消失したと判断された。被験者の身体状態が悪いため，緩和ケアのみが行われ，追加の検査は行われなかった。脊椎圧迫骨折及び不全対麻痺は，投与 407 日目（最終投与後 66 日目）に心肺停止により被験者が死亡するまで未消失であった。

治験責任医師及び治験依頼者は，麻痺性イレウス，脊椎圧迫骨折，腸管穿孔及び不全対麻痺は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

治験依頼者は，麻痺性イレウスの他の病因として，麻痺性イレウスの発現が治験薬の作用機序と一致しないことを挙げた。

治験依頼者は，脊椎圧迫骨折の他の病因として，既存の脊椎骨折を含むリスク因子を挙げた。前立腺癌のリスク因子には年齢が含まれる。更に，転移性事象が推定される前の治験薬の投与期間は 11 ヵ月間のみであり，時間的な関連性は考えにくいことを挙げた。

治験依頼者は，腸管穿孔の他の病因として，麻痺性イレウスによる合併症である可能性を挙げた。

治験依頼者は，不全対麻痺の他の病因として，脊椎骨折に関連している可能性が高いことを挙げた。

治験責任医師は，中間解析のためのデータカットオフ日後に不全対麻痺の事象を削除した。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
頭蓋内動脈瘤	X	X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 15 MG QD	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DRY EYE	20[redacted]
MENOPAUSE	20[redacted]
GASTROINTESTINAL: APPENDECTOMY	19[redacted]
GENITOURINARY: HYSTERECTOMY SECONDARY TO UTERINE MYOMATOSIS	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P28Y 0.01 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 99	99
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 100	[redacted]20[redacted] / 230	131

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ACETYLSALICYLIC ACID	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ATENOLOL	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALCIUM	315 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	400 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	500 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	222
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	253
HYPROMELLOSE	1 OTHER	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
METFORMIN	850 MG	QD	33	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	LEFT CEREBRAL ANEURYSM
Preferred term	頭蓋内動脈瘤
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 231 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	253 (23 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	23 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	HYPERTENSION
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION, CONGENITAL ANOMALY, LIFE THREATENING

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート（以下「MTX」）群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。喫煙者（0.01 箱／日を 28 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），高血圧であった。MTX 及びステロイド（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は頭蓋内動脈瘤を発現した。

Clinical Course of Event 1:

被験者は先行して糖尿病を発現しており，未消失であった。投与 231 日目（最終投与後 1 日目），被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は高度の頭痛を発現し，入院した。脳の経頭蓋交流電流刺激及び脳血管造影検査の結果，左脳動脈瘤が確認された。2 日後に行われた腰椎穿刺は正常で，出血は認められなかった。フローダイバーターを用いた塞栓術で，2 つの動脈瘤が検出され，1 つは 100%消失し，もう 1 つは 95%消失した。治療薬としてクロピドグレルが投与された。併用薬は，prednisone，アテノロール，acetylsalicylic acid 及びメトホルミンであった。投与 230 日目，本事象のため治験薬の投与は中止された。投与 253 日目（最終投与後 23 日目），被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，頭蓋内動脈瘤は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，既存の高血圧，喫煙歴（28 年間）及び閉経を含むリスク因子を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
出血性卒中	X	X	X	X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
FIBROMYALGIA	[redacted]20[redacted]
HYSTERECTOMY BY MYOMATOSIS	[redacted]19[redacted]
GASTROINTESTINAL: CHOLECYSTECTOMY	[redacted]20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: APPENDECTOMY	[redacted]19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: HEMORRHOIDECTOMY	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
NO INFORMATION.	NO INFORMATION.

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 39	39

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
LEVOTHYROXINE	0.05 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

CALCIUM	1053 MG	QD	Y: 20[redacted]	38
ERGOCALCIFEROL	800 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	39
CELECOXIB	200 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ENALAPRIL	5 MG	QD	-334	39
PREDNISONE	5 MG	QD	-334	39
PARACETAMOL	325 MG	PRN	-113	ONGOING
TRAMADOL	37.5 MG	PRN	-113	ONGOING
ISONIAZID	300 MG	QD	-63	ONGOING
LABETALOL	10 MG	OTHER	39	39
OXYGEN	100 %	OTHER	39	39

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	HEMORRHAGIC STROKE
Preferred term	出血性卒中
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 39
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	39
Duration of AE	1 DAYS
Severity	LIFE THREATENING
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	HYPERTENSION
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	DEATH OF SUBJECT

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。元喫煙者（0.3 箱／日を 46 年間，禁煙時期は不明）であり，体容量指数（以下「BMI」）は 33.9（肥満と判断された）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び高血圧（20[redacted] 年～）であった。被験者は出血性卒中を発現し，死亡した。

Clinical Course of Event 1:

投与 39 日目，被験者は頭痛，嘔吐及び高血圧クリーゼを発現した。Glasgow Coma Scale が 3 であり，入院した。入院時の心電図は正常であり，脳の断層画像で広範囲の出血性病変を認め

た。動脈瘤破裂が脳卒中の原因と報告された。治療として，ラベタロールの投与及び酸素療法を行った。併用薬は prednisone，レボチロキシン，エナラプリル，paracetamol 及びトラマドールであった。同日（投与 39 日目），本事象のため治験薬の投与は中止され，被験者は死亡した。詳細な情報を要求したが，得られなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は，出血性卒中は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，慢性高血圧，肥満（スクリーニング時の BMI が 33.6）及び喫煙歴を有する 6[redacted] 歳の被験者の高血圧クリーゼを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
胆石症	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
CHOLELITHIASIS	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
HYPERLIPIDEMIA	[redacted]20[redacted]
INSOMNIA	[redacted]20[redacted]
MELLITUS DIABETES	[redacted]20[redacted]
OBESITY	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, P2Y 0.1 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 105	105
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 106		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
AMLODIPINE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ATORVASTATIN	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FUROSEMIDE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALCIUM	500 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CELECOXIB	200 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	400 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	253
AMITRIPTYLINE	25 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
GLIBENCLAMIDE	5 MG	BID	Y: 20[redacted]	184
TRAMADOL	33 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	500 MG	QD	97	108

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	CHOLELITHIASIS
Preferred term	胆石症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 97
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	98
Duration of AE	2 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	BY CHOLELITHIASIS
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，肥満（ベースラインの BMI が 29.5），胆石症，高脂血症及び糖尿病であ

った。メトトレキサート（20[redacted]年～）の曝露歴があり，ステロイド（20[redacted]年～）を使用中であった。被験者は胆石症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 97 日目，被験者は胆石症を発現して入院し，同日，胆嚢切除術を受けた。治療薬として，paracetamol が投与された。投与 98 日目，被験者は退院した。関連する併用薬は，prednisone であった。投与 97～102 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 98 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，胆石症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，胆石症の典型的なリスク因子（女性，年齢 40 歳超及び肥満［スクリーニング時の BMI が 29.9］）を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
悪性黒色腫	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	7[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
HYPOTHYROIDISM: THYEREOPATHY	20[redacted]
PERIPHERAL NERVE DISORDER: NEURALGIA OF TRIGEMINUS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
TONSILLECTOMY	19[redacted]
GENITOURINARY: HYSTERECTOMY- MYOMA	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: ARTROSCOPY OF LEFT KNEE	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: ARTROSCOPY OF RIGHT SHOULDER	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: OPERATION OF CARPAL TUNNEL RIGHT	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 99	99
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 100	[redacted]20[redacted] / 275	176

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
LEVOTHYROXINE	50 UG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALCIUM	500 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	10 000 IU	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
MELOXICAM	15 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
GABAPENTIN	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
RAMIPRIL	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	MELANOMA IN CLAVICULAR REGION
Preferred term	悪性黒色腫
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 275
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	293 (18 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	19 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION, LIFE THREATENING

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。非喫煙者であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。メトトレキサート（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は悪性黒色腫を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 275 日目，被験者は鎖骨部の黒色腫を発現した。被験者は，鎖骨に沿って暗色の斑点を認め，皮膚科を受診した。斑点は完全に切除された。組織学的検査の結果，垂直方向に増大中の表在性黒色腫で，ブレスローの厚みは 0.57 mm であった。リンパ又は循環系への浸潤は認められなかった。本事象のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 275 日目）。投与 293 日目（最終投与後 18 日目），本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，悪性黒色腫は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，本事象発現前の治験薬の投与期間は 9 ヵ月間のみであり，時間的な関連性は考えにくいことを挙げた。また，高齢であることもリスク因子である。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
蓄膿	X	X		X
腸閉塞	X			
筋骨格系胸痛	X			
肺炎	X	X		X
腎機能障害	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 15 MG QD	5[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: OSTEOARTHRITIS KNEE BILATERAL	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
COMMINUTED FRACTURE OF MIDDLE FINGER OF RIGHT HAND	
THE SHADOW RIGHT ANGLE,POSSIBLY FLUID	[redacted]20[redacted]
GASTROINTESTINAL: HERNIA INQUINALIS	

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (ONGOING, P20Y 1 PACK QD)	
CIGARS (ONGOING)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98

ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99	[redacted]20[redacted] / 271	173

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
TELMISARTAN	80 MG	QD	Y: 20[redacted]	5
FOLIC ACID	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	8 MG	QD	Y: 20[redacted]	273
CALCIUM CARBONATE	600 MG	QD	-152	ONGOING
GLYCERYL TRINITRATE	0.4 MG	QD	3	3
METAMIZOLE	500 MG	TID	3	5
TELMISARTAN	40 MG	QD	6	272
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	183	267
OXAZEPAM	10 MG	QD	271	276
SODIUM CHLORIDE	500 ML	QID	271	276
UNACID	3 G	TID	271	280
LEVOFLOXACIN	500 MG	BID	271	284

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	CHEST PAIN ETIOLOGY MYOSKELETAL
Preferred term	筋骨格系胸痛
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 3
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	6
Duration of AE	4 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	STATE PARTIAL BLOCAGE OF INTESTINE

Preferred term	腸閉塞
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 271
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	273 (2 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	3 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	THE CAUSE OF THIS DISORDER WAS NOT FIND
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #3: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	PLEUROPNEUMONIA WITH EMPYEMA RIGHT
Preferred term	蓄膿; 肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 271
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	346 (75 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	76 DAYS
Severity	LIFE THREATENING
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, LIFE THREATENING

EVENT #4: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	TEMPORARY RENAL DYSFUNCTION
Preferred term	腎機能障害
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 271
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	276 (5 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	6 DAYS

Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	HYPOTENSION,DEHYDRATATION
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人男性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。喫煙者（1 箱／日を 20 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び高血圧であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は筋骨格系胸痛，腸閉塞，腎機能障害，並びに蓄膿及び肺炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 3 日目，被験者は胸痛，息切れ及び精神活動不活発を発現し，入院した。入院時の血圧は 100/70 mmHg，脈拍数は 73，酸素飽和度は 98%であった。ニトログリセリンの舌下投与を受けたが，効果はなかった。入院時の心電図変動は非特異的であり，心エコー検査の結果は正常であった。胸部 X 線検査の結果，肺実質に浸潤性又は局所変化は認められず，右横隔膜は鈍化して，横隔膜角は体液貯留によるものと考えられる影で覆われていた（胸水の疑い）。心臓の大きさは正常であった。3 日後の追跡調査で実施した心電図検査では，冠状静脈洞症候群が疑われた。トロポニン I を反復測定した結果はすべて陰性であり，その他の臨床検査値に問題は認められなかった。投与 6 日目，被験者は退院し，筋骨格系胸痛は消失したと判断された。退院時に筋骨格系胸痛と診断された。治療薬として，スピロノラクトン及びニトログリセリンが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，メチルプレドニゾロンであり，併用薬はテルミサルタンであった。筋骨格系胸痛のため治験薬の投与が中断されることはなかった。

治験責任医師は，筋骨格系胸痛は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，筋骨格系胸痛は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，胸痛は心エコー図で認められた心膜周辺の体液貯留に，筋骨格不快感は筋骨格の酷使又は他の損傷に起因した可能性を挙げた。筋骨格痛とヤヌスキナーゼ阻害の関連はない。

Clinical Course of Events 2, 3, and 4:

投与 271 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は，発熱，息切れ及び嘔吐を訴え，入院した。入院時に低血圧（血圧 90/50 mmHg），頻脈（心拍数 100 拍/分）が認められ，体温は 37.1°C 及び呼吸数は 12 回/分であった。入院時の胸部 X 線検査の結果，胸腔内の体液及び右肺の肺炎が

認められた。入院時の腹部 X 線検査の結果，腸の部分閉塞が認められた。投与 272 日目（最終投与後 1 日目），腹部超音波検査の結果，膵臓の脂肪腫が認められた。腎臓は正常であった。胸部コンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査の結果，左右の胸腔内の体液及び右肺下葉の肺炎が認められた。投与 273 日目，気管支鏡検査の結果，萎縮性気管支炎が認められた。投与 286 日目，再度，胸部 CT 検査が行われ，右胸腔内に体液の残留及び排液が認められた。投与 287 日目，心エコー検査の結果は正常であり，再度行われた腹部超音波検査では膵臓及び肝臓の脂肪腫が認められた。投与 290 日目，胸部 X 線検査の結果，可塑的変化を伴う胸腔内の体液の減少がみられ，投与 295 日目に再度行われた胸部 X 線検査の結果で右壁側胸膜の可塑的変化（右胸腔内の排液）が認められた。胸腔内体液の微生物学的検査の結果，黄色ブドウ球菌及び緑膿菌が陽性であった。被験者は蓄膿を伴う肺炎と診断された。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，メチルプレドニゾロン，Unacid，レボフロキサシン，Bactrim，nadroparin，メトロニダゾール，pantoprazole，アミノフィリン，erdosteine 及び parenteral hydration が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，メチルプレドニゾロンであった。投与 271 日目，蓄膿及び肺炎のため治験薬の投与は中止された。投与 273 日目（最終投与後 2 日目），腸閉塞は消失したと判断された。投与 276 日目（最終投与後 5 日目），腎機能障害は消失したと判断された。投与 346 日目（最終投与後 75 日目），蓄膿を伴う肺炎は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，蓄膿及び肺炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

治験責任医師及び治験依頼者は，腸閉塞は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，腸閉塞はヤヌスキナーゼ阻害に共通する既知の作用又はウパダシチニブの特定されたリスクではないことを挙げた。

治験責任医師及び治験依頼者は，腎機能障害は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，低血圧及び嘔吐による血液量減少症を挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	White Blood Cells (Reference Range: 3.8 - 10.7 GI/L)	Lymphocytes (Reference Range: 15.4 - 48.5%)	Neutrophils (Reference Range: 40.5 - 75.0%)	Creatinine (Reference Range: 40 - 119 umol/L)	C-reactive protein (Reference Range: 0 - 9.0 mg/L)
1	10.02	10.1	79.5	58	Not provided
260	12.32	19.8	72.1	71	Not provided
271	5.827 (Reference Range: 4.0 - 10.0 × 10^9/L)	14.44 (Reference Range: 20.0 - 45.0%)	79.61 (Reference Range: 45.0 - 70.0%)	123 (Reference Range: 64 - 104 umol/L)	85
277	17.08	16.59	75.88	71	46
357	12.16 (reference Range: 3.8 - 10.7 GI/L)	33 (Reference Range: 15.4 - 48.5%)	57.1 (Reference Range: 40.5 - 75.0%)	74 (Reference Range: 40 - 119 umol/L)	Not provided

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
心房細動	X			
心房粗動	X			
関節リウマチ		X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	5[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
EYE DISEASE/DISORDER: PRESBYOPIA	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION: ARTERIAL HYPERTENSION	20[redacted]
OBESITY	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ARTHROSCOPY OF RIGHT KNEE JOINT	[redacted]20[redacted]
CERVICAL SPONDYLOSIS WITH RADICULOPATHY	[redacted]20[redacted]
POST-TRAUMATIC GONARTHROSIS OF RIGHT KNEE JOINT	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (BEFORE, P3Y 0.5 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 99	99
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 100	[redacted]20[redacted] / 337	238

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
IBUPROFEN	400 MG	BID	Y: 20[redacted]	339
AMLODIPINE BESILATE W/INDAPAMIDE/PE	1 OTHER	QD	167	321
BLOPRESS PLUS	16/12.5 MG	QD	322	375

EVENT #1: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	RHEUMATOID ARTHRITIS FLARE
Preferred term	関節リウマチ
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 281
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ATRIAL FIBRILLATION/ATRIAL FLUTTER
Preferred term	心房細動; 心房粗動
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 338 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	413 (76 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	76 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	ARTERIAL HYPERTENSION
Discontinued Study Drug Due to the	NO

Event	
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人男性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，右膝の外傷後変形性膝関節症，神経根障害を伴う頚部脊椎炎，高血圧，肥満（BMI は 42.9）及び関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。被験者は関節リウマチ再燃，並びに心房細動及び心房粗動を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 281 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は関節リウマチ再燃を発現した。投与 342 日目，治療薬としてメトトレキサートの投与を開始した。併用薬はイブプロフェンであった。関節リウマチのため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 337 日目）。最終診察時点で，関節リウマチは未消失と判断された。

治験責任医師は，関節リウマチ再燃は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Clinical Course of Event 2:

投与 338 日目（最終投与後 1 日目），被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は心電図検査で心房細動及び心房粗動と診断された。治療薬として，ワルファリン，メトプロロール，並びにアムロジピン及びインダパミド併用を投与された。投与 412 日目，被験者は選択的冠動脈造影検査及び電気的除細動を受けるため入院した。クレアチンキナーゼ MB 及び高感度心筋トロポニン T は，いずれも正常範囲内であった。N 末端プロ B 型ナトリウム利尿ペプチドは 777 pg/mL（基準範囲：0～125 pg/mL）であった。経食道心エコー検査及び選択的冠動脈造影検査の結果は正常であった。心臓除細動により洞調律に回復した。投与 414 日目，被験者は退院した。投与 413 日目（最終投与後 76 日目），心房細動及び心房粗動は消失したと判断された。

治験責任医師は，心房細動及び心房粗動は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，心房細動／心房粗動は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，動脈性高血圧，病的肥満（スクリーニング時の BMI が 42）及び性別（男性）を含むリスク因子を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
関節リウマチ	X	X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 15 MG QD	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ONYCHOMYCOSIS	[redacted]20[redacted]
POSTMENOPAUSE	20[redacted]
VAGINITIS	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 97	97
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 98	[redacted]20[redacted] / 115	18

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day

METHYLPREDNISOLONE	4.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	115
FOLIC ACID	5.0 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	24 MG	EVERY WEEK	116	119
METHOTREXATE	2.5 MG	EVERY WEEK	116	122

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	RHEUMATOID ARTHRITIS FLARE
Preferred term	関節リウマチ
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 116 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	SPONTANEOUS EVENT. NO SPECIFIC CAUSE CAN BE IDENTIFIED.
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート（以下「MTX」）群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。MTX（20[redacted] 年～），sulfasalazine（1 年間）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は関節リウマチ再燃を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 116 日目（最終投与後 1 日目），被験者は関節リウマチを再燃し，3 日後に入院した。主な徴候及び症状は，大多数の関節に対する触診時の腫脹及び圧痛であった。手足の X 線検査の結果，関節リウマチの変化が認められた。臨床検査では，リウマチ因子は 95 KIU/L（基準範囲：0～< 14 KIU/L）であった。治療薬として，メチルプレドニゾロン，MTX，ヒドロキシクロロキン及び sulfasalazine が投与された。本事象のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 115 日目）。投与 124 日目，被験者は退院した。最終診察時点で，本事象は未消失であった。

治験責任医師及び治験依頼者は，関節リウマチ再燃は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，既存の関節リウマチの再燃を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
気管支炎	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 30 MG QD	7[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	19[redacted]
HYPOTHYROIDISM	19[redacted]
NEPHROLITHIASIS	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
TUBERCULOSIS: LATENS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
HOUSE DUST ALLERGY	19[redacted]
HYPERURICAEMIA	20[redacted]
POSTMENOPAUSAL	19[redacted]
TONSILLECTOMY	19[redacted]
METABOLIC: THYROID SURGERY	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
LEVOTHYROXINE	25 UG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
LEVOCETIRIZINE	5 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
METOPROLOL	50 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ALLOPURINOL	300 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MELOXICAM	15 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PANTOPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	2 MG	QD	-239	ONGOING
PARACETAMOL	500 MG	PRN	-50	ONGOING
RAMIPRIL	10 MG	QD	141	ONGOING
SPEKTRAMOX	1000 MG	BID	328	335
AMBROXOL	30 MG	TID	328	337

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	BRONCHITIS
Preferred term	気管支炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 328
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	338
Duration of AE	11 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	BRONCHITIS
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート（以下「MTX」）群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。非喫煙者であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），高血圧，家塵アレルギー及び潜伏結核であった。MTX（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は気管支炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 328 日目，被験者は咳嗽及び発熱を発現し，入院した。胸部コンピュータ断層撮影検査により気管支炎と確定診断された。治療薬として，アンブロキソール及び spektramox が投与された。併用薬は，メロキシカム，メチルプレドニゾロン，メトプロロール，レボセチリジン及び ramipril であった。投与 328 日目，本事象のため治験薬の投与は中断され，投与 340 日目に再開された。投与 338 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，気管支炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Neutrophil Count (Reference Range: 1.96 - 7.23 GI/L)	Absolute Lymphocyte Count (Reference Range: 0.80 - 3.00 GI/L)
–26 (Baseline labs not done)	5.04	1.48
338	4.69	1.54

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
肩回旋筋腱板症候群	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	6[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BRONCHITIS CHRONIC	20[redacted]
PULMONARY: LEFT SIDED EMPYEMA SURGERY.	[redacted]19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
OLODATEROL HYDROCHLORIDE W/TIOTROPI	2,5 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

SALBUTAMOL	100 UG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	3 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	1.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PRETERAX ARGININE	12.5 MG	QD	-239	ONGOING
ATORVASTATIN	10 MG	QD	357	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	IMPINGEMENT SY　LEFT SHOULDER
Preferred term	肩回旋筋腱板症候群
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 418
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	429
Duration of AE	12 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	BAD MOVEMENT RELATED PAIN
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人男性であり，第 1 及び第 2 ピリオドにウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。非喫煙者であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。被験者は肩回旋筋腱板症候群を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 418 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は左肩インピンジメントを発現した。被験者は，左肩の動きが悪くなった後に疼痛を感じ，入院した。ニアインピンジメントテストの結果，左肩の外転角度は 30 度及び前屈角度は 40 度であった。治療薬として neodolpasse が投与され，理学療法が行われた。併用薬はメチルプレドニゾロンであった。本事象のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 429 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，肩回旋筋腱板症候群は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，既存の関節リウマチに関連している可能性が高いこと及び追加のリスク因子として被験者の年齢を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
上腕骨骨折	X			
関節脱臼	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
CHOLELITHIASIS	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
OSTEOPOROSIS	
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CARPAL-TUNNEL SYNDROME	[redacted]20[redacted]
FRACTURE LEFT WRIST	[redacted]20[redacted]
HAEMOPHYLIA	[redacted]20[redacted]
HYPERURICAEMIA	20[redacted]
OBESITY	19[redacted]
VARICOSITAS (LOWER LIMB)	[redacted]20[redacted]
GASTROINTESTINAL: CHOLECYSTECTOMIA	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
NO INFORMATION.	NO INFORMATION.

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 101	101
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 108	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ALLOPURINOL	300.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BCG VACCINE			Y: 19[redacted]	ONGOING
BI PREDONIUM	4.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MELOXICAM	15 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5.0 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	100
CALCIUM	200.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	1000.0 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	DISLOCATED LEFT SHOULDER
Preferred term	関節脱臼
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 59
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	60
Duration of AE	2 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	PATIENT TRIPPED OVER A PIECE OF CONCRETE ON THE STREET.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	HILL SACKS LESION
Preferred term	上腕骨骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 99
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	126 (25 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Duration of AE	28 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY

Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	THE PATIENT TRIPPED OVER PIECE OF CONCRETE ON THE STREET. PIECE OF BONE WAS BROKEN FROM THE LEFT SHOULDER WHICH CAUSED THE RUPTURE OF THE LEFT SHOULDER LIGAMENT.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。BMI は 42（肥満と判断された）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），骨粗鬆症，左手首骨折，ヒル・サックス病変（有害事象）であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬であるメトトレキサート（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は関節脱臼及び上腕骨骨折を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 59 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は道でコンクリート片につまずき，左肩を脱臼した。同日入院し，左肩は問題なく整復された。治療薬として，ペチジン及びスルピリン水和物が投与された。関節脱臼のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 60 日目，被験者は退院し，関節脱臼は消失したと判断された。投与 66 日目，左肩の X 線検査の結果，軽度の亜脱臼及び骨片が認められた。投与 74 日目，コンピュータ断層撮影検査の結果，バンカート病変及びヒル・サックス病変が認められた。投与 99 日目，左肩の X 線検査の結果，上腕骨の軽度の亜脱臼及び鎖骨骨折の疑いが認められた。同日（投与 99 日目），被験者は入院し，投与 102 日目に Bristow 法による烏口突起移行術を受けた。投与 105 日目，左肩の X 線検査の結果，上腕骨頭の亜脱臼が認められた。投与 225 日目の左肩の X 線検査の結果は正常であった。治療薬として，ミダゾラム，フェンタニル，プロポフォール，atracurium が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬はメロキシカムであった。最終診察時点で理学療法及び電気療法を継続中であった。上腕骨骨折のため治験薬の投与は中断された（中断前の最終投与日は投与 102 日目）。投与 107 日目，治験薬の投与は再開され，再開後に上腕骨骨折の再発はなかった。投与 126 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 25 日目），上腕骨骨折は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，関節脱臼は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，外傷，肥満，及び力学的に転倒したことを挙げた。

治験責任医師及び治験依頼者は，上腕骨骨折は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，左肩の外傷（つまずいて転倒したことにより骨折し，骨片が靭帯を断裂させた）を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
上腕骨骨折	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 30 MG QD	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
MENOPAUSE	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, P10Y 0.1 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
BISOPROLOL	5 MG	QD	-359	ONGOING

RAMIPRIL	5 MG	QD	-359	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	2 MG	OTHER (EVERY OTHER DAY)	-240	ONGOING
LEVOTHYROXINE	75 UG	QD	-92	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	FRACTURE OF THE RIGHT HUMERUS
Preferred term	上腕骨骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 220
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	288
Duration of AE	69 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	PATIENT TRIPPED OVER A CARPET AT HOME AND BROKE HER RIGHT HUMERUS.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（19[redacted] 年～）であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は上腕骨骨折を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 220 日目，被験者は自宅でカーペットにつまずいて外傷を受け，それにより右上腕骨を骨折した。投与 223 日目，X 線検査により右上腕骨の骨折が確忍された。右肩の疼痛及び可動域の制限の症状のため，投与 239 日目に再度 X 線検査が行われ，軽度の脱臼骨折が認められた。投与 244～245 日目，被験者は入院し，髄内釘固定による右上腕骨の安定化が行われた。治療薬として，セファゾリン及びアルプラゾラムが投与された。関連する併用関節リウマチ薬は，メチルプレドニゾロンであった。投与 239～254 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 288 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，上腕骨骨折は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，被験者が自宅でカーペットにつまずいて受けた外傷に関連している可能性が高いことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
帯状疱疹				X
好中球減少症	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
EMPHYSEMA/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: HYPERCHOLESTERINAEMIA	20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
PERIPHERAL VASCULAR DISEASE-ARTERIAL: ATHEROSCLEROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHICKEN POX INFECTION	19[redacted]
MENOPAUSE	20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: TONSILLECTOMIA	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P30Y 0.5 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99	[redacted]20[redacted] / 420	322

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
LANSOPRAZOLE	30 MG	QD	Y: 20[redacted]	449
BUDESONIDE W/FORMOTEROL FUMARATE	9 UG	BID	Y: 20[redacted]	449
TIOTROPIUM	18 MG	QD	Y: 20[redacted]	449
CALCIUM	500 MG	BID	-337	449
COLECALCIFEROL	1000 IU	QD	-317	449
METHYLPREDNISOLONE	2 MG	QD	58	449
DICLOFENAC	75 MG	BID	373	374
ACICLOVIR	400 MG	OTHER (5 TIMES DAILY)	375	381
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	421	449
FOLIC ACID	3 MG	OTHER (TWICE EVERY WEEK)	422	449

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER INFECTION
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 375
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	401
Duration of AE	27 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	NEUTROPENIA

Preferred term	好中球減少症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 450 (30 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	METHOTREXATE THERAPY WAS STARTED
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。喫煙者（0.5 箱／日を 30 年間）であった。関連する病歴は，水痘及び関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。帯状疱疹の病歴又は帯状疱疹ワクチンの接種歴はなかった。被験者は帯状疱疹及び好中球減少症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 375 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は右側 C2 領域の単一の皮膚分節に帯状疱疹を発現した。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬としてアシクロビルが投与された。併用薬はメチルプレドニゾロンであった。投与 375～399 日目，帯状疱疹のため治験薬の投与は中断された。投与 401 日目，帯状疱疹は消失したと判断された。

治験責任医師は，帯状疱疹は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Clinical Course of Event 2:

投与 450 日目（最終投与後 31 日目），被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は好中球減少症を発現した。また，先行して非重篤な白血球減少症（消失）を発現していた。投与 437 日目，被験者は疲労を感じ始め，かかりつけ医を受診した。白血球数は 2.34 × 10^3/U（基準範囲：3.00～13.00 × 10^3/U），好中球は 51.2%（基準範囲は提供されなかった）であった。追加の臨床検査値を下表に示す。投与 451 日目，被験者は入院した。アフタ性口内炎，腹痛がみられたが，発熱又は咳嗽は認められなかった。赤血球沈降速度は 105 mm/h（基準範囲：3～20 mm/h）であった。被験者は，本試験組入れ前に胃食道逆流性疾患により飲食ができなかった。治療薬として，フィルグラスチム及び ringer lactate が投与された。併用薬の MTX は，投与 421 日目に開始され，

投与 449 日目に好中球減少症のため中止された。投与 420 日目，好中球減少症の発現前に，治験薬の投与は中止された。投与 458 日目，被験者は退院した。最終診察時点で，好中球減少症は未消失と判断された。

治験責任医師は，好中球減少症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，好中球減少症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，MTX の追加に関連している可能性が高いことを挙げた。更に，治験薬の最終投与日は好中球減少症発現の 1 ヵ月前であり，時間的な関連性は低いことを挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	**WBC (Reference Range: 3.8 - 10.7 G/I)**	**Absolute Neutrophil Count (Reference Range: 0.80 - 3.00 GI/L)**	**Absolute Lymphocyte Count (Reference Range: 1.96 - 7.23 GI/L)**
1	8.13	4.95	2.52
338	5.53	3.20	1.73
450	1.18	0.42	0.70
	WBC (Reference Range: 4.0 - 10.0 × 10^3/mm^3)	Absolute Neutrophil Count (Reference Range: 2.0 - 7.5 × 10^3/mm^3)	--
452	1.34	0.37	Not provided
454	8.34	6.72	Not provided
455	17.53	13.88	Not provided
458	4.4	1.19	Not provided

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
胸痛	X			
洞性頻脈	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	4[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
OSTEOARTHRITIS: OSTEOARTHROSIS GENERALIZED,INVOLVING HAND,BILATERAL	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
SICCA SYNDROME	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
NO INFORMATION.	NO INFORMATION.

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	5.0 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	94
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
MARVELON	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ULTRACET	37.5/325 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	CHEST PAIN (UNSPECIFIED), PALPITATIONS(SINUS TACHYCARDIA)
Preferred term	胸痛; 洞性頻脈
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 38
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	41
Duration of AE	4 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，4[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び乾燥症候群であった。メトトレキサートを含む既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は胸痛及び洞性頻脈を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 21 日目，被験者は先行して非重篤の食道炎（未消失）を発現した。投与 38 日目，被験者は心窩部痛，動悸感，胸部，首及び左肩の圧迫感を発現し，翌日入院した。入院時の血圧は 178/90 mmHg，脈拍数は 112/分及び体温は 36.8°C であった。心電図検査の結果は洞調律であり，虚血の徴候はみられなかった。血中トロポニン検査は陰性であった。治療薬は報告されなかった。併用薬は，acetylsalicylic acid，paracetamol 及びオメプラゾールであった。胸痛及び洞性頻脈のため，治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 41 日目，被験者は退院し，胸痛及び洞性頻脈は消失したと判断された。

治験責任医師は，胸痛及び洞性頻脈は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，胸痛及び洞性頻脈は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，胃食道逆流性疾患及び食道炎の病歴（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に有害事象として報告された），並びにヤヌスキナーゼ阻害と心臓性胸痛（狭心症）との関連が認められていない事を挙げた。更に，被験者は後日，活動性の線維筋痛と診断され（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に有害事象として報告された），15 日前に既に発現していたが認識されていなかった可能性があった。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
鉄欠乏性貧血	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	4[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: ANEMIA IRON DEFICIENCY	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 102	102
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 103		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ETORICOXIB	60 MG	PRN	-174	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	QD	-174	ONGOING

METHOTREXATE	7.5 MG	EVERY WEEK	344	415

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	IRON DEFICIENCY ANEMIA-WORSENING
Preferred term	鉄欠乏性貧血
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 411
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	433
Duration of AE	23 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，4[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，鉄欠乏性貧血（20[redacted] 年～）であった。被験者は鉄欠乏性貧血を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 128 日目，被験者は貧血の悪化を発現し，投与 411 日目に重篤化した（重篤な有害事象発現時の年齢 4[redacted] 歳）。臨床検査値を下表に示す。被験者に症候はなく，胃内視鏡検査，結腸内視鏡検査及び腹部コンピュータ断層撮影検査はいずれも問題なかった。胃腸出血源は認められなかったが，大きな子宮平滑筋腫が確認され，投与 428 日目に切除された。治療薬として，saccharated iron oxide が投与された。投与 425 日目，本事象のため治験薬の投与は中断され，投与 434 日目に再開された。投与 433 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，鉄欠乏性貧血は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，既存の鉄欠乏性貧血の悪化に関連している可能性が高いこと及び追加のリスク因子として被験者の年齢及び性別を挙げた。

Relevant Laboratory Values:

Day	Hemoglobin (ref range: 11.6 - 16.4 g/dL)
-28	12.8
1	12.3
18	13
32	11.6
61	11.8
103	11.3
159	10.7
187	11
257	10.8
344	9.7
421	8.5
433	8
447	9.3 (ref range: 12.5 - 16 g/dL)

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
下肢骨折	X			
外傷性気胸	X			
肋骨骨折	X			
交通事故	X			
脛骨骨折	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DEPRESSION: NOT APPLICABLE	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: HYPERCHOLESTEROLEMIA	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
FIBROMIALGIA	20[redacted]
G6PD DEFICIENCY	[redacted]19[redacted]
POST MENOPAUSAL	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P30Y 1 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 97	97
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 98		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ALFACALCIDOL	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SIMVASTATIN	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DULOXETINE	60 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CYANOCOBALAMIN	1000 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MIRTAZAPINE	30 MG	QD	-108	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	QD	85	ONGOING
METAMIZOLE	500 MG	BID	184	ONGOING
DICLOFENAC	75 MG	OTHER (BID PRN)	184	189
ENOXAPARIN	40 MG	QD	184	189
IPRATROPIUM	0.125 MG	TID	184	189
OXYCOCET	5 MG	OTHER (TID PRN)	184	189
TARGIN	10/5 MG	BID	184	189

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	TRAUMATIC KNEE FRACTURE
Preferred term	下肢骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 184
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	189
Duration of AE	6 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	MOTORCYCLE ACCIDENT
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	TRAUMATIC CLOSED FRACTURE OF 3 RIBS
Preferred term	肋骨骨折

AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 184
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	189
Duration of AE	6 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	MOTORCYCLE ACCIDENT
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #3: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	PNEUMOTHORAX DUE TO MOTORCYCLE ACCIDENT
Preferred term	外傷性気胸; 交通事故
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 184
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	189
Duration of AE	6 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	MOTORCYCLE ACCIDENT
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #4: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	TRAUMATIC CLOSED TIBIAL FRACTURE
Preferred term	脛骨骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 184
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	189
Duration of AE	6 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by	NO REASONABLE POSSIBILITY

Investigator	
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	MOTORCYCLE ACCIDENT
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。喫煙者（1 箱／日を 30 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は下肢骨折，肋骨骨折，脛骨骨折，並びに外傷性気胸及び交通事故を発現した。

Clinical Course of Events 1, 2, 3, and 4:

投与 184 日目，被験者はオートバイ事故にあい，投与 189 日目まで入院した。入院時の X 線検査で左脛骨の閉鎖性骨折，膝のコンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査で左膝の骨折が認められ，胸部 CT 検査で左肺の挫傷を伴う小さな気胸，小葉中心性肺気腫及び 3 本の左肋骨骨折が確認された。治療薬として，エノキサパリン，targin，metamizole，ジクロフェナク，ブデソニド，イプラトロピウム及び oxycet が投与された。下肢骨折，肋骨骨折，脛骨骨折，並びに外傷性気胸及び交通事故のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 189 日目，すべての事象（下肢骨折，肋骨骨折，脛骨骨折，並びに外傷性気胸及び交通事故）は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，下肢骨折，肋骨骨折，脛骨骨折，並びに外傷性気胸及び交通事故は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，オートバイ事故による外傷に関連している可能性が高いことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
耳痛	X			
脂肪肝				X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERLIPIDEMIA: HYPERTRIGLYCERIDEMIA	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
G6PD	[redacted]19[redacted]
LATENT TB	[redacted]20[redacted]
MENOPAUSA	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: SPONDYLOLISTHESIS	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day

IBUPROFEN	200 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALCITE D	600 MG	TID	-237	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	QID	-237	ONGOING
AMOXICILLIN	500 MG	TID	316	326
CIPROFLOXACIN	750 MG	BID	354	358
PREGABALIN	75 MG	QD	354	358

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	FATTY LIVER
Preferred term	脂肪肝
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 264
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	OTALGIA LT
Preferred term	耳痛
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 354
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。非喫煙者及び非飲酒者であった。病歴は，潜伏結核及び高脂血症であった。ステロイド及びメトトレキサート（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は脂肪肝及び耳痛を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 264 日目，被験者は無症候性の脂肪肝を発現した。また，被験者は投与 143 日目からアラニンアミノトランスフェラーゼ増加を合併していた。関連する臨床検査値を下表に示す。脂肪肝に対する治療薬は報告されなかった。併用薬は，イソニアジドであった。脂肪肝のため治験薬の投与が中断されることはなかった。最終診察時点で，脂肪肝は未消失と判断された。

治験責任医師は，脂肪肝は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Alanine Aminotransferase Reference Range: 6 - 34 U/L	Aspartate Aminotransferase Reference Range: 9 - 34 U/L
1	17	24
253	48	33
337	40	29
424	38	32

Clinical Course of Event 2:

投与 354 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は左耳痛を発現し，入院した。治療薬として，シプロフロキサシン，プレガバリン及び etoricoxib が投与された。投与 358～366 日目，耳痛のため治験薬の投与は中断された。投与 358 日目，被験者は退院した。最終診察時点で，耳痛は未消失と判断された。

治験責任医師は，耳痛は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，耳痛は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，ヤヌスキナーゼ阻害と耳痛との関連を説明できる妥当な機序は存在しないことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
心房細動	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	7[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERLIPIDEMIA: HYPERCHOLESTEROLEMIA	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ATRIAL FIBRILLATION	20[redacted]
DYSPEPSIA	20[redacted]
POST MENOPAUSAL	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
NO INFORMATION.	NO INFORMATION.

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ACETYLSALICYLIC ACID	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	32
BCG VACCINE			Y:	ONGOING

IBUPROFEN	200 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SIMVASTATIN	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
VALSARTAN	80 MG	QD	-28	ONGOING
APIXABAN	5 MG	BID	32	ONGOING
BISOPROLOL	2.5 MG	BID	32	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ATRIAL FIBRILATION CONVERTED TO SINUS
Preferred term	心房細動
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 32
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	34
Duration of AE	3 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	ATRIAL FIBRILATION ON 20[redacted]
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），高血圧，高脂血症及び心房細動であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は心房細動を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 32 日目，被験者は胸部不快感を訴え，救急治療室を受診し，翌日入院した。アミオダロンの投与により問題なく正常な洞調律に復した。治療薬として，アピキサバン，bisprolol 及びエノキサパリンが投与された。併用薬は，バルサルタン，シンバスタチン及び acetylsalicylic acid であった。投与 34 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。本事象のため，治験薬の投与が中断されることはなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は，心房細動は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，心房細動（20[redacted] 年），高血圧及び高脂血症の病歴を有する被験者（7[redacted] 歳女性）の基礎心疾患を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
人工流産	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 15 MG QD	3[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: IMPROVED SINCE [redacted]20[redacted]	20[redacted]
DIABETES MELLITUS	[redacted]20[redacted]
OBESITY	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
GASTROINTESTINAL: LAPAROSCOPIC GASTROENTEROSTOMY MINI GASTRIC BYPASS	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 74	74

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
IBUPROFEN	400 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING

PARACETAMOL	500 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	QID	-336	ONGOING
INSULIN DETEMIR	30 OTHER	QD	-176	ONGOING
ATORVASTATIN	20 MG	QD	15	ONGOING
BEZAFIBRATE	400 MG	QD	15	ONGOING
INSULIN ASPART	8 OTHER	QID	15	ONGOING
MISOPROSTOL	800 UG	OTHER (ONCE)	99	99

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ELECTIVE ABORTION
Preferred term	人工流産
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 99 (25 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	99 (25 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	1 DAY
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	ELECTIVE
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，3[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート（以下「MTX」）群にランダム化された。既知のリスク因子はなかった。被験者は人工流産を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 99 日目（最終投与後 25 日目），被験者は人工流産を発現した。被験者は，避妊薬を服用していなかったこと，最終月経日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であったこと，自宅での妊娠検査の結果が陽性であったことを医師に報告した。診断用のヒト絨毛性ゴナドトロピンは 3089.0 mIU/mL 及び陽性（閉経前の基準範囲：陰性又は< 5.0 mIU/mL，ボーダーライン 5.0～24.9 mIU/mL，陽性又は≥ 25.0 mIU/mL）であり，妊娠が確認された。治療薬としてミソプロストールが投与された。

本事象のため MTX の投与は中止された（最終投与日は投与 74 日目）。投与 99 日目（最終投与後 25 日目），本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，人工流産は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，被験者が妊娠中絶を選択したことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
肺炎	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: HEARTBURN	[redacted]20[redacted]
OBESITY: OVERWEIGH	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
METABOLIC: GASTRIC BYPASS	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
LANSOPRAZOLE	30 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

PREDNISONE	5.0 MG	QD	-102	372
CEFTRIAXONE	1 G	QD	370	372
AZITHROMYCIN	500 MG	QD	370	373

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	PNEUMONIA
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 370
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	375
Duration of AE	6 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	RECCURENT MICROASPIRATION DUE TO BARIATRIC SURGERY IN THE PAST
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び肥満（BMI は 32）であった。メトトレキサート（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は肺炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 370 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は発熱及び咳嗽を 3 日間発現し，入院した。胸部 X 線検査により肺炎と確定診断された。臨床検査値を下表に示す。治療薬として，セフトリアキソン，アジスロマイシン及びオーグメンチン配合錠が投与された。併用薬は，prednisone であった。投与 370 日目，本事象のため治験薬の投与は中断され，投与 372 日目に再開された。投与 372 日目，被験者は退院した。投与 375 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，肺炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Labs

Treatment Day	Absolute lymphocyte count (ref. range: 0.8 - 3.0 GI/L)	Absolute neutrophil count (ref. range: 1.96 - 7.23 GI/L)
–13	1.42	6.74
1	1.48	8.23
337	1.31	6.13
421	0.79	11.98

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
腰部脊柱管狭窄症	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 30 MG QD	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
OSTEOARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
PARKINSON'S DISEASE	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ANGIOMA IN THE LIVER	[redacted]20[redacted]
LATENT TB	[redacted]20[redacted]
MENOPAUSE	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: CURETTAGE OF THE CERVICAL CANAL AND THE UTERINE CAVITY	[redacted]20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: OPERATION OF THE HERNIA	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: REMOVAL OF BENIGN LESIONS IN THE RIGHT BREAST	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P27Y 0.25 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 97	97
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 98		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
MADOPAR	100/25 MG	OTHER (4 TIMES PER DAY)	Y: 20[redacted]	ONGOING
KETOPROFEN	100 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	6 MG	QD	-38	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	SPINAL CANAL STENOSIS L3-L4
Preferred term	腰部脊柱管狭窄症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 355
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	365
Duration of AE	11 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	WORSENING OSTEOARTHRITIS(EXACERBATION OF L-S SPINAL DEGENERATION)
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。喫煙者（0.25 箱／日を 27 年間）であった。関連する病歴は，変形性関節症及び関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。被験者は腰部脊柱管狭窄症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 355 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は脊柱管狭窄症を発現し，入院した。また，被験者は腰椎から仙椎の脊髄変性の増悪を伴う非重篤な変形性関節症の悪化（消失）を発現して

いた。坐骨神経痛の悪化が認められた。胸部 X 線検査で頚椎の側弯症が認められた。腰椎から仙椎及び側棘の X 線検査で高度な右側弯症，脊椎症を伴わない第 3～第 4 腰椎の安定化，及び第 4～第 5 腰椎の右側内腔狭窄が認められた。投与 357 日目，第 3～第 4 腰椎の脊柱管の除圧及び第 4～第 5 腰椎の右脊柱管の除圧が行われた。併用薬は，メチルプレドニゾロン及びケトプロフェンであった。その他の治療薬は投与されなかった。投与 348～371 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 365 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，腰部脊柱管狭窄症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，既存の変形性関節症に関連している可能性が高いこと，及び既存の関節リウマチが追加のリスク因子であることを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
肝嚢胞				X
関節リウマチ	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	6[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	20[redacted]
OSTEOPOROSIS: SUSPICION OF OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
SUSPICION OF BORELIOSIS	20[redacted]
VARICOSE VEINS	20[redacted]
GASTROINTESTINAL: RIGHT-SIDED HERNIA SURGERY	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 47	47

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
LEVOTHYROXINE	12.5 UG	OTHER (EVERY OTHER DAY)	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVOTHYROXINE	25 UG	OTHER (EVERY OTHER DAY)	Y: 20[redacted]	ONGOING
CO-DIOVAN	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	80
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	-217	80
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	QD	-127	80
ERGOCALCIFEROL	2000 IU	QD	-84	80
AMLODIPINE	5 MG	QD	50	ONGOING
COLECALCIFEROL	2000 IU	QD	50	ONGOING
FOLIC ACID	15 MG	EVERY WEEK	50	ONGOING
METHOTREXATE	25 MG	EVERY WEEK	50	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	12 MG	QD	50	ONGOING
POTASSIUM	391 MG	QD	50	ONGOING
RAMIPRIL	5 MG	QD	50	ONGOING
ULTRACET	1 OTHER	PRN	50	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	EXACERBATION OF RHEUMATOID ARTHRITIS
Preferred term	関節リウマチ
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 54 (7 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	LACK OF EFICACY OF IMP/PLACEBO?
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	CYST OF THE RIGHT LOBE OF THE LIVER
Preferred term	肝嚢胞
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 58 (11 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人男性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は肝嚢胞及び関節リウマチの悪化を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 54 日目（最終投与後 7 日目），被験者は関節リウマチが悪化し，入院した。治療薬として，MTX，メチルプレドニゾロン及び ultracet が投与された。治験薬の投与は関節リウマチの発現前に中止された（最終投与日は投与 47 日目）。投与 65 日目（最終投与後 18 日目），被験者は退院した。最終診察時点で，関節リウマチは未消失と判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，関節リウマチの悪化は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，既存の関節リウマチとより関連がある可能性及びヤヌスキナーゼ阻害と関節リウマチの悪化に関連が認められていないことを挙げた。

Clinical Course of Event 2:

投与 58 日目（最終投与後 11 日目），腹部超音波検査で右肝葉に 10 mm の嚢胞が認められた。その他の情報は提供されなかった。最終診察時点で，肝嚢胞は未消失と判断された。

治験責任医師は，肝嚢胞は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
バルトリン腺膿瘍	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	3[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
GENITOURINARY: CESAREAN SECTION.	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: CESAREAN SECTION.	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	5.0 MG	EVERY WEEK	-308	93
ATROPINE	UN. MG	OTHER (UN.)	106	106

FENTANYL	UN. UG	OTHER (UN)	106	106
MIDAZOLAM	UN MG	OTHER (UN)	106	106
PROPOFOL	UN MG/KG	OTHER (UN)	106	106
CEFAZOLIN	1.0 G	OTHER (UNK)	106	108
DOXYCYCLINE	100.0 MG	OTHER (UNK)	106	108
GENERAL NUTRIENTS	500 ML	OTHER (UNK.)	106	108
SODIUM CHLORIDE	100 ML		106	108
CEFAZOLIN	1.0 G	OTHER (UNK)	453	455
DOXYCYCLINE	100.0 MG	OTHER (UNK)	453	455

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	BARTHOLIN LEFT GLAND ABSCESS.
Preferred term	バルトリン腺膿瘍
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 106
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	108
Duration of AE	3 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	BACTERIAL INFECTION.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	BARTHOLIN LEFT GLAND ABSCESS.
Preferred term	バルトリン腺膿瘍
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 453
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	455
Duration of AE	3 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY

Other Cause of Event	BACTERIAL INFECTION.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，3[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，帝王切開であった。被験者はバルトリン腺膿瘍（2 回）を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 106 日目，被験者（発現時の年齢 3[redacted] 歳）はバルトリン腺膿瘍（1 回目）のため，入院した。同日に膿瘍の切開が行われた。治療薬として，ドキシサイクリン及びセファゾリンが投与された。関連する臨床検査値を下表に示す。投与 108 日目，被験者は退院し，バルトリン腺膿瘍（1 回目）は消失したと判断された。バルトリン腺膿瘍（1 回目）のため，治験薬の投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 105 日目），投与 120 日目に再開された。再開後に再発は認められなかった。

治験責任医師は，バルトリン腺膿瘍（1 回目）は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，バルトリン腺膿瘍（1 回目）は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Clinical Course of Event 2:

投与 453 日目，被験者（発現時の年齢 3[redacted] 歳）は左バルトリン腺膿瘍（2 回目）を発現し，膿瘍の切開術及び造袋術のため，入院した。肛径部の疼痛及び不快感が認められた。C-反応性蛋白は 11.2 mg/L（基準範囲：0.0～5.0 mg/L）であった。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬としてドキシサイクリンが投与された。投与 455 日目，被験者は退院し，バルトリン腺膿瘍（2 回目）は消失したと判断された。バルトリン腺膿瘍（2 回目）のため，治験薬の投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 453 日目），投与 461 日目に再開された。再開後に再発は認められなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は，バルトリン腺膿瘍（2 回目）は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，バルトリン腺膿瘍は女性ではよくみられることを挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count (Reference Range: 0.91 - 4.28 GI/L)	Absolute Neutrophil Count (Reference Range: 1.96 - 7.23 GI/L)
1	1.51	5.78
99	1.65	5.80
155	1.81	5.65
423	1.73	6.49
507	1.55	5.12

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
心房細動	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
PERIPHERAL VASCULAR DISEASE-VENOUS: VARICOSE VEINS OF THE LOWER LIMBS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHOLECYSTOLITHIASIS	[redacted]20[redacted]
DEGENERATIVE DISEASE OF JOINTS AND SPINE	[redacted]20[redacted]
NODULAR GOITER INDIFFERENT	[redacted]20[redacted]
POST MENOPAUSAL STATUS	[redacted]20[redacted]
SCOLIOSIS OF SECTION TH	[redacted]20[redacted]
GASTROINTESTINAL: LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 100	100
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 101		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	2 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	102	ONGOING
AMLODIPINE	5 MG	QD	417	ONGOING
METOPROLOL	47.5 MG	QD	417	ONGOING
RAMIPRIL	5 MG	QD	417	ONGOING
RIVAROXABAN	20 MG	QD	417	ONGOING
ROSUVASTATIN	20 MG	QD	417	ONGOING
OTHER RESPIRATORY SYSTEM PRODUCTS	UNKNOWN OTHER	OTHER (ONCE)	417	417

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION
Preferred term	心房細動
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 417
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	437
Duration of AE	21 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	STRONG STRESS IS CAUSE OF EVENT.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。飲酒者であった。関連する病歴は，肥満（BMI は 32.0），関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。被験者は心房細動を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 417 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は胸痛を伴わない動悸を発現し，発作性心房細動のため，入院した。心電図検査で心房細動が認められ，心室応答は 150 拍/分であった。心エコー検査でわずかな左心房の拡大，並びにわずかな僧帽弁不全及び三尖弁閉鎖不全症が認められた。駆出率は 60%であった。胸部 X 線検査に問題はなかった。治療薬として，リバーロキサバン，メトプロロール及びその他の呼吸器系薬剤が投与された。電気的除細動は行われなかった。併用薬は prednisone であった。本事象のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 420 日目，被験者は退院した。投与 437 日目，本事象は消失したと判断された。被験者は，他の事象として高血圧及び高コレステロール血症を併発していた。

治験責任医師及び治験依頼者は，心房細動は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，被験者の年齢，肥満及び強いストレスを含むリスク因子を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
医療機器のゆるみ	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	4[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
EMPHYSEMA/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: RIGHT SIDED EMPHYSEMA	[redacted]20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: OSTEOARTHRITIS OF THE SPINE AND JOINTS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CERVIX EROSION	[redacted]20[redacted]
DYSCOPATHY L5/S1 WITH ACUTE PAIN SYNDROME L/S	[redacted]20[redacted]
FRACTURE OF TENTH RIBS ON RIGHT SIDE	[redacted]20[redacted]
HAIR LOSS AFTER METHOTREXATE	[redacted]20[redacted]
LEFT KNEE JOINT ARTHROSIS	[redacted]20[redacted]
POST-DRUG DYSPEPSIA	[redacted]20[redacted]
RIGHT KNEE JOINT ARTHROSIS	[redacted]20[redacted]
TOOTH DECAY	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT KNEE ARTHROPLASTY	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT KNEE ARTHROPLASTY	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)

ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 99	99
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 100		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
PANTOPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
INTRAUTERINE CONTRACEPTIVE DEVICE	OTHER	OTHER (NOT APPLICABLE)	Y: 20[redacted]	ONGOING
DICLOFENAC	100 MG	QD	-186	ONGOING
METHOTREXATE	10 MG	EVERY WEEK	101	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	PROSTHESIS LOOSENING OF THE RIGHT KNEE JOINT
Preferred term	医療機器のゆるみ
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 101
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	168
Duration of AE	68 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	MECHANICAL WEAR PROSTHESIS
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，4[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，両膝の関節症及び関節形成，並びに関節リウマチ（20[redacted] 年）であった。被験者は医療機器のゆるみを発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 101 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は過度なトレーニングによる疲労及び側方への膝の歪みによる右膝の人工関節のゆるみが認められた。投与 154 日目，被験者は入院した。4 日後，セメント固定による右膝の人工関節再建を行い，問題なく完了した。投与 168 日目，本事象は消失したと判断された。投与 153～168 日目，本事象のため治験薬の投与が中断された。治療薬の記録はなかった。投与 168 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，医療機器のゆるみは治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，既存の人工関節及びその自然摩耗を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
喘息	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 30 MG QD	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ASTHMA: BRONCHIAL ASTHMA	[redacted]19[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ACUTE APPENDICTIS	[redacted]19[redacted]
POST MENOPAUSAL	[redacted]20[redacted]
POST-DRUG DYSPEPSIA	[redacted]20[redacted]
GASTROINTESTINAL: APPENDECTOMY	[redacted]19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 95	95
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 96		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FORMOTEROL	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVOTHYROXINE	25 UG	EVERY WEEK	-230	ONGOING
LEVOTHYROXINE	50 UG	OTHER (SIX DAYS PER WEEK)	-230	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	-230	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	2 MG	QD	-138	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	102	ONGOING
AUGMENTIN	1 G	BID	119	125
BUDESONIDE	OTHER	OTHER (UNKNOWN)	126	135
CEFUROXIME	OTHER	OTHER (UNKNOWN)	126	135
CLEMASTINE	OTHER	OTHER (UNKNOWN)	126	135
FORMOTEROL	OTHER	OTHER (UNKNOWN)	126	135
HYDROCORTISONE	UNKNOWN OTHER	OTHER (UNKNOWN)	126	135
IPRATROPIUM	OTHER	OTHER (UNKNOWN)	126	135
KETOPROFEN	OTHER	OTHER (UNKNOWN)	126	135
LACTULOSE	OTHER	OTHER (UNKNOWN)	126	135
LEVOFLOXACIN	OTHER	OTHER (UNKNOWN)	126	135
NATURES WAY PRIMADOPHILUS ORIGINAL	OTHER	OTHER (UNKNOWN)	126	135
OTHER RESPIRATORY SYSTEM PRODUCTS	OTHER	OTHER (UNKNOWN)	126	135
POTASSIUM	OTHER	OTHER (UNKNOWN)	126	135
THEOPHYLLINE	OTHER	OTHER (UNKNOWN)	126	135
THIOCODIN	OTHER	OTHER (UNKNOWN)	126	135

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	EXACERBATION OF BRONCHIAL ASTHMA
Preferred term	喘息
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 126
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	135
Duration of AE	10 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	VIRUS INFECTION
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート（以下「MTX」）群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。非喫煙者であった。関連する病歴は，気管支喘息であった。被験者は喘息を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 126 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は気管支喘息が悪化し，同日に入院した。被験者は先行して上気道感染（消失）を発現していた。胸部 X 線検査で右の脊柱湾曲異常が認められた。腹部超音波検査に問題はなかった。治療薬として抗生物質，気管支拡張薬，非ステロイド系抗炎症薬，ステロイド及び抗ヒスタミン薬が投与された。併用薬はホルモテロール，メチルプレドニゾロン及び MTX であった。投与 135 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。本事象のため治験薬の投与が中断されることはなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は，喘息は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，被験者は 6[redacted] 歳の喘息患者で，2 週間にわたり慢性的に上気道の炎症（ウイルス性と考えられる）が続いたことにより喘息が悪化したことを挙げた。胸部 X 線検査では肺炎の所見は認められなかった。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
心房細動	X	X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DEPRESSION: DEPRESSION AND ANXIETY DISORDERS	20[redacted]
DIABETES MELLITUS	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	20[redacted]
KIDNEY DISORDER: KIDNEY CYST	20[redacted]
OBESITY	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ARTERIOSCLEROSIS	20[redacted]
DEGENERATIVE DISEASE (HANDS, FEET, KNEES)	20[redacted]
DEGENERATIVE DISEASE OF THE SPINE (CURVATURE OF THE SPINE AND DISCOPATHY OF THE SPINE)	20[redacted]
HYPERCHOLESTEROLAEMIA	20[redacted]
MENOPAUSE	20[redacted]
MYOPIA	20[redacted]
VARICOSE VEINS OF LOWER LIMBS	20[redacted]
METABOLIC: MULTINODULAR GOITER	[redacted]20[redacted]
WHOLE BODY: APPENDECTOMY	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 64	64

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
COLECALCIFEROL	2000 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
GLICLAZIDE	60 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
INDAPAMIDE	1.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVOTHYROXINE	88 OTHER	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVOTHYROXINE	75 OTHER	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
MAGNESIUM PLUS	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
NEBIVOLOL	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ROSUVASTATIN	5 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
TORASEMIDE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
VALSARTAN	80 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
AZITHROMYCIN	500 MG	QD	56	58
DABIGATRAN	150 MG	BID	65	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	ATRIAL FIBRILLATION
Preferred term	心房細動
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 65 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート（以下「MTX」）群にランダム化された。BMI は 38.5（肥満）であった。病歴は，高血圧，甲状腺機能低下症，糖尿病，動脈硬化症及び高コレステロール血症であった。被験者は心房細動を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 65 日目（MTX の投与中止後 1 日目），心電図検査で心房細動が確認された。治療薬として，ダビガトランが投与された。本事象のため MTX の投与は中止された（最終投与日は投与 64 日目）。投与 106 日目，被験者は同意を撤回した。最終診察時点で，本事象は未消失と判断された。

治験責任医師は，心房細動は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，被験者が複数の心房細動のリスク因子（高齢，高血圧，甲状腺障害，糖尿病，肥満及び動脈硬化症のいずれも心房細動を生じさせやすい）を有していたことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
発熱	X	X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
CHOLELITHIASIS	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
GALLBLADDER POLYP	20[redacted]
HASHIMOTO DISEASE	20[redacted]
REMOVAL OF VARICOSE VEINS (RIGHT LEG)	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: APPENDECTOMY	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
NO INFORMATION.	NO INFORMATION.

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 51	51

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
LEVOTHYROXINE	65 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	49
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	2000 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

FOLIC ACID	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
INDAPAMIDE	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MAGNESIUM W/POTASSIUM	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
QUINAPRIL	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	1 OTHER	QD	35	38

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	FEVER OF UNKNOWN ORIGIN
Preferred term	発熱
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 35
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	54 (3 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Duration of AE	20 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は発熱を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 35 日目，被験者は原因不明の発熱を発現した。投与 45 日目～49 日目まで，被験者は敗血症の疑いのため入院した。入院時の体温は 39°C であった。心電図，胸部 X 線画像，心エコー図及び白血球数はいずれも正常であった。治療薬として，paracetamol が投与された。投与 51 日目，本事象のため治験薬の投与は中止された。投与 54 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 3 日目），本事象は消失したと判断された。

Relevant Inpatient Laboratory Values

Treatment Day	C-reactive Protein Reference Range: 0 – 6 mg/L	White Blood Cell Count Reference Range: 4 - 10 × 10^3 u/L
Day 45	13.1	7.42

Relevant Outpatient Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.91-4.28 × 10^3 u/L	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96-7.23 × 10^3 u/L	White Blood Cell Count Reference Range: 3.80-10.70 × 10^3 u/L
Day 29	1.91	2.20	4.38
Day 58 (Post Treatment Day 7)	1.48	4.53	6.57

治験責任医師は，原因不明の発熱は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，一過性の発熱であること並びに治験薬の免疫抑制による感染症の局所的徴候又は症状が認められていないこと，及び 4 日間以上の入院検査で感染症又は他の診断は認められていないことを挙げた。これまで，ウパダシチニブを含むヤヌスキナーゼ阻害と原因不明の発熱との関連は認められていない。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
帯状疱疹	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHRONIC BRONCHITIS	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: UTERINE AMPUTATION	[redacted]20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: TONSILLECTOMY	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING

ACECLOFENAC	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
AZITHROMYCIN	500 MG	QD	305	308
ACICLOVIR	G	QD	305	315
ACICLOVIR	800 MG	QID	305	315
CARBAMAZEPINE	100 MG	BID	305	315
DICLOFENAC	75 MG	QD	305	315
KETOPROFEN	100 MG	QD	305	315
SPIRONOLACTONE	50 MG	QD	305	315

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 305
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	315
Duration of AE	11 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。メトトレキサート（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。帯状疱疹及び水痘の病歴，又は帯状疱疹ワクチンの接種歴はなかった。被験者は帯状疱疹を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 305 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は複数の皮膚分節（右側のみ）に帯状疱疹を発現し，入院した。頭皮及び顔面に小水疱性皮疹が認められた。身体検査及び右側の三叉神経第 1 枝領域の所見から確定診断された。治療薬としてアシクロビル，ケトプロフェン，ジクロフェナク，カルバマゼピン，スピロノラクトン及びアジスロマイシンが投与された。投与 310～320 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 315 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，帯状疱疹は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count (Reference Range: 0.91 - 4.28 GI/L)	Absolute Neutrophil Count (Reference Range: 1.96 - 7.23 GI/L)
1	0.91	4.18
253	1.28	3.70
335	1.25	2.66

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
心筋梗塞	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ASTHMA	19[redacted]
CHOLECYSTITIS	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: DYSLIPIDEMIA	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	19[redacted]
OSTEOPOROSIS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHRONIC GASTRITIS	[redacted]20[redacted]
POST MENOPAUSAL	20[redacted]
GASTROINTESTINAL: APPENDECTOMY	[redacted]19[redacted]
GASTROINTESTINAL: DISSECTION OF ADHESIONS	[redacted]19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 19[redacted]	258
MELOXICAM	15 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
ROSUVASTATIN	20 MG	QD	-362	250
DILTIAZEM	90 MG	QD	-332	ONGOING
LOSARTAN	50 MG	QD	-332	250
ACETYLSALICYLIC ACID	100 MG	QD	250	ONGOING
ATORVASTATIN	40 MG	QD	250	ONGOING
CLOPIDOGREL	75 MG	QD	250	ONGOING
ENALAPRIL	5 MG	BID	250	254
ENOXAPARIN	40 MG	BID	250	254

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	MYOCARDIAL INFARCTION
Preferred term	心筋梗塞
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 250
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	254
Duration of AE	5 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	DYSLIPIDEMIA HYPERTENSIVE CRISIS
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（19[redacted] 年～），高血圧（19[redacted] 年～）及び脂質異常症（20[redacted] 年～）であった。被験者は心筋梗塞を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 250 日目，被験者は 1 時間以上持続する強い胸痛を自覚して救急車を呼び，入院した。心電図検査で洞調律が認められた。心エコー検査で左上行動脈の拡張及び左室機能低下が認められた。駆出率は 56%であった。冠動脈造影検査では，冠動脈に異常所見は認められなかった。被験者は急性非 Q 波前壁心筋梗塞及び左冠動脈左心室瘻孔と診断された。治療薬として，エノキサパリン，acetylsalicylic acid，クロピドグレル，アトルバスタチン，エナラプリル，ペリンドプリル，オメプラゾール及び ivabradine が投与された。併用薬はメチルプレドニゾロン，ジルチアゼム，メロキシカム，ロスバスタチン及びインダパミドであった。本事象のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 254 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，心筋梗塞は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，本事象は高血圧，高脂血症及び被験者の年齢に関連している可能性が高いことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
血中クレアチンホスホキナーゼ増加				X
リンパ球減少症				X
混合性難聴	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 15 MG QD	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERLIPIDEMIA: HYPERCHOLESTEROLEMIA	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION: LABILE ARTERIAL HYPERTENSION	20[redacted]
KIDNEY DISORDER: STAGE 2	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DIFFUSE CHANGES IN THE LIVER	[redacted]20[redacted]
DIFFUSE CHANGES IN ULTRASOUND IN THE PANCREAS	[redacted]20[redacted]
GASTRITIS	20[redacted]
HERPES LABIALIS	20[redacted]
MENOPAUSE	20[redacted]
OSTEOPENIA	[redacted]20[redacted]
PYELOECTASIA IN THE RIGHT KIDNEY	[redacted]20[redacted]
RUBELLA	19[redacted]
SCARLET FEVER	19[redacted]
WEIGHT LOSS 10 KG	[redacted]20[redacted]
GASTROINTESTINAL: APPENDECTOMY	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 97	97
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 98		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
CALCIUM CARBONATE	500.0 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	200.0 IU	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
ACECLOFENAC	100.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	16
FOLIC ACID	10.0 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	95
CAPTOPRIL	25 MG	QD	10	27
ACECLOFENAC	100.0 MG	BID	17	219
PERINDOPRIL	4.0 MG	QD	91	105
INDAPAMIDE	2.5 MG	QD	91	158
ACECLOFENAC	100.0 MG	QD	220	335
METHOTREXATE	7.5 MG	EVERY WEEK	221	228
FOLIC ACID	5.0 MG	EVERY WEEK	222	229
ACECLOFENAC	100.0 MG	BID	336	ONGOING
BETAHISTINE	16.0 MG	TID	344	372
METHYLETHYLPIRIDINOL	125 MG	TID	344	372
PREDNISOLONE	1 OTHER	PRN	344	390
PARACETAMOL	500.0 MG	TID	370	373
AZITHROMYCIN	500 MG	QD	372	374
AMBROXOL	30.0 MG	TID	372	385

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	LYMPHOPENIA
Preferred term	リンパ球減少症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 16
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	28

Duration of AE	13 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	LYMPHOPENIA
Preferred term	リンパ球減少症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 98
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	107
Duration of AE	10 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #3: EVENT OF INTEREST*

Event Description	INCREASED CREATINE PHOSPHOKINASE
Preferred term	血中クレアチンホスホキナーゼ増加
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 252
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	260
Duration of AE	9 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	

Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #4: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ACUTE MIXED CONDUCTIVE AND SENSORINEURAL HEARING LOSS RIGHT-SIDED
Preferred term	混合性難聴
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 400
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	427
Duration of AE	28 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	PROBABLY ACUTE TRACHEITIS IN [redacted] 20[redacted]
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート（以下「MTX」）群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び腎障害（第 2 期）であった。MTX（20[redacted] 年～）及びステロイド（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は血中クレアチンホスホキナーゼ増加，混合性難聴及びリンパ球減少症（2 回）を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 16 日目，被験者はリンパ球減少症（1 回目）を発現した。リンパ球減少症（1 回目）に対する治療薬又は医療介入の報告はなく，リンパ球減少症（1 回目）の発現中に感染の報告はなかった。リンパ球減少症（1 回目）のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 28 日目，リンパ球減少症（1 回目）は消失したと判断された。投与 98 日目，被験者はリンパ球減少症（2 回目）を再発した。9 日後の再検査でリンパ球数は基準範囲内に復した。関連する臨床検査値を下表に示す。治験薬の投与に変更はなかった。リンパ球減少症（2 回目）に対する治療薬又は医療介入の報告はなく，リンパ球減少症（2 回目）の再発中に感染の記録はなかった。投与 107 日目，リンパ球減少症（2 回目）は消失したと判断された。

治験責任医師は，リンパ球減少症（1 及び 2 回目）は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count (Reference Range: 0.91 - 4.28 GI/L)	Lymphocyte % (Reference Range: 15.4 - 48.5%)
1	1.58	29.4
16	0.65	18.4
28	1.24	25.4
56	0.97	23.4
98	0.52	17.0
107	1.91	34.1

Clinical Course of Event 3:

投与 252 日目，被験者は症状を伴わない血中クレアチンホスホキナーゼ増加を発現した。血中クレアチンホスホキナーゼ増加のため治験薬の投与が中断されることはなく，治療薬又は介入の報告はなかった。関連する臨床検査値を下表に示す。投与 260 日目，血中クレアチンホスホキナーゼ増加は消失したと判断された。

治験責任医師は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	CPK (Reference Range: 26 - 192 U/L)
1	27
184	77
252	680
260	176

Clinical Course of Event 4:

投与 400 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は右耳に伝音及び感音，急性混合性難聴を発現した。被験者は先行して浮動性めまい及び急性気管炎（いずれも非重篤，消失）を発現していた。右耳の難聴及び耳鳴が認められた。耳鼻咽喉科の診察が行われ，被験者は入院した。白血球数は基準範囲内であり，好中球は 46.7%（基準範囲：50%～77%）であった。治療薬として，vinpocetine，ピラセタム，ピリドキシン及びチアミンが投与された。混合性難聴のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 427 日目，被験者は退院し，混合性難聴は消失したと判断された。

治験責任医師は，混合性難聴は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，混合性難聴は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，混合性難聴の発現が治験薬の作用機序と一致しないことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
心突然死	X		X	X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 15 MG QD	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERLIPIDEMIA: HYPERCHOLESTEROLEMIA	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
MYOCARDIAL INFARCTION	[redacted]20[redacted]
OSTEOPOROSIS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
MENOPAUSE	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99	[redacted]20[redacted] / 179	81

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ACETYLSALICYLIC ACID	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	179
ATORVASTATIN	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	179
BISOPROLOL	2.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	179
ENALAPRIL	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	179
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	-301	179
PREDNISOLONE	10 MG	QD	-288	179
ALENDRONIC ACID	70 MG	EVERY WEEK	-225	179
LEKOVIT CA	2 OTHER	QD	-225	179
NIMESULIDE	200 MG	QD	-107	179
FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	2	179

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, DEATH, EVENT OF INTEREST*

Event Description	SUDDEN CARDIAC DEATH
Preferred term	心突然死
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 179
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	179
Duration of AE	1 DAY
Severity	LIFE THREATENING
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	PROBABLE FATAL CARDIAC ARRHYTHMIA
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート（以下「MTX」）群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。BMI は 25.9（過体重と判断された）であった。関連する病歴は，心筋梗塞（20[redacted] 年），高血圧（20[redacted] 年），高脂血症（20[redacted] 年）及び関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。MTX（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は心突然死を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 179 日目，被験者は就寝後に死亡しているのを家族に発見された。診断に関わる処置，臨床検査及び治療薬の投与に関する情報は得られなかった。剖検報告書及び死亡診断書は入手できなかった。併用薬はアトルバスタチン，エナラプリル，ビソプロロール，プレドニゾロン，nimesulide 及び alendronic acid であった。投与 179 日目，被験者が死亡したため，治験薬の投与は中止された。詳細情報は入手できなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は，心突然死は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，被験者（6[redacted] 歳女性）は虚血性心疾患（20[redacted] 年の心筋梗塞）の病歴があり，高血圧，高脂血症及び軽度の過体重（BMI が 25.9）のリスク因子を有していたことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
真菌性食道炎				X
腎結石症	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 15 MG QD	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
EMPHYSEMA/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	19[redacted]
NEPHROLITHIASIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHRONIC GASTRITIS	[redacted]20[redacted]
MENOPAUSE	20[redacted]
PNEUMOFIBROSIS	[redacted]20[redacted]
GASTROINTESTINAL: LAPAROSCOPIC CHOLECYCTECTOMY	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 99	99
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 100		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
AMLODIPINE	5 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
LOSARTAN	100 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
NIMESULIDE	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	131
OMEPRAZOLE	20 MG	BID	Y: 20[redacted]	76
FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	2	101
ACICLOVIR	1 OTHER	PRN	34	39

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	FUNGAL ESOPHAGITIS
Preferred term	真菌性食道炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 58
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	105
Duration of AE	48 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	NEPHROLITHIASIS
Preferred term	腎結石症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 64

Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	72
Duration of AE	9 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	HISTORY OF KIDNEY STONES
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，肺線維症（20[redacted] 年），関節リウマチ（20[redacted] 年～），高血圧及び腎結石症であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）及びステロイド（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は真菌性食道炎及び腎結石症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 58 日目，被験者は真菌性食道炎を発現した。処置及び臨床検査の結果は提供されなかった。治療薬として，フルコナゾールが投与された。併用薬はニメスリドであった。真菌性食道炎のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 105 日目，真菌性食道炎は消失したと判断された。

治験責任医師は，真菌性食道炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Clinical Course of Event 2:

投与 64 日目，被験者は断続的な下背部の疼痛を発現し，腎結石症と診断された。体外経皮的腎結石砕石術が行われた。治療薬は報告されなかった。併用薬はニメスリドであった。腎結石症のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 72 日目，腎結石症は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，腎結石症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，既存の状態及び治験薬投与後 8 週間が経過していることから時間的な関連性が考えにくい点を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
関節リウマチ	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	6[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CARDIOVASCULAR: SHUNTING OF RIGHT INFRAPEDIDIAL ARTERY (THROMBOSIS)	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, P10Y 2 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
CLOPIDOGREL	75 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BISOPROLOL	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

COLECALCIFEROL	14 OTHER	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEKOVIT CA	1 OTHER	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
MELOXICAM	7,5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CEFAZOLIN	1 G	OTHER (ONCE)	380	380
NADROPARIN	2850 OTHER	QD	380	380
NADROPARIN	5700 OTHER	OTHER (ONCE)	380	380
PARACETAMOL	0.3 G	OTHER (ONCE)	380	380
TRAMADOL	0.03 G	OTHER (ONCE)	380	380
TRIMEPERIDINE	0.02 G	QD	380	380
KETOPROFEN	0.1 G	BID	380	381
SODIUM CHLORIDE	500 ML	TID	380	382
TRAMADOL	0.1 G	TID	380	382
KETOPROFEN	0.1 MG	TID	380	390
OMEPRAZOLE	0.02 G	OTHER (ONCE)	380	391
RIVAROXABAN	0.01 G	QD	380	396

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	WORSENING RA
Preferred term	関節リウマチ
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 380
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	389
Duration of AE	10 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	PLANNED HOSPITALIZATION
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人男性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。被験者は関節リウマチ増悪を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 380 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は関節リウマチ増悪を発現した。関節痛が認められた。右膝関節形成術が行われた。その他の治療薬としてケトプロフェン，トラマドール，nadroparin，paracetamol 及びリバーロキサバンが投与された。併用薬はメロキシカムであった。投与 377～385 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 389 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，関節リウマチ増悪は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，既存の関節リウマチを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
末梢動脈瘤	X	X		X
末梢動脈血栓症	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	5[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: ALLERGY TO PENICILIN	
HYPERTENSION	20[redacted]
NEPHROLITHIASIS	20[redacted]
OBESITY	
PERIPHERAL VASCULAR DISEASE-VENOUS: VARICOSE VEINS IN THE GREAT SAPHENOUS VEIN TRIBUTARIES	
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BONE FRACTURE OF LEFT CALCANEUS	20[redacted]
LATENT TUBERCULOSIS	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (UNKNOWN)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P37Y 1 PACK QD)	
CIGARS (UNKNOWN)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99	[redacted]20[redacted] / 286	188

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
SALUTEC	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	-204	ONGOING
PARACETAMOL	1000 MG	TID	-84	ONGOING
CLARITHROMYCIN	250 MG	BID	246	252

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	ANEURYSM AND THROMBOSIS OF LEFT POPLITEAL ARTERY
Preferred term	末梢動脈瘤; 末梢動脈血栓症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 281
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	303 (17 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	23 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人男性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。喫煙者（1 箱／日を 37 年間）であった。関連する病歴は，高血圧，末梢血管疾患，肥満（BMI は 30.4）及び関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。被験者は末梢動脈瘤及び末梢動脈血栓症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 281 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は左脚に末梢動脈瘤及び末梢動脈血栓症を発現した。また，クレアチンホスホキナーゼ増加（非重篤）を併発していた。虚血性安静時痛，左足首腫脹及び左下腿にいくつかの静脈瘤が認められた。投与 293 日目，マルチスライスコンピ

ュータ断層撮影検査による血管造影で確定診断された。翌日，動脈瘤切除術及び血管グラフトの埋込みが行われた。その後，術後の膝窩血栓症により安静時に急性虚血の徴候が認められたため，同日に別の手術が行われた。治療薬として nadroparin，midol，アピキサバン及びモキシフロキサシンが投与された。併用薬は ramipril，prednisone 及び paracetamol であった。投与 286 日目，末梢動脈瘤及び末梢動脈血栓症のため治験薬の投与が中止された。投与 300 日目，被験者は退院した。投与 303 日目（最終投与後 17 日目），動静脈の 3D ドップラー検査で血栓症の徴候は認められず，末梢動脈瘤及び末梢動脈血栓症は消失したと判断された。

治験責任医師は，末梢動脈瘤及び末梢動脈血栓症は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，末梢動脈瘤及び末梢動脈血栓症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，喫煙者，既存の高血圧及び性別（男性）を含むリスク因子を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
乳癌	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DEPRESSION: EASILY WORRIED	[redacted]20[redacted]
OSTEOARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ALLERGIC RHINITIS	[redacted]20[redacted]
BACK PAIN	[redacted]20[redacted]
FULL THICKNESSS RUPTURE RIGHT SUPRASPINATUS TENDON	[redacted]20[redacted]
MENOPAUSE	20[redacted]
MORTON NEURINOMA	[redacted]20[redacted]
MULTIPLE UNIDENTIFIED PUNCTIFORME LESIONS FINGERS AND FEET	[redacted]20[redacted]
RIB FRACTURES	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (ONGOING, P47Y 0.5 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 19	19

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FLUTICASONE	27.5 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	6 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	18
ESCITALOPRAM	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PIROXICAM	20 MG	PRN	-28	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	CANCER RIGHT BREAST　BIRADS 4C
Preferred term	乳癌
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 11
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	34 (15 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	24 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	GENDER, AGE AND SMOKING HISTORY
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。喫煙者（0.5 箱／日を 47 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。メトトレキサート（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は乳癌を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 11 日目，被験者は右乳房にしこりを認めた。同日，右乳房のエコー検査で，進行性の異形成乳房組織がみられ，主に右腋窩リンパ節に認められた。マンモグラフィー検査で，右乳房の外側に直径 15 mm の腫瘤が確認された。翌日，乳房生検が行われ，グレード II の浸潤性乳管癌が強く疑われた。免疫組織化学的検査によって乳癌の確定診断がされ，ヒト上皮成長因子受容体 2（以下「HER2」）／第 17 番染色体セントロメア用プローブの比が 1 及び HER2 遺伝子数

が 1.85 であった。腫瘍の切除術が行われ，放射線療法が開始される予定であった（当該時点では未確定）。治療薬は報告されなかった。投与 19 日目，本事象のため治験薬の投与は中止された。投与 34 日目（最終投与後 15 日目），被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，乳癌は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，被験者の性別，年齢及び喫煙歴が素因である可能性を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
尿路感染	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	4[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
INSOMNIA	20[redacted]
GENITOURINARY: CONIZATION PAPILLOMA	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P16Y 1 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 97	97
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 98		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLINIC ACID	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
DESOGESTREL	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

DIAZEPAM	1 OTHER	PRN	-199	ONGOING
RANITIDINE	300 MG	QD	-157	ONGOING
LORAZEPAM	1 OTHER	PRN	-78	ONGOING
NAPROXEN	500 MG	TID	-29	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	URINARY TRACT INFECTION
Preferred term	尿路感染
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 282
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	285
Duration of AE	4 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，4[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。喫煙者（1 箱／日を 16 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。被験者は尿路感染を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 282 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は右下腹部痛，悪心，嘔吐及び発熱を訴え，2 日後に精査のため入院した。被験者は，頻発月経を併発していた。尿培養検査では白血球及び亜硝酸塩が陽性であった。白血球数は 13580 × 10^3/L，好中球は 82.7%（基準範囲は提供されなかった）であった。治療薬として amoxi-clavulanico，spektramox 及び dexketoprofen が投与された。投与 282～293 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 285 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，尿路感染は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count (Reference Range: 0.91 - 4.28 GI/L)	Absolute Neutrophil Count (Reference Range: 1.96 - 7.23 GI/L)
1	2.63	7.93
251	2.10	6.75
336	2.57	3.78

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
潜伏結核				X
食道炎	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERLIPIDEMIA: HYPERCHOLESTEROLEMIA	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
PEPTIC ULCER DISEASE	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
GASTRIC POLYP	[redacted]20[redacted]
OESOPHAGITIS TYPE B	[redacted]20[redacted]
POSTMENOPAUSAL STATE	20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: RANULA	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: CARPAL TUNNEL SYNDROME	

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (BEFORE, P2Y 0.25 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 1	[redacted] / 98	98
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 99		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
INDAPAMIDE	1.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
TELMISARTAN	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SIMVASTATIN	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
POTASSIUM	750 MG	QD	189	ONGOING

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	LATENT TB
Preferred term	潜伏結核
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 338
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	OESOPHAGITIS
Preferred term	食道炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 371
Age at AE Onset	6[redacted]

AE Stopped Rx Day	373
Duration of AE	3 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	PEPTIC ULCER DISEASE
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。飲酒者であった。関連する病歴は，食道炎及び消化性潰瘍疾患であった。メトトレキサート（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は潜伏結核及び食道炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 338 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は結核検査が陽性であった。胸部 X 線検査に問題はなく，活動性結核の徴候も認められなかった。スクリーニング時の結核検査は陰性で，胸部 X 線検査も正常であった。潜伏結核の発現時又は試験期間中に，本被験者に結核のリスク因子は認められなかった。治療薬としてイソニアジドが投与され，被験者はすべて服用した。潜伏結核のため治験薬の投与が中断されることはなかった。

治験責任医師は，潜伏結核は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Clinical Course of Event 2:

投与 371 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は心窩部痛及び前胸部の疼痛を発現し，入院した。翌日，胃内視鏡検査が行われ，食道炎が認められた。治療薬の記録はなかった。併用薬はオメプラゾール及びカリウムであった。食道炎のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 373 日目，被験者は退院し，食道炎は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，食道炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，食道炎は既存の食道炎の再燃／再発に関連している可能性が高いことを挙げた。また，リスク因子として飲酒歴及びカリウム補助剤を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
表在性血栓性静脈炎	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
PERIPHERAL NERVE DISORDER: TRIGEMINAL NEURALGIA	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
METATARSAL FRACTURE	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: DISCOPATHY C4-C5-C6 DISC REMOVAL	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
EVRA	1 IU	QD	98	253

COLECALCIFEROL	2000 IU	QD	141	ONGOING
CALCIUM	500 MG	QD	141	252
ENOXAPARIN	80 MG	BID	213	225
KETOPROFEN	100 MG	BID	213	226
PANTOPRAZOLE	40 MG	QD	213	240

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	SUPERFICIAL THROMBOPHLEBITIS BELOW R KNEE
Preferred term	表在性血栓性静脈炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 213
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	324
Duration of AE	112 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	VEIN THROBOSIS SUPERPHICIAL
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。BMI は 30.9（肥満と判断された），非喫煙者であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であり，血栓塞栓症の病歴はなかった。メトトレキサート（20[redacted] 年～），sulfasalazine 及びレフルノミド（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，ステロイド（20[redacted] 年～）及びホルモン避妊薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は表在性血栓性静脈炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 213 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は右膝の下に表在性血栓性静脈炎を発現した。右脚の腫脹が認められ，投与 316 日目に被験者は入院した。超音波検査で右伏在静脈に血栓後の変化が認められた。両下肢の深部静脈血栓症の徴候は認められなかった。治療薬として，ヘパリン，リバーロキサバン，sulodexide，エノキサパリン及びケトプロフェンが投与された。併用薬は Evra で，投与が中止された。投与 316～333 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 320 日目，被験者は退院した。投与 324 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，表在性血栓性静脈炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，表在性血栓性静脈炎の一般的なリスク因子として肥満（スクリーニング時の BMI は 30.9）及びホルモン避妊薬（Evra 配合パッチ）を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
冠動脈疾患	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ASTHMA	20[redacted]
CORONARY ARTERY DISEASE: SYMPTOM WAS CHEST PAIN.WAS BYPASSED WITH THE CAUSE OF VASCULAR OCCLUSION	20[redacted]
DIABETES MELLITUS	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: HIGH OF CHOLESTEROL	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
POST MENOPAUSAL	

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 97	97
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 98		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
PREDNISOLONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ATORVASTATIN	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CARVEDILOL	6.25 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CLOPIDOGREL	75 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FUROSEMIDE	40 MG	OTHER (ONCE IN TWO DAYS)	Y: 20[redacted]	440
HUMALOG MIX	26 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	460
HUMALOG MIX	28 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	460
ESOMEPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	382
BREO ELLIPTA	100/25 OTHER	QD	118	ONGOING
ISOSORBIDE MONONITRATE	20 MG	BID	250	ONGOING
TRANDOLAPRIL	0.5 MG	QD	250	378
ENOXAPARIN	60 MG	BID	336	341
GEMIFLOXACIN	320 MG	QD	343	350

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	WORSENING CORONARY ARTERY DISEASE
Preferred term	冠動脈疾患
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 370
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	382
Duration of AE	13 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	CORONARY DISEASE ARTERY
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。BMI は 32（肥満と判断された），非喫煙者であった。関連する病歴は，冠動脈疾患，糖尿病，高血圧，高脂血症，喘息及び関節リウマチ（19[redacted] 年～）であった。被験者は冠動脈疾患を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 370 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は冠動脈疾患増悪を発現した。被験者は，糖尿病及び高脂血症の悪化（いずれも非重篤）を併発していた。胸痛が認められた。トロポニン値を下表に示す。投与 381 日目，血管造影検査のため，被験者は入院した。血管造影検査で，左前下行枝狭窄（100%），左回旋枝狭窄（98%），右冠動脈狭窄（40%～50%），及び後下行枝狭窄（60%）が認められた。回旋枝の経皮的冠動脈形成及びステント留置が行われ，問題なく完了した。治療薬として，エノキサパリン及び acetylsalicylic acid が投与された。併用薬はカルベジロール，クロピドグレル，フロセミド，アトルバスタチン，インスリン及びイソソルビドであった。投与 378～383 日目，本事象のため治験薬の投与は中断され，再発は認められなかった。投与 382 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，冠動脈疾患は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，既存の冠動脈疾患に関連している可能性が高いことを挙げた。また，リスク因子として被験者の年齢，既存の糖尿病，高血圧及びコレステロール高値を挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Troponin I (Reference Range: 0.02 - 0.06 ng/mL)
370	0.04
374	0.28
375	1.39

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
慢性閉塞性肺疾患	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 30 MG QD	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: HGB VALUE IS LOW	20[redacted]
DEPRESSION	[redacted]20[redacted]
DIABETES MELLITUS	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
TUBERCULOSIS: LATENT TB	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ALLERGIC ASTHMA	[redacted]20[redacted]
POST MENOPAUSAL	

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
RAMIPRIL	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LANSOPRAZOLE	30 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
EUCREAS	50/1000 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
GLICLAZIDE	30 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALCIUM CARBONATE	600 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DICLOFENAC	75 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISOLONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CYANOCOBALAMIN	1 ML	OTHER (EVERY MONTH)	Y: 20[redacted]	ONGOING
DULOXETINE	60 MG	QD	-42	ONGOING
LERCANIDIPINE	10 MG	QD	-42	ONGOING
IRON	100 MG	QD	37	417
FUROSEMIDE	40 MG	OTHER (2 TIMES A WEEK)	343	ONGOING
ERDOSTEINE	300 MG	BID	386	393
ROXITHROMYCIN	500 MG	BID	386	393
SERETIDE	25/250 OTHER	QD	386	393
MONTELUKAST	10 MG	QD	388	393
THEOPHYLLINE	300 MG	QD	388	393

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	WORSENING OF COPD
Preferred term	慢性閉塞性肺疾患
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 393
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	WORSENING OF COPD
Discontinued Study Drug Due to the	NO

Event	
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。非喫煙者であった。関連する病歴は，アレルギー性喘息であった。被験者は慢性閉塞性肺疾患を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 393 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は慢性閉塞性肺疾患増悪を発現し，入院した。被験者は先行して慢性閉塞性肺疾患（非重篤，消失）を発現していた。胸痛，息切れ及び咳嗽が認められた。胸部 X 線検査は正常であった。治療薬として，輸液（静脈内），erdosteine，ロキシスロマイシン，seretide，モンテルカスト，テオフィリン，メチルプレドニゾロン，ブデソニド，pantoprazole 及びエノキサパリンが投与された。本事象のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 399 日目，被験者は退院した。最終診察時点で，本事象は未消失と判断された。

治験責任医師は，慢性閉塞性肺疾患は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，既存のアレルギー性喘息を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
関節リウマチ	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	3[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date

Tobacco Use*	Alcohol Use
NO INFORMATION.	NO INFORMATION.

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 101	101
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 102	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	-5
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
LANSOPRAZOLE	30 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
NAPROXEN	550 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
NAPROXEN	500 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISOLONE	5 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING

TRAMADOL	100 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
ALL OTHER NON-THERAPEUTIC PRODUCTS		QD	1	16

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	WORSENING OF RHEUMATOID ARTHRITIS PAIN
Preferred term	関節リウマチ
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 1
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	17
Duration of AE	17 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	RHEUMATOID ARTHRITIS
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，3[redacted] 歳（登録時）の白人男性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は関節リウマチを発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 1 日目（治験薬初回投与前），被験者は腫脹を伴う高度の関節痛を訴え，安静及び疼痛管理のため，同日入院した。経皮的末梢神経電気刺激及び冷感療法を受けた。関連する併用関節リウマチ治療薬は，プレドニゾロン，naprosyn，トラマドール及びナプロキセンであった。本事象のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 17 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，関節リウマチは治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，既存の関節リウマチを挙げ，本事象は盲検下の治験薬投与前に発現したことも挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
心筋梗塞	X	X	X	X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	7[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: CHRONIC ANEMIA	19[redacted]
DIABETES MELLITUS: DIABETES TYPE 2	19[redacted]
HYPERLIPIDEMIA	20[redacted]
HYPERTENSION: HIGH BLOOD PRESSURE	20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	19[redacted]
KIDNEY DISORDER: STAGE THREE	20[redacted]
MIGRAINE HEADACHE: SINUS HEADACHES	20[redacted]
PNEUMONIA	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BASAL CELL CARCINOMA	20[redacted]
DIZZINESS	20[redacted]
OBESITY	19[redacted]
PERIPHERAL NEUROPATHY	20[redacted]
POST MENOPAUSAL	19[redacted]
RAPID HEARTBEAT	19[redacted]
SEASONAL ALLERGIES	20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: LEFT EYE CATARACTS	[redacted]20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: RIGHT EYE CATARACTS	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	

PIPES (NEVER)

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99	[redacted]20[redacted] / 296	198

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
HYDROCHLOROTHIAZIDE	25 MG	QD	Y: 20[redacted]	296
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	QD	Y: 20[redacted]	296
ASCORBIC ACID	500 MG	QD	Y: 20[redacted]	296
CYANOCOBALAMIN	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	296
LEKOVIT CA	600 MG	QD	Y: 20[redacted]	296
TOCOPHEROL	400 MG	QD	Y: 20[redacted]	296
CENTRUM SILVER	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	296
FOSINOPRIL	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	296
HUMAN MIXTARD	70/30 OTHER	OTHER (AS NEEDED)	Y: 20[redacted]	296
LEVOTHYROXINE	88 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	296
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	296
PRAVASTATIN	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	296
IBUPROFEN	200 MG	PRN	Y: 20[redacted]	296
CARVEDILOL	3.125 MG	QD	77	296
FUROSEMIDE	40 MG	QD	77	296
POTASSIUM	10 MEQ	QD	77	296
NITROFURANTOIN	100 MG	BID	261	296

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, DEATH, EVENT OF INTEREST*

Event Description	MI
Preferred term	心筋梗塞
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 297 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	7[redacted]

AE Stopped Rx Day	297 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	1 DAY
Severity	LIFE THREATENING
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	CARDIO PULMONARY ARREST
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。非喫煙者であった。関連する病歴は，高血圧，心拍増加，糖尿病，甲状腺機能低下症，高脂血症，肥満（BMI は 45.2），腎臓病（第 3 期）及び関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。被験者は心筋梗塞を発現し，死亡した。

Clinical Course of Event 1:

投与 297 日目（最終投与後 1 日目），被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は心筋梗塞を発現した。被験者は，うっ血性心不全及び尿路感染を併発していた。被験者は胸部不快感を訴えた。救急医療班が心室細動を発現した被験者を発見し，対応した。その後，被験者は無反応になり，心肺蘇生は効果がなかった。被験者は病院に向かう途中で死亡したと報告された。併用薬はヒドロクロロチアジド，acetylsalicylic acid，レボチロキシン，fosinopril，インスリン，プラバスタチン，カルベジロール及びフロセミドであった。死亡診断書では，死因は心肺停止，心室細動及び急性心筋梗塞であった。剖検が行われたかは不明であった。死亡時，被験者は治験薬の投与を継続していた。

治験責任医師は，心筋梗塞は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，リスク因子である高血圧，糖尿病，腎臓病（第 3 期）及び高脂血症を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
骨髄炎	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DEPRESSION: SEVERE MANIC	20[redacted]
DIABETES MELLITUS	19[redacted]
DIABETES MELLITUS: DIABETIC NEUROPATHY	20[redacted]
DIABETES MELLITUS: HYPERGLYCEMIA	[redacted]20[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: HYDROCODONE	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: CATARACTS BILATERALLY	[redacted]20[redacted]
HEARING DISORDER: HEARING LOSS RIGHT EAR	20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
KIDNEY DISORDER: CYST ON LEFT KIDNEY	[redacted]20[redacted]
LIVER DISEASE (EXCLUDING HEPATITIS): HEPATOMEGALY	[redacted]20[redacted]
OBESITY	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BENIGN CALCIFICATIONS LEFT BREAST	[redacted]20[redacted]
BILATERAL OVARIAN SIMPLE CYSTS	[redacted]20[redacted]
DEGENERATIVE BONE DISEASE	[redacted]20[redacted]
DRY MOUTH	[redacted]20[redacted]
ENLARGEMENT OF RIGHT PAROTID GLAND	[redacted]20[redacted]
HYPERCHOLESTEROLISM	[redacted]20[redacted]
PANIC ATTACK	20[redacted]
SCHIZOPHRENIA	20[redacted]
GENITOURINARY: HYSTERECTOMY	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (BEFORE, P1Y 0.25 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 96	96
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 97		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
NAPROXEN	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
METFORMIN	500 MG	QID	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	800 OTHER	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
TRAMADOL	50 MG	PRN	-58	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	QD	-30	ONGOING
CARIPRAZINE	3 MG	QD	-30	ONGOING
CYANOCOBALAMIN	1000 OTHER	QD	-30	ONGOING
DAPAGLIFLOZIN	5 MG	QD	-30	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	50000 IU	QD	-30	ONGOING
FISH OIL	1200 OTHER	BID	-30	ONGOING
GABAPENTIN	100 MG	TID	-30	ONGOING
LOSARTAN	100 MG	QD	-30	ONGOING
PRAVASTATIN	20 MG	QD	-30	ONGOING
INSULIN GLARGINE	25 MG	QD	-30	172

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	OSTEOMYELITIS OF LEFT HALLUX
Preferred term	骨髄炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 171

Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	177
Duration of AE	7 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	DIABETES MELLITUS
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。元喫煙者（0.25 箱／日を 1 年間，19[redacted] 年に禁煙）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（19[redacted] 年～），糖尿病，糖尿病性ニューロパチー，変性骨疾患，肥満（BMI は 35.0）であった。メトトレキサート（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は骨髄炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 171 日目，被験者は悪寒，浮動性めまい，脱力，悪心，嘔吐，及び 2 週間前から左母趾の感染があり，救急科を受診し，入院した。被験者は創傷治療を受けており，入院の数日前から Bactrim を投与していた。被験者は糖尿病性足感染と診断された。被験者の糖尿病はコントロール不良であり，薬剤のコンプライアンスも不良であった。核磁気共鳴画像法検査で母趾の末節骨の近くに異常な液貯留が認められ，骨髄炎を明確に否定することできなかった。創傷の嫌気培養検査で bacteroid staphylococcus fragilis 属 β-ラクタマーゼ陽性のわずかな増殖が認められた。治療薬として，クリンダマイシン及び Vicodin が投与された。併用薬はメトホルミン，ダパグリフロジン及びガバペンチンであった。投与 178 日目，左母趾が切断された。投与 171 日目，本事象のため治験薬の投与は中断され，投与 201 日目に再開された。投与 177 日目，本事象は消失したと判断され，2 日後に被験者は退院した。

治験責任医師は，骨髄炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，本事象は既存の糖尿病，糖尿病性ニューロパチー及び肥満に関連している可能性が高いことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
胃腸炎	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	5[redacted]	FEMALE	BLACK OR AFRICAN AMERICAN

Medical History*	Onset Date
ANEMIA	19[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: VICODIN---ITCHING	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHICKEN POX	19[redacted]
DEHYDRATION	20[redacted]
INFLAMED UTERINE FIBROIDS	20[redacted]
MENOPAUSE	[redacted]20[redacted]
NEAR SIGHTED	19[redacted]
WHOLE BODY: FATTY TUMOR REMOVED FROM LEFT RIBS	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 97	97
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 98		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	-57	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	GASTROENTERITIS
Preferred term	胃腸炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 350
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	365
Duration of AE	16 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の黒人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。非喫煙者であった。ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は胃腸炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 350 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は胃腸炎を発現し，翌日に入院した。被験者は魚介類の摂取後，腹痛，悪心，嘔吐及び下痢を発現した。胸痛，息切れ，発熱又は悪寒は認められなかった。腹部及び骨盤のコンピュータ断層撮影検査で，小腸遠位部から盲腸及び回腸末端部にかけて軽度から中等度の炎症性変化が認められた。白血球数は 16.1 K/UL（基準範囲：4.2～11.1 K/UL），好中球は 80%（基準範囲：57%～69%），単球は 2%（基準範囲：4%～13%），及びリンパ球は 18%（基準範囲：25%～33%）であった。便検査では潜血が陽性であったが，細菌は検出されなかった。治療薬として，輸液（静脈内），シプロフロキサシン及びメトロニダゾールが投与された。併用薬は prednisone であった。投与 350～365 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。症状は改善し，投与 351 日目に被験者は退院した。投与 365 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，胃腸炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，本事象は一般集団でよくみられることを挙げた。また，本事象発現前に摂取した魚介類の料理をリスク因子として挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
肺炎	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	7[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DIABETES MELLITUS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BLADDER INFECTIONS	19[redacted]
CHRONIC URINARY TRACT INFECTION	19[redacted]
CHRONIC UTI	19[redacted]
COMPRESSION FRACTURE L1	[redacted]20[redacted]
OVERACTIVE BLADDER	20[redacted]
SEASONAL ALLERGIES	20[redacted]
STOMACH CANCER	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: GASTRIC BYPASS	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: HYSTERECTOMY	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: STOMACH RESECTION	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: TUBAL LIGATION	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 1	[redacted] / 101	101
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 102	[redacted] / 505	404

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ESTROGENS CONJUGATED	1 G	OTHER (Q2W)	Y: 20[redacted]	ONGOING
METFORMIN	500 MG	QD	Y: 20[redacted]	295
OXYBUTYNIN	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FLUTICASONE	2 OTHER	PRN	-252	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	-100	ONGOING
CYANOCOBALAMIN	1000 UG	OTHER (EVERY 14 DAYS)	295	ONGOING
CLINDAMYCIN	300 MG	TID	295	302
PARACETAMOL	1 G	PRN	295	302
SODIUM CHLORIDE	1000 ML	OTHER (UNKNOWN)	295	302

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	PNEUMONIA
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 295
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	312
Duration of AE	18 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	BACTERIAL INFECTION
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION,

IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。非喫煙者であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），糖尿病であった。また，胸部 X 線検査で軽度な慢性間質性病変が認められ，スクリーニング時に左側の胸水があった。被験者は肺炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 295 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は咳嗽，疲労，脱力，発熱，悪心及び嘔吐が認められ，肺炎のため入院した。治療薬としてクリンダマイシンが投与された。投与 296～302 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 302 日目，被験者は退院した。投与 312 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，肺炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
うっ血性心筋症	X		X	X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 15 MG QD	5[redacted]	MALE	BLACK OR AFRICAN AMERICAN

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: IRON DEFICIENT ANEMIA	20[redacted]
COGNITIVE OR PSYCHIATRIC DISORDER: ANXIETY	20[redacted]
COGNITIVE OR PSYCHIATRIC DISORDER: DEPRESSION - SITUATIONAL	20[redacted]
DIABETES MELLITUS: TYPE 2 DIABETES MELLITUS	20[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: ALLERGIC ADALAT CC - HYPOTENSION	20[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: ALLERGIC LISINOPRIL - SYNCOPE	20[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: ALLERGIC PENICILLIN - SWELLING	19[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: ALLERGIC STATIN MEDICATIONS - MUSCLE PAIN	20[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: SEASONAL ALLERGIES - SNEEZING, CONGESTION	19[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: DRY EYE	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ATTENTION DEFICIT DISORDER	[redacted]20[redacted]
ERECTILE DYSFUNCTION	20[redacted]
HYPERCHOLESTEROLEMIA	20[redacted]
INSOMNIA	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2 DRINKS QD)

CIGARETTES (BEFORE, P20Y 1 PACK QD)

CIGARS (NEVER)

PIPES (NEVER)

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted] / 1	[redacted] / 98	98
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 99	[redacted] / 418	320

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
CLONIDINE	0.1 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	457
FLUTICASONE	2 OTHER	PRN	Y: 20[redacted]	585
METFORMIN	1000 MG	BID	Y: 20[redacted]	585
ARIPIPRAZOLE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	585
CITALOPRAM	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	585
MULTIVITAMIN	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	585
NAPROXEN	500 MG	PRN	Y: 20[redacted]	585
SAXAGLIPTIN	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	585
SILDENAFIL	100 MG	PRN	Y: 20[redacted]	585
METHYLPHENIDATE	20 MG	OTHER (5X/WEEK)	124	585
ERGOCALCIFEROL	50000 IU	QD	170	304
CARMELLOSE	2 GTT	PRN	185	549
ROSUVASTATIN	10 MG	QD	260	488
ERGOCALCIFEROL	50000 IU	OTHER (QW)	275	585
INSULIN GLARGINE	50 OTHER	QD	292	313
INSULIN ASPART	20 OTHER	BID	292	488
FISH OIL	3000 MG	QD	292	585
ZOLPIDEM	10 MG	PRN	305	585
INSULIN GLARGINE	28 IU	BID	314	488

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, DEATH, EVENT OF INTEREST*

Event Description	DILATED CARDIOMYOPATHY

Preferred term	うっ血性心筋症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 330
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	585 (167 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	256 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	SUBJECT'S HISTORY OF DILATED CARDIOMYOPATHY, WITH OTHER SIGNIFICANT CONDITIONS OF HYPERTENSIVE CARDIOVASCULAR DISEASE, DIABETES MELLITUS, AND RHEUMATOID ARTHRITIS
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	DEATH OF SUBJECT

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の黒人男性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。BMI は 29.1（過体重と判断された），元喫煙者（1 箱／日を 20 年間，19[redacted] 年に禁煙），元飲酒者であった。関連する病歴は，高脂血症，高コレステロール血症，2 型糖尿病，高血圧及び関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。被験者はうっ血性心筋症を発現し，死亡した。

Clinical Course of Event 1:

投与 330 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）に心電図異常が確認された。被験者は軽度の胸痛を 2 回発現しており，本人は胃食道逆流が原因だと考えていた。その後，治験実施施設を来院した際，被験者に自覚症状はなかった。投与 585 日目（最終投与後 167 日目），被験者の死亡が発見された。被験者は，先行して血中クレアチンホスホキナーゼ増加，血中トリグリセリド増加，汗腺炎及び糖尿病増悪（いずれも非重篤，消失）を発現していた。併用薬はメトホルミン，サキサグリプチン，ロサルタン，ロスバスタチン，カルベジロール，アダリムマブ及びインスリンであった。剖検では，死因は拡張型心筋症であり，その要因として高血圧性心血管疾患，糖尿病及び関節リウマチを挙げた。投与 418 日目，治験薬の投与を中止した。

治験責任医師は，うっ血性心筋症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，本事象は既存の糖尿病，高血圧及び高脂血症に関連している可能性が高いことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
肺塞栓症	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	7[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ANEMIA	19[redacted]
HYPOTHYROIDISM	19[redacted]
OSTEOARTHRITIS: OSTOEARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ABDOMINAL BLOATING	[redacted]20[redacted]
ANXIETY	19[redacted]
BILATERAL UPPER EXTREMITY PARESTHESIA	20[redacted]
BOUCHARD"S NODES	20[redacted]
CERVICALGIA	20[redacted]
CHRONIC FATIGUE	19[redacted]
CHRONIC HAIR LOSS	[redacted]20[redacted]
CHRONIC HEADACHES	20[redacted]
CHRONIC KNEE PAIN	20[redacted]
DEGENERATIVE JOINT DISEASE	19[redacted]
HEBERDEN'S NODES	20[redacted]
INSOMNIA	19[redacted]
IRRITABLE SKIN SENSATION	[redacted]20[redacted]
NECK PAIN	19[redacted]
NIGHT SWEATS	20[redacted]
PHLEBITIS	19[redacted]
PRURITUS	20[redacted]
SEASONAL ALLERGIES	19[redacted]

TEMPERATURE INTOLERANCE	[redacted]20[redacted]
TEMPOROMANDIBULAR JOINT DYSFUNCTION	19[redacted]
UNINTENTIONAL WEIGHT GAIN	[redacted]20[redacted]
UTICARIA	20[redacted]
VARICOSE VEINS	19[redacted]
VITAMIN D DEFICIENCY	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: HYSTERECTOMY TOTAL	19[redacted]

Tobacco Use*	**Alcohol Use**
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	**Route**	**First Dose Date/Day**	**Last Dose Date/Day**	**Duration (Days)**
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	**Dose/Units**	**Frequency**	**Start RX Day or Year**	**Stop RX Day**
ALPRAZOLAM	0.125 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
VICODIN	10/325 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DICLOFENAC	75 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
DICLOFENAC	4 G	QID	Y: 20[redacted]	ONGOING
CYANOCOBALAMIN	1000 OTHER	OTHER (MONTHLY)	Y: 20[redacted]	ONGOING
PROGESTERONE	1 OTHER	QD	-225	370
PREDNISONE	5 MG	QD	-223	ONGOING
CYCLOBENZAPRINE	5 MG	OTHER (QHS)	-188	ONGOING
SPIRONOLACTONE	50 MG	QD	-187	ONGOING
THYROID	90 MG	QD	-138	ONGOING
BIOTIN	10000 OTHER	QD	-135	ONGOING

COLECALCIFEROL	1000 IU	QD	-135	ONGOING
ALENDRONIC ACID	70 MG	EVERY WEEK	198	ONGOING
IOHEXOL	75 ML	OTHER (ONCE)	368	368
KETOROLAC	15 MG	OTHER (ONCE)	368	368
PROMETHAZINE	12.5 MG	OTHER (ONCE)	368	368
SODIUM CHLORIDE	1000 ML	OTHER (ONCE)	368	368

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	PULMONARY EMBOLI
Preferred term	肺塞栓症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 368
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	HORMONE REPLACEMENT THERAPY AND DECREASED PHYSICAL ACTIVITY
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。非喫煙者であった。関連する病歴は，静脈瘤，静脈炎，子宮全摘，ホルモン補充療法及び関節リウマチ（19[redacted] 年～）であり，深部静脈血栓症又は肺塞栓症の病歴はなかった。被験者は肺塞栓症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 368 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は悪心，嘔吐，下痢及び微熱を発現した。足部浮腫，胸痛又は息切れは認められなかった。被験者は先行して，高血圧（消失）を発現していた。被験者に深部静脈血栓症の家族歴はなかった。両下肢のドップラー検査では，深部静脈血

栓症の所見は認められなかった。腹部及び骨盤のコンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査で，右肺に動脈塞栓が認められた。被験者は入院し，治療薬として輸液（静脈内），エノキサパリン及びリバーロキサバンが投与された。CT 肺血管造影検査で，両肺下葉の肺塞栓が認められた。両下肢静脈のドップラー超音波検査では，深部静脈血栓症の所見は認められなかった。関連する併用薬はプロゲステロン（クリーム）で，投与が中止された。投与 365～385 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 372 日目，被験者は退院した。最終診察時点で，本事象は未消失と判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，肺塞栓症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，被験者の年齢，既存の静脈瘤及び基礎疾患の関節リウマチを含むリスク因子を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
うっ血性心不全	X	X		X
慢性閉塞性肺疾患		X		
高血圧		X		
悪心		X		
洞性頻脈		X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	7[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ASTHMA	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
GERD	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA	20[redacted]
LUMBAR PAIN	20[redacted]
MENOPAUSAL	19[redacted]
NEUROPATHIC PAIN	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LAMINECTOMY	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LAMINOPLASTY	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT SHOULDER SURGERY	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT SHOULDER SURGERY	[redacted]20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: LEFT KNEE REPLACEMENT	[redacted]20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: RIGHT KNEE	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: RIGHT KNEE REPLACEMENT	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	

PIPES (NEVER)

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 100	100
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 101	[redacted]20[redacted] / 345	245

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	5 MG	OTHER (5 DAYS A WEEK)	Y: 20[redacted]	ONGOING
PANTOPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SIMVASTATIN	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
GABAPENTIN	500 MG	QD	Y: 20[redacted]	336
SERETIDE	100-50 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ACLIDINIUM	400 OTHER	OTHER (Q12HRS)	338	ONGOING
ALUMINIUM W/MAGNESIUM HYDROXIDE/SIMETICONE	30 ML	OTHER (Q4HRS PRN)	338	ONGOING
ATROPINE	0.1 OTHER	PRN	338	ONGOING
GABAPENTIN	400 MG	QD	338	ONGOING
GLYCERYL TRINITRATE	0.4 MG	OTHER (EVERY 5 MINS PRN)	338	ONGOING
IPRATROPIUM	0.5/2.5 MG	OTHER (Q4HRS PRN)	338	ONGOING
PARACETAMOL	650 MG	PRN	338	ONGOING
SALBUTAMOL	2.5 OTHER	OTHER (Q4HRS)	338	ONGOING
TEMAZEPAM	15 MG	QD	338	ONGOING
ENOXAPARIN	40 MG	QD	338	341
LIDOCAINE	100 MG	PRN	338	341
SODIUM CHLORIDE	0.9 %	OTHER (Q8-	338	341

		10,HRS PRN)		
LISINOPRIL	2.5 MG	QD	340	ONGOING
CARVEDILOL	3.125 MG	BID	341	ONGOING
MONTELUKAST	10 MG	QD	341	ONGOING
PARACETAMOL	325 MG	OTHER (Q6HRS PRN)	341	ONGOING
VICODIN	5-325 MG	OTHER (Q6HRS PRN)	341	ONGOING
DIAZEPAM	5 MG	OTHER (ONCE)	341	341
FUROSEMIDE	20 OTHER	QD	341	341
MECLOZINE	25 MG	PRN	341	341
MORPHINE	2 MG	OTHER (Q4HRS PRN)	341	341
ONDANSETRON	4 MG	OTHER (Q6HRS PRN)	341	341

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	CONGESTIVE HEART FAILURE
Preferred term	うっ血性心不全
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 333
Age at AE Onset	8[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	UNKNOWN AT THIS TIME
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY

EVENT #2: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE
Preferred term	慢性閉塞性肺疾患
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 333

Age at AE Onset	8[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	NONE

EVENT #3: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	SINUS TACHYCARDIA
Preferred term	洞性頻脈
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 338
Age at AE Onset	8[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	NONE

EVENT #4: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	HYPERTENSION
Preferred term	高血圧
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 340
Age at AE Onset	8[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY

Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	NONE

EVENT #5: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	SYMPTOMS OF NAUSE
Preferred term	悪心
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 341
Age at AE Onset	8[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	NONE

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。BMI は 32.8（肥満と判断された），非喫煙者であった。関連する病歴は，高脂血症，喘息及び関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。被験者はうっ血性心不全，洞性頻脈，悪心，慢性閉塞性肺疾患及び高血圧を発現した。

Clinical Course of Events 1, 2, 3, 4, and 5:

投与 333 日目，被験者（発現時の年齢 8[redacted] 歳）はうっ血性心不全及び慢性閉塞性肺疾患を発現し，4 日後に入院した。息切れ，アンギナ，浮動性めまい及び軽度の頻脈が認められた。投与 338 日目，心電図検査で不定期に発生する上室性期外収縮を伴う洞性頻脈が認められた。心臓バイオマーカーの検査は行われなかった。胸部 X 線検査では，血管形成増加及び少量の滲出液を伴う軽度のうっ血性心不全，及び気管支壁肥厚が認められたが，硬化はなかった。スクリーニング時の心電図検査及び胸部 X 線検査は正常であった。投与 340 日目，被験者は高血圧を発現した。血圧値を下表に示す。投与 341 日目，被験者は悪心を発現した。治療薬としてアクリジニウム，サルブタモール，alum-mag hydroxide，アトロピン，エノキサパリン，イプラトロピウ

ム，glyceryl trinitrate，輸液（静脈内），リシノプリル，カルベジロール，フロセミド，モンテルカスト，モルヒネ及びオンダンセトロンが投与された。併用薬はシンバスタチン，pantoprazole，acetylsalicylic acid 及び seretide であった。投与 345 日目，うっ血性心不全，慢性閉塞性肺疾患，高血圧，悪心及び洞性頻脈のため治験薬の投与は中止された。投与 341 日目，被験者は退院した。最終診察時点で，うっ血性心不全，慢性閉塞性肺疾患，高血圧，悪心及び洞性頻脈は未消失と判断された。投与 367 日目，被験者は同意撤回し，治験は中止された。

治験責任医師は，うっ血性心不全，悪心，慢性閉塞性肺疾患及び高血圧は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

治験責任医師は，洞性頻脈は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

治験依頼者は，うっ血性心不全は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，被験者の年齢，閉経状態，肥満及び既存の高脂血症に関連している可能性が高いことを挙げた。

Blood Pressure

Treatment Day	Blood Pressure mmHg
1	136/80
186	140/82
254	138/78
340	Not Provided
367	109/74

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
脳血管発作	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 30 MG QD	4[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DEPRESSION	
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: PERCOCET ALLERGY	20[redacted]
HYPOTHYROIDISM: HYPOTHYROID	
MIGRAINE HEADACHE: CHRONIC MIGRAINE	
OBESITY	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
SLEEP APNEA: INSOMNIA	

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ANXIETY	20[redacted]
COLONOSCOPY	20[redacted]
HYPERMOBILITY SYNDROME	
LOW BACK PAIN	
NON ACTIVE FIBROMYALGIA	20[redacted]
SICCA SYNDROME	
TELANGIECTASIA	[redacted]20[redacted]
NEUROLOGIC AND PSYCHIATRIC SYSTEM: SPINAL CORD STIMULATOR IMPLANT	
OTHER BODY SYSTEM: TOE AMPUTATION	
OTHER BODY SYSTEM: TOTAL HYSTERECTOMY	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P20Y 1 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 99	99
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 100	[redacted]20[redacted] / 184	85

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
GABAPENTIN	100 MG	PRN	-290	ONGOING
TOPIRAMATE	200 MG	BID	-158	ONGOING
THYRAR	90 MG	QD	-131	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	BID	-131	198
FOLIC ACID	400 OTHER	EVERY WEEK	-41	ONGOING
TRAZODONE	50 MG	OTHER (QHS)	-13	ONGOING
CYCLOBENZAPRINE	10 MG	PRN	4	ONGOING
NAPROXEN SODIUM W/SUMATRIPTAN SUCCINATE	85/500 MG	PRN	4	ONGOING
VICODIN	10/325 MG	PRN	25	ONGOING
CELECOXIB	200 MG	BID	51	ONGOING
VENLAFAXINE	50 MG	BID	51	ONGOING
FUROSEMIDE	40 MG	QD	149	ONGOING
OXYCODONE	15 MG	TID	156	ONGOING
DICLOFENAC	1 %	TID	167	ONGOING
METOPROLOL	25 MG	BID	167	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	LEFT HEMISPHERIC STROKE
Preferred term	脳血管発作
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 195 (11 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	198 (14 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	4 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by	REASONABLE POSSIBILITY

Investigator	
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION, LIFE THREATENING

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，4[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。喫煙者（1 箱／日を 20 年間）であった。関連する病歴は，慢性片頭痛であった。被験者は脳血管発作を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 195 日目（最終投与後 11 日目），被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は起床後に会話中の単語の思考困難を訴え，精査のため同日に病院を受診した。脳の核磁気共鳴画像法検査（造影剤なし）で，左側頭葉に急性虚血が認められた。頭部コンピュータ断層撮影検査（造影剤なし）では，頭蓋内に急性所見は認められなかった。胸部 X 線検査（ポータブル撮影）の正面撮影像は正常であった。心電図検査では，洞調律，心拍数 73 拍，正常軸が確認され，ST 部分上昇型心筋梗塞は認められなかった。被験者は，不全失語症が認められる左半球の脳卒中，失語症並びに左顔面の運動及び／又は感覚消失と診断された。長期の後遺症は認められなかった。障害尺度は中等度であり，多少の介助を必要とするが，補助なしでの歩行は可能であった。治療薬として acetylsalicylic acid 及びアトルバスタチンが投与された。投与 184 日目，本事象の発現前に治験薬の投与は中止された。投与 198 日目（最終投与後 14 日目），被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，脳血管発作は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，脳血管発作は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，基礎疾患の脳血管障害（片頭痛の病歴があり，血管攣縮が疑われた）を挙げた。また，治験薬の最終投与日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（本事象発現の 11 日前）であり，ウパダシチニブの消失半減期はわずか 10 時間なので時間的な関連性は考えにくいことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
肺炎	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DEPRESSION	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
HYPOTHYROIDISM: TAKING SYNTHROID	20[redacted]
MIGRAINE HEADACHE	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
INSOMNIA	20[redacted]
RESTLESS LEG SYNDROME	20[redacted]
GASTROINTESTINAL: CHOLESYSTECTOMY	19[redacted]
GENITOURINARY: BILATERAL TUBAL LIGATION	19[redacted]
METABOLIC: THYROIDECTOMY	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT KNEE ARTHROSCOPIC SURGERY FOR TORN LIGAMENT	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT KNEE ARTHROSCOPIC SURGERY FOR TORN LIGAMENT	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (BEFORE, P25Y 1 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)

ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 95	95
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 96	[redacted]20[redacted] / 183	88

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ARIPIPRAZOLE	15 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SUVOREXANT	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SERTRALINE	100 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVOTHYROXINE	112 UG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PRAMIPEXOLE	4 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
CYCLOBENZAPRINE	10 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
NABUMETONE	500 UG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
TIZANIDINE	4 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
IBUPROFEN	200 MG	OTHER (ONCE)	139	139
IBUPROFEN	200 MG	PRN	139	139

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	PNEUMONIA
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 142
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	145
Duration of AE	4 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。元喫煙者（1 箱／日を 25 年間，20[redacted] 年に禁煙）であった。メトトレキサート（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は肺炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 142 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は発熱，並びに呼吸時の胸痛及び全身の疼痛を発現し，救急科を受診した。被験者は肺炎と診断され，同日に入院した。治療薬として prednisone 及び抗生物質（詳細不明）が投与された。投与 145 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。投与 142～145 日目，本事象のため治験薬の投与を中断した。詳細情報を要求したが，入手できなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は，肺炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count (Reference Range: 0.91 - 4.28 GI/L)	Absolute Neutrophil Count (Reference Range: 1.96 - 7.23 GI/L)
1	1.42	3.65
141	1.26	9.77
183	1.62	6.35

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
虚血性脳卒中	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	7[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DEPRESSION: DEPRESSION	19[redacted]
DIABETES MELLITUS: DIABETES MELLITUS TYPE 2	19[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: REFLUX	[redacted]20[redacted]
HYPOTHYROIDISM: HYPOTHYROIDISM	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHRONIC COUGH	20[redacted]
DENTAL ABCESS	[redacted]20[redacted]
DISTAL RIGHT FIBULA AND TIBULA INJURY	19[redacted]
HOT FLUSHES	20[redacted]
LIGAMENT INJURY RIGHT KNEE	20[redacted]
POST MENOPAUSAL	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: FIBROMA REMOVAL LEFT BREAST	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
NO INFORMATION.	NO INFORMATION.

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 27	27

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
BCG VACCINE			Y: 19[redacted]	ONGOING
CALCIUM CARBONATE	1.0 OTHER	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
CALCIUM WITH VITAMIN D	1.0 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
GAVISCON	1.0 OTHER	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
INSULIN DEFALAN	96 IU	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
INSULIN GLULISINE	26.0 IU	TID	Y: 19[redacted]	ONGOING
LEVOTHYROXINE	100 UG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
LITHIUM	400.0 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
TIBOLONE	1.0 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CELECOXIB	200.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	50000 OTHER	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	17.5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	-1
AUGMENTIN	1.0 G	BID	1	6
DICLOFENAC	50.00 OTHER	TID	1	6
PROBIOTICS	1.0 OTHER	BID	1	6

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	LEFT TRANSISCHAEMIC CEREBROVASCULAR ACCIDENT
Preferred term	虚血性脳卒中
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 23
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	24
Duration of AE	2 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	DIABETES
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, LIFE THREATENING

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び糖尿病であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は虚血性脳卒中を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 23 日目，被験者は左側の顔面，腕及び脚に運動消失及び感覚消失のいずれか又は両方を発現し，入院した。トロポニンは 22 ng/L（基準範囲：lower range ≥ 15 - ≤ 15 ng/L）であった。脳の核磁気共鳴画像法検査で，全般的な萎縮及び右頭頂部に急性出血を伴わない活動性の小さい梗塞領域が認められた。頚動脈超音波検査で，頚動脈洞領域（コンピュータ断層血管造影検査［造影剤あり］で 19%～20%）に両側性の非閉塞性疾患が認められた。心エコー検査では，最低程度の僧帽弁閉鎖不全を伴う僧帽弁前尖の逸脱が認められ，境界の駆出率は 40%～50%であった。心電図検査の結果は洞調律（V4～V6 誘導で± T in 1）であった。心電図遠隔測定では，24 時間のモニタリング中，重大な不整脈は認められなかった。低比重リポ蛋白コレステロールは，投与 1 日目で 60 mg/dL（基準範囲：96～206 mg/dL）及び投与 14 日目で 87 mg/dL であった。治療薬としてペリンドプリル，acetylsalicylic acid 及びアトルバスタチンが投与された。併用薬はセレコキシブであった。投与 26 日目，被験者は退院し，長期の後遺症又は他の症状はなかった。投与 27 日目，本事象のため治験薬の投与は中止された。投与 24 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，虚血性脳卒中は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，年齢（7[redacted] 歳）及び糖尿病（インスリン使用中）がアテローム性動脈硬化症のリスク因子である可能性を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
浸潤性乳管癌	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 30 MG QD	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
IMMUNE DEFICIENCY DISEASE: POLYMYALGIA RHEUMATICA	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ACUTE DIZZINESS MRI HEAD NEGATIVE	[redacted]20[redacted]
LOWER LEG VARICOSITIES	20[redacted]
MAMMOGRAM	[redacted]20[redacted]
OA OF KNEE	
OBESITY	20[redacted]
POST MENAPAUSAL	20[redacted]
XEROSIS OF TOES NO FISSURING NOTED ON PE	[redacted]20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: TONSILLECTOMY	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: REMOVAL OF WISDOM TEETH	

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,2 - 4 DRINKS QD)
CIGARETTES (BEFORE, P1Y 1 PACK QD)	
CIGARS (ONGOING)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 99	99
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 100	[redacted]20[redacted] / 508	409

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
THERAGRAN	1 CAPSULE OTHER	QD	-344	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	-319	ONGOING
LEKOVIT CA	600 MG	QD	-298	ONGOING
GLUCOSAMINE	500 MG	OTHER (2 TIMES DAY)	-182	ONGOING
MONASCUS PURPUREUS	600 MG	BID	250	ONGOING
UBIDECARENONE	300 MG	QD	250	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	LOW GRADE INVASIVE DUCTAL CARCINOMA OF L BREAST ER/PR+/HER2 NEGATIVE/ NEU2+
Preferred term	浸潤性乳管癌
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 465
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	525 (17 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	61 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	FAMILY HISTORY OF CANCER
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の閉経後の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。BMI は 36.1，元喫煙者（1 箱／日を 1 年間，19[redacted] 年に禁煙）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。前立腺癌，乳癌及び子宮癌の家族歴があった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）及びステロイド（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は浸潤性乳管癌を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 465 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は浸潤性乳管癌を発現した。被験者は，左乳頭の下部に痂皮を伴う腫瘤を発見した。マンモグラフィー検査で乳輪に不明瞭な陰影が認められ，超音波検査で乳輪後方部の 5 時の方向に 2 cm の真皮内腫瘤及び 1.4 cm の真皮下腫瘤が認められた。コア生検で浸潤性管癌が認められ，エストロゲン受容体は陽性及びヒト上皮成長因子受容体 2 は陰性であり，改訂 Scarff-Bloom-Richardson 分類は低グレード（3～4 点）と判定された。4 つのセンチネルリンパ節のうち，1 つに 5 mm の転移性病変が認められた。核磁気共鳴画像法検査で，左乳輪に 2.8 × 0.6 cm の真皮に達する腫瘤が認められた。左側の腋窩アデノパシーは認められなかった。投与 508 日目，本事象のため治験薬の投与が中止された。投与 525 日目（最終投与後 17 日目），単純乳房切断術が行われ，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，浸潤性乳管癌は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，被験者の年齢，性別（女性）及び乳癌の家族歴（母親及び母方のおば）を含むリスク因子を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
急性胆嚢炎	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX	4[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: SKELAXIN ALLERGY	20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: WITH HEBERDEN'S AND BOUCHARD'S NODES	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
FIBROMYALGIA	[redacted]19[redacted]
HEADACHES	20[redacted]
INSOMNIA	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: TUBAL LIGATION	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 92	92
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 97	[redacted]20[redacted] / 517	421

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ANOVLAR	0.02/1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
CYCLOBENZAPRINE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVOTHYROXINE	100 UG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREGABALIN	75 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
TRAMADOL	100 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
MELOXICAM	15 MG	QD	-147	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	-99	ONGOING
METHOTREXATE	20.00 MG	EVERY WEEK	-76	-6
PREDNISONE	5 MG	QD	-76	ONGOING
MORPHINE	4 MG	OTHER	7	7
ONDANSETRON	2 MG	OTHER	7	7

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ACUTE CHOLECYSTITIS
Preferred term	急性胆嚢炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 7
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	10
Duration of AE	4 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	GALLSTONES LIKELY RELATED TO AGE, SEX, AND HORMONE THERAPY.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，4[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート（以下「MTX」）群にランダム化された。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。ホルモン系避妊薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は急性胆嚢炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 7 日目，被験者は腹痛の評価のため救急治療室を受診した。鎮痛薬を処方され，胆石症のため一般外科の診察を予約し帰宅した。投与 9 日目，胆石症を伴う急性胆嚢炎と診断され，入院した。翌日，胆嚢摘出術が行われた。治療薬として，オキシコドン及び ketorolac が投与された。併用薬は，loestrin 及び prednisone であった。本事象のため MTX の投与が中断されることはなかった。投与 10 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，急性胆嚢炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，年齢，性別及びホルモン系避妊薬がリスク因子となる胆石症を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
医療機器位置異常	X			
潜伏結核				X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 30 MG QD	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	[redacted]20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: CONTROLLED	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	20[redacted]
OSTEOPOROSIS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ALLERGIC CONJUNCTIVITIS	[redacted]20[redacted]
CONSTIPATION	[redacted]20[redacted]
HEADACHES	[redacted]20[redacted]
LEFT ANKLE FRACTURE	20[redacted]
OSTEOARTHROSIS	[redacted]20[redacted]
POST MENOPAUSAL	19[redacted]
VITAMIN D DEFICIENCY	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: BILATERAL KNEE REPLACMENT (REVISION)	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT TOTAL HIP REPLACEMENT	[redacted]20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: BILATERAL KNEE REPLACEMENT	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: BILATERAL TUBAL LIGATION	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: LEF HIP REPLACEMENT	[redacted]20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: LEFT HIP REPLACEMENT (REVISION)	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)

CIGARETTES (NEVER)

CIGARS (NEVER)

PIPES (NEVER)

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
TRAMADOL	50 MG	OTHER (EVERY 6 HRS)	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVOTHYROXINE	25 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	163
ERGOCALCIFEROL	50,000 IU	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
RANITIDINE	300 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DENOSUMAB	60 MG	OTHER (ONCE EVERY 6MONTHS)	Y: 20[redacted]	ONGOING
AXOTAL	50 MG	OTHER (EVERY 6HRS)	Y: 20[redacted]	ONGOING
CELECOXIB	200 MG	QD	-165	ONGOING
METOPROLOL	50 MG	QD	-165	ONGOING
DOCUSATE	100 MG	BID	163	ONGOING
HYDRALAZINE	UNK OTHER	PRN	163	ONGOING
LISINOPRIL	10 MG	QD	163	ONGOING
PANTOPRAZOLE	40 MG	QD	163	ONGOING
ENOXAPARIN	40 MG	OTHER (EVERY 24HRS)	163	170
MORPHINE	UNK OTHER	QD	163	170

SENNA ALEXANDRINA	UNK OTHER	QD	163	170
VICODIN	5-325 MG	OTHER (EVERY 4HRS)	163	220
LEVOTHYROXINE	25 UG	QD	172	ONGOING
LIDOCAINE	1 %	OTHER (EVERY 12 HOURS)	200	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	DISLOCATED LEFT HIP PROSTHESIS
Preferred term	医療機器位置異常
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 163
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	171
Duration of AE	9 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	OSTEOARTHRITIS LEFT HIP
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	LATENT TB
Preferred term	潜伏結核
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 337
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the	NO

Event	
SAE Criteria	NONE

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。非喫煙者であった。関連する病歴は，骨粗鬆症，変形性関節症，左人工股関節置換及び再置換，並びに関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。メトトレキサート（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は医療機器位置異常及び潜伏結核を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 163 日目，被験者は座位から起立しようとした際，左股関節のポップ音を感じ，左人工股関節脱臼のため，入院した。起立不能及び歩行不能の症状が認められたが，疼痛はほとんどなかった。左人工股関節全置換の関節連結部の再置換，左股関節血腫の除去，及び大腿骨転子部のプレートの除去が行われた。医療機器位置異常のために投与された治療薬は報告されなかった。関連する併用薬はデノスマブであった。投与 164 日目，医療機器位置異常のため治験薬の投与は中断され，投与 171 日目に再開された。投与 170 日目，被験者は退院し，翌日に医療機器位置異常は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，医療機器位置異常は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，ヤヌスキナーゼ阻害は変形性関節症に関連はなく，股関節の変形性関節症は酷使又は外傷に関連することを挙げた。

Clinical Course of Event 2:

投与 337 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）はクォンティフェロン検査が陽性であった。胸部 X 線検査に問題はなく，活動性結核の徴候も認められなかった。スクリーニング時の結核検査は陰性であり，潜伏結核の発現時又は試験期間中に，本被験者に結核のリスク因子は認められなかった。治療薬としてイソニアジド及びピリドキシンが約 9 ヵ月間投与された。潜伏結核のため治験薬の投与が中断されることはなかった。

治験責任医師は，潜伏結核は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
心筋梗塞	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	5[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DEGENERATIVE JOINT DISEASE RIGHT HIP	20[redacted]
PATENT FORAMEN OVALE (PFO)	19[redacted]
RIGHT HIP PAIN	20[redacted]
TONSILLITIS	19[redacted]
TORN MENISCUS RIGHT KNEE	20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: TONSILLECTOMY	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: ARTHROSCOPY RIGHT KNEE	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT TOTAL HIP REPLACEMENT	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
NO INFORMATION.	NO INFORMATION.

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
GLYCERYL TRINITRATE	UNK OTHER	OTHER	47	48
MORPHINE	UNK OTHER	OTHER	47	48
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	QD	47	ONGOING

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	MYOCARDIAL INFARCTION
Preferred term	心筋梗塞
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 47
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	50
Duration of AE	4 DAYS
Severity	LIFE THREATENING
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	CHEST PAIN
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION, LIFE THREATENING

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人男性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。元喫煙者（0.5 箱／日を 20 年間，20[redacted] 年に禁煙）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び卵円孔開存であり，スクリーニング時の心電図検査で左房拡大及び右脚ブロックの疑いがあった。副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は心筋梗塞を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 47 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は朝に胸痛を認め，痛みは高度かつ絶え間なくなったため，同日入院した。高度の血圧上昇が認められた。疼痛緩和のため，ニトログリセリン及び他の降圧薬並びにモルヒネが投与された。最初の心電図検査では，V2，V3 及び V4 誘導での R 波上昇を伴う前胸部誘導の顕著な ST 低下が認められた。ニトログリセリン投与後，心電図所見は改善した。その後の心電図検査では，最初の心電図所見は消失していた。左心カテーテル検査及び血管造影が行われ，遠位部の第 1 及び第 2 鈍縁枝に血栓による閉塞が認められ，術中に除去された。血管内及び左室超音波検査（造影剤あり）の結果は正常で，経食道心エコー検査（バブルテスト）の結果，卵円孔開存が認められた。トロポニンの最高濃度は 9.980 ng/mL であった（基準範囲：0.034 ng/mL 未満）。関連する併用関節リウマチ治療薬は，prednisone であった。投与 50 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。本事象のため治験薬の投与が中断されることはなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は，心筋梗塞は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，喫煙歴及び既存の心臓の状態（左房拡大及び右脚ブロックの心電図所見）を含む心筋梗塞のリスク因子を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
尿路感染		X		
尿路性敗血症	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 30 MG QD	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ASTHMA	19[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
MIGRAINE HEADACHE	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHRONIC SINUSITIS	19[redacted]
INSOMNIA	20[redacted]
JOINT PAIN	20[redacted]
POST MENOPAUSAL	[redacted]20[redacted]
SEASONAL ALLERGIES	19[redacted]
STIGMATA OF INFLAMMATION, RIGHT HAND SWELLING, AND RIGHT KNEE SWELLING AND RIGHT KNEE ANKLE SWELLING	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (ONGOING, P20Y 0.1 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (ONGOING)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)

MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 36	36

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
MELOXICAM	15 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	26
SALBUTAMOL	2 OTHER	PRN	-331	ONGOING
COLECALCIFEROL	1 OTHER	QD	-37	ONGOING
PREDNISONE	20 MG	QD	27	30
PREDNISONE	15 MG	QD	31	35
PREDNISONE	10 MG	QD	36	39
BACTRIM	400 MG	BID	40	41
DIPHENHYDRAMINE	50 MG	OTHER (ONE TIME DOSE)	41	41
FAMOTIDINE	20 MG	OTHER (ONE TIME DOSE)	41	41
METHYLPREDNISOLONE	125 MG	OTHER (ONE TIME DOSE)	41	41
PARACETAMOL	1000 MG	OTHER (SINGLE DOSE)	43	43
PIP/TAZO	3.375 %	OTHER (SINGLE DOSE)	43	43

EVENT #1: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	UTI
Preferred term	尿路感染
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 36
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	49 (13 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	14 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE

Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	SEPSIS SECONDARY TO UTI
Preferred term	尿路性敗血症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 43 (7 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	45 (9 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	3 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート（以下「MTX」）群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。MTX（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は尿路感染及び尿路性敗血症を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 36 日目，被験者は体調が悪いと感じ始め，3 日後に尿路感染と診断された。被験者は先行して関節リウマチ再燃を発現しており，投与 35 日目に消失していた。尿培養検査で，大腸菌が陽性であった。治療薬として Bactrim が投与されたが，Bactrim への反応は不明であった。Bactrim の投与は中止され，治療薬としてジフェンヒドラミン及びメチルプレドニゾロンが投与された。その後，尿路感染の治療薬は，レボフロキサシンに変更された。投与 49 日目（最終投与後 13 日目），尿路感染は消失したと判断された。尿路感染のため MTX の投与は中止された（最終投与日は投与 36 日目）。投与 43 日目（最終投与後 7 日目），被験者は発熱（39.8℃），悪寒，頻脈及び失見当識を発現し，救急治療室を受診した。翌日，尿路感染に続発した敗血症のため入院した。尿検査の結果，白血球は 2+（基準範囲は提供されなかった）であり，血液培

養検査で大腸菌が陽性であった。治療薬として，タゾバクタム／ピペラシリン及びレボフロキサシンが投与された。併用薬は，prednisone 及びデキサメタゾンであった。投与 45 日目（最終投与後 9 日目），尿路性敗血症は消失したと判断され，翌日，被験者は退院した。

治験責任医師は，尿路感染は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

治験責任医師及び治験依頼者は，尿路性敗血症は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count (Reference Range: 0.91 - 4.28 GI/L)	Absolute Neutrophil Count (Reference Range: 1.96 - 7.23 GI/L)
1	2.67	1.93
27	2.47	2.33
55	2.24	2.89

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
浸潤性乳管癌	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 15 MG QD	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ASTHMA	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
OBESITY	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CARPAL TUNNEL SYNDROME	[redacted]20[redacted]
OSTEOPENIA	[redacted]20[redacted]
POST MENOPAUSE	[redacted]20[redacted]
SHOULDER SYNOVITIS	[redacted]20[redacted]
SLEEP DISORDER	[redacted]20[redacted]
TUBAL LIGATION	20[redacted]
UTI	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99	[redacted]20[redacted] / 407	309

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
NAPROXEN	200 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	-183	ONGOING
PARACETAMOL	500 MG	OTHER (2 TABLETS PRN)	-183	ONGOING
MULTIVITAMIN	500 MG	QD	-28	ONGOING
BISACODYL	100 MG	PRN	56	ONGOING
LISINOPRIL	10 MG	QD	253	394
SPIRONOLACTONE	25 MG	OTHER (1 PO QD FOR 1 WEEK THAN 1 PO BID PRN)	337	394
HYDROCHLOROTHIAZIDE	12.5 MG	QD	394	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	INFILTRATING DUCTAL CARCINOMA
Preferred term	浸潤性乳管癌
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 411 (4 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	LIFE THREATENING
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the	YES

Event	
SAE Criteria	LIFE THREATENING

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート（以下「MTX」）群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。閉経後，非喫煙者であった。関連する病歴は，関節リウマチ（19[redacted] 年～）及び肥満（BMI は 31.6）であった。癌の家族歴はなかった。MTX（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は浸潤性乳管癌を発現した。

Clinical Course of Event 1:

被験者は，マンモグラフィー検査（日付不明）で異常が認められた。投与 411 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は右乳房のコア生検で，浸潤性管癌（第 3 期）が認められ，エストロゲン受容体は陽性（核染色で 90%超の細胞が陽性，高強度），プロゲステロン受容体は陰性（核染色で 1%未満の細胞が陽性，高強度），ヒト上皮成長因子受容体 2 は 1+であった。同日，右腋窩リンパ節の超音波ガイド下コア生検が行われ，浸潤性管癌の特徴と類似した腺癌が認められた。投与 407 日目，本事象のため治験薬の投与は中止された。最終診察時点で，本事象は未消失であった。

治験責任医師は，浸潤性乳管癌は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，被験者の年齢，性別（女性），肥満，及び閉経後をリスク因子として挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
蜂巣炎	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 30 MG QD	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
EYE DISEASE/DISORDER: DRY EYES	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
MIGRAINE HEADACHE	19[redacted]
OSTEOPOROSIS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
APPENDICITIS	19[redacted]
ENDOMETRIOSIS	19[redacted]
GALLSTONES	19[redacted]
OLECRANON BURSITIS	20[redacted]
SEASONAL ALLERGIES	20[redacted]
VITAMIN D DEFICIENCY	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: HYSTERECTOMY	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: APPENDECTOMY	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: CHOLECYSTECTOMY	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (ONGOING, P44Y 0.5 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 99	99
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 100	[redacted]20[redacted] / 443	344

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
CETIRIZINE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
VINCENTS	1000 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	-210	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	50000 IU	EVERY WEEK	-188	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	-188	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	-188	ONGOING
ALENDRONIC ACID	35 MG	EVERY WEEK	-142	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	60 MG	OTHER (ONCE)	363	363
ESOMEPRAZOLE	20 MG	QD	385	ONGOING
CEFTRIAXONE	1 G	QD	385	385
ONDANSETRON	4 MG	QD	385	385
OXYCOCET	1 OTHER	OTHER (UNKNOWN)	385	385
SODIUM CHLORIDE	1000 ML	QD	385	385
VANCOMYCIN	1500 MG	QD	385	385
VANCOMYCIN	1 OTHER	QD	385	387
HYDROMORPHONE	1 OTHER	OTHER (SINGLE DOSE)	386	386
HYDROMORPHONE	1 MG	OTHER (SINGLE DOSE)	386	386
SODIUM CHLORIDE	1000 MG	OTHER (ONCE)	386	386
OXYCOCET	5/325 MG	OTHER (Q4HRS)	386	388
CEFTRIAXONE	1 G	QD	386	390

ENOXAPARIN	40 MG	QD	386	390
LACTOBACILLUS RHAMNOSUS	1 OTHER	QD	386	390
NICOTINE	21 MG	QD	386	390
ONDANSETRON	4 MG	OTHER (Q4HR)	386	390
PANTOPRAZOLE	40 MG	QD	386	390
PARACETAMOL	325 MG	OTHER (2 TABS Q4HR)	386	390
SIMETICONE	30 ML	OTHER (Q6HR)	386	390
VICODIN	5/325 MG	OTHER (Q4HR)	386	390
NAPROXEN	500 MG	QD	386	396

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	TREATMENT FAILURE OF WORSENING OF RIGHT ARM CELLULITIS
Preferred term	蜂巣炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 386
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	419
Duration of AE	34 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート（以下「MTX」）群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。喫煙者（0.5 箱／日を 44 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。MTX（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は蜂巣炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 386 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は先行して擦り傷からの右腕の蜂巣炎を発現しており，右腕の蜂巣炎が悪化し，入院した。右腕の腫脹，疼痛，発熱，嘔吐，軽度の指のしびれ感，及び肘の運動制限が認められた。右肘頭粘膜嚢を吸引し，培養検査が行われた。吸引物の培養では黄色ブドウ球菌が陽性で，血液培養ではグラム陽性球菌が陽性であった。末梢挿入型中心静脈カテーテルが挿入された。治療薬として，セフトリアキソン，バンコマイシン，Vicodin，オキシコドン，oxycocet，ヒドロモルフォン，モルヒネ，及びヒドロコルチゾンが投与された。関連する併用関節リウマチ薬は，prednisone であった。投与 385～408 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 390 日目，被験者は退院し，自宅で抗生物質（静脈内）を受けた。投与 419 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，蜂巣炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，過去の擦過傷，被験者の年齢及び喫煙歴を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
肺塞栓症	X	X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	5[redacted]	FEMALE	BLACK OR AFRICAN AMERICAN

Medical History*	Onset Date
ASTHMA	19[redacted]
DEPRESSION: DISEASE RELATED	[redacted]20[redacted]
DIABETES MELLITUS	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	[redacted]20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: DIAGNOSED PER PT ON LABS NEVER MEDICATED	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
OBESITY	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ABSENT RIGHT ANKLE AND BILATERAL BICEPS REFLEXES	[redacted]20[redacted]
ANXIETY	[redacted]20[redacted]
COLONOSCOPY	[redacted]20[redacted]
ENDOSCOPY	[redacted]20[redacted]
JOINT PAIN	20[redacted]
MENOPAUSAL SYNDROME	[redacted]20[redacted]
OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA	20[redacted]
SEASONAL ALLERGIES	20[redacted]
SOFT SYSTOLIC MURMER	[redacted]20[redacted]
TUBAL LIGATION	19[redacted]
VITAMIN D DEFICINCY	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
NO INFORMATION.	NO INFORMATION.

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 29	29

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
MULTIVITAMIN	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	27
NAPROXEN	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	27
ASCORBIC ACID	1000 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
BUDESONIDE W/FORMOTEROL FUMARATE	160/4.5 OTHER	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
BUPROPION	150 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	800 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FISH OIL	1600 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
IODINE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LORAZEPAM	1 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
MAGNESIUM	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
METFORMIN	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
MIRTAZAPINE	45 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MONTELUKAST	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	7.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SALBUTAMOL	2 OTHER	OTHER	Y: 19[redacted]	ONGOING
SALBUTAMOL	90 OTHER	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
SERETIDE	100/50 OTHER	BID	Y: 19[redacted]	ONGOING
TRAMADOL	50 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
VICODIN	7.5/325 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
LANSOPRAZOLE	30 MG	QD	-163	ONGOING
PAROXETINE	7.5 MG	QD	-41	26
ESTRADIOL	2 G	OTHER	-41	ONGOING
FLUTICASONE	137 OTHER	QD	-36	ONGOING
LISINOPRIL	40 MG	QD	27	42

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	PULMONARY EMBOLISM
Preferred term	肺塞栓症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 27
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	32 (3 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Duration of AE	6 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	CONCOMITANT MEDICATION
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の黒人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。BMI は 44.9（肥満と判断された）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），糖尿病（20[redacted] 年）及び高血圧（20[redacted] 年）であった。肺塞栓症及び深部静脈血栓症の病歴はなかった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（メトトレキサート 25 mg）（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。副腎皮質ステロイドを使用中であり，エストロゲンホルモン療法中であった。被験者は肺塞栓症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 27 日目，被験者は全身脱力，頭部ふらふら感，発汗，疲労，頭痛，労作時呼吸困難，及び左側のしびれ感とピリピリ感を伴う異常感覚を発現し，入院した。胸部のコンピュータ断層撮影（以下「CT」）画像で，両側に複数の小さい肺動脈塞栓が認められた。胸部 X 線画像及び頭部 CT 画像は正常であった。心エコー検査の結果，左室駆出分画率は 55%～60%で，左室肥大及び軽度の肺動脈高血圧が認められた。心電図検査の結果，T 波逆転を伴う洞性頻脈及び右心房の両側性肥大が認められた。下肢超音波検査の結果，深部静脈血栓症は認められなかった。試験期間を通して血小板数は正常範囲内であった。治療薬として，ワルファリンが投与された。併用薬は，エストラジオール及び prednisone であった。本事象のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 29 日目）。投与 32 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 3 日目），本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，肺塞栓症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，被験者が高い背景リスク（ホルモン療法を含む併用薬）を有していたことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
大腿骨骨折	X			
治癒不良	X			
潜伏結核				X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	7[redacted]	FEMALE	AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	[redacted]20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ACUTE APPENDICITIS	[redacted]20[redacted]
BILATERAL KNEE ARTHROCSOPY	[redacted]20[redacted]
BULGING DISCS	[redacted]20[redacted]
ENDOVENOUS LASER ABLATION	[redacted]20[redacted]
HYPERCHOLESTEROL	20[redacted]
LEFT FOOT BUNIONS	19[redacted]
NEPHROLITHIASIS	20[redacted]
PERICARDITIS	[redacted]20[redacted]
RIGHT FOOT PLANTAR FASCIA TEAR	[redacted]20[redacted]
RIGHT TOOTH IMPLANT (EXACT TOOTH UNKNOWN)	[redacted]20[redacted]
RIGHT UNICOMPARTMENTAL KNEE	[redacted]20[redacted]
SWEATING	[redacted]20[redacted]
UTERINE CYST	[redacted]20[redacted]
VARICOSE VEINS	20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: ADENOIDECTOMY	19[redacted]

EYE/EAR/NOSE/THROAT: TONISLECTOMY	19[redacted]
GENITOURINARY: HYSTERECTOMY	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LAMINECTOMY L4-L5	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT 2ND MTP CLAW TOE REPAIR	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT 2ND MTP CLAW TOE REPAIR-REPEAT	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT FOOT BUNIONECTOMY	[redacted]19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT TOTAL KNEE REPLACEMENT	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: PARTIAL RIGHT KNEE REPLACEMENT	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT FOOT LIPOMA REMOVAL	[redacted]19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: APPENDECTOMY	[redacted]20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: UMBILICAL HERNIA REPAIR	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,2 - 4 DRINKS QD)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 105	105
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 106		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ASCORBIC ACID	1000 MG	QD	Y: 19[redacted]	308
COLECALCIFEROL	1000 IU	QD	Y: 19[redacted]	308
CURCUMA LONGA	500 IU	QD	Y: 19[redacted]	308
CYANOCOBALAMIN	2500 IU	QD	Y: 19[redacted]	308
FISH OIL	1000 IU	QD	Y: 19[redacted]	308
HAIR, SKIN & NAILS	1 OTHER	QD	Y: 19[redacted]	308
TRAMADOL	50 MG	PRN	Y: 20[redacted]	308
LISINOPRIL	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	308

PRAVASTATIN	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	308
LEVOTHYROXINE	25 OTHER	QD	-185	308
BORON W/CALCIUM/CIMICIFUGA RACEMOSA EXTRACT/F	1 OTHER	QD	-52	308
ALENDRONIC ACID	70 MG	EVERY WEEK	-1	308
FOLIC ACID	2 MG	QD	61	308
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	QD	310	ONGOING
CALCIUM WITH VITAMIN D	UNKNOWN OTHER	QD	310	ONGOING
CYANOCOBALAMIN	500 OTHER	QD	310	ONGOING
FISH OIL	1000 MG	QD	310	ONGOING
LEVOTHYROXINE	0.025 OTHER	QD	310	ONGOING
LISINOPRIL	10 MG	QD	310	ONGOING
DICLOFENAC	10 MG	QID	310	455
OXYCOCET	10 MG	OTHER (Q4HRS PRN)	310	455
OXYCODONE	10 MG	BID	310	455
ALENDRONIC ACID	70 MG	EVERY WEEK	394	478
PYRIDOXINE	50 MG	QD	448	ONGOING
CALCIUM	1200 MG	BID	485	ONGOING
DENOSUMAB	60 MG	OTHER (EVERY 6 MONTHS)	485	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	FRACTURED LEFT FEMUR
Preferred term	大腿骨骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 307
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	425
Duration of AE	119 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	FALL
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	LATENT TUBERCULOSIS
Preferred term	潜伏結核
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 421
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #3: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	INCOMPLETE HEALING PREVIOUS REPAIR OF LEFT TROCHANTERIC HIP FRACTURE
Preferred term	治癒不良
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 513
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	513
Duration of AE	1 DAY
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	INCOMPLETE HEALING OF TROCHANTERIC HIP FRACTURE
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted] 歳（登録時）のアメリカ先住民／アラスカ先住民女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。非喫煙者であった。関連する病歴は，骨粗鬆症及び関節リウ

マチ（20[redacted] 年～）であった。メトトレキサート（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は大腿骨骨折，治癒不良及び潜伏結核を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 307 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は雨で滑って左臀部で着地し，その後に入院した。左臀部の X 線検査の結果，大腿骨転子部骨折が認められた。翌日，被験者は左髄内釘固定術を受けた。治療薬として，オキシコドン，oxycocet 及びジクロフェナクが投与された。併用薬はアレンドロン酸であった。投与 308～310 日目，大腿骨骨折のため治験薬の投与は中断された。投与 425 日目，大腿骨骨折は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，大腿骨骨折は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，骨粗鬆症の合併（アレンドロン酸を使用中）がある 7[redacted] 歳の女性の転倒を挙げた。

Clinical Course of Event 2:

投与 421 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は潜伏結核を発現した。胸部 X 線検査は正常で，活動性結核の徴候は認められなかった。スクリーニング時の胸部 X 線検査に問題はなく，潜伏結核の発現時又は試験期間中に，本被験者に結核のリスク因子は認められなかった。投与 448 日目より治療薬としてイソニアジドが投与された。潜伏結核のため治験薬の投与が中断されることはなかった。

治験責任医師は，潜伏結核は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Clinical Course of Event 3:

投与 513 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は先行して大腿骨骨折（消失）を発現しており，治癒不良のため入院した。左臀部の X 線検査の結果は不明であった。投与 513 日目，整形外科医は左人工股関節置換術を行った。治療薬は報告されなかった。投与 512～534 日目，治癒不良のため治験薬の投与は中断された。投与 513 日目，治癒不良は消失したと判断された。投与 520 日目，被験者は退院した。

治験責任医師は，治癒不良は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，転倒による左大腿骨転子部骨折の合併症に関連している可能性が高いことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
穿孔性虫垂炎	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	4[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DEGENERATIVE DISC DISEASE: CERVICAL	[redacted]20[redacted]
DEPRESSION: HISTORY OF DEPRESSION	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	[redacted]20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	[redacted]20[redacted]
OBESITY	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ATROPHY OF THYROID	[redacted]20[redacted]
BENIGN FAMILIAL TREMOR OF BILATERAL HANDS	[redacted]20[redacted]
CARPAL TUNNEL SYNDROME	[redacted]20[redacted]
DEXTROSCOLIOSIS L3	[redacted]20[redacted]
HYPERHIDROSIS	[redacted]20[redacted]
INSOMNIA	20[redacted]
LUMBAR SPONDYLOSIS	[redacted]20[redacted]
POLYCYSTIC OVARY SYNDROME	20[redacted]
RIGHT LATERAL EPICONDYLITIS	[redacted]20[redacted]
SYNOVITIS OF THE METATARSOPHALANGEAL JOINTS	[redacted]20[redacted]
SYNOVITIS OF THE PROXIMAL IP JOINTS	[redacted]20[redacted]
THORACIC SPONDYLOSIS	[redacted]20[redacted]
TINNITUS	[redacted]20[redacted]
VITAMIN D DEFICIENCY	[redacted]20[redacted]
WATER RETENTION	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: TUBAL LIGATION	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: CARPAL TUNNEL RELEASE	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (ONGOING, P21Y 0.25 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
TRAZODONE	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BUPROPION	150 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	5000 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DULOXETINE	120 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVOTHYROXINE	100 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DICLOFENAC	75 MG	QD	-169	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	-125	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	-69	ONGOING
LISDEXAMFETAMINE	30 MG	QD	140	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	183	ONGOING
ENOXAPARIN	40 MG	QD	289	289
FAMOTIDINE	20 MG	OTHER (ONCE)	289	289
FENTANYL	100 OTHER	OTHER (ONCE)	289	289
MIDAZOLAM	2 MG	OTHER (ONCE)	289	289
MORPHINE	4 MG	OTHER (ONCE)	289	289
PROCHLORPERAZINE	10 MG	OTHER	289	289

		(ONCE)		
RINGER-LACTATE	10 ML	OTHER (ONCE)	289	289
SODIUM CHLORIDE	1000 ML	OTHER (ONCE)	289	289
XYLOCAINE-EPINEPHRINE	30 ML	OTHER (ONCE)	289	289
HYDROMORPHONE	1 MG	PRN	289	290
KETOROLAC	30 MG	QD	289	290
PIP/TAZO	13.5 G	TID	289	291

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	RUPTURED APPENDIX
Preferred term	穿孔性虫垂炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 289
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	291
Duration of AE	3 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	BLOCKAGE IN THE LINING OF THE APPENDIX
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，4[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。BMI は 43.6（肥満と判断された），少量飲酒者（2 杯未満／日）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。ステロイド（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，メトトレキサート（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は穿孔性虫垂炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 289 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は虫垂破裂を発現し，入院した。被験者は救急治療室に入室し，下腹部の鋭い，痙攣性の痛みを訴えた。痛みは臀部まで放散し 30 分間持続した。悪心は認められたが，嘔吐はなかった。被験者は前日の夜から気分不良であり，少量しか摂食できなかった。排便量は少ないが正常で，血便はなかった。血尿，排尿困難，頻尿，又は

膣分泌物若しくは出血もなかった。関連する臨床検査値を下表に示す。腹部及び骨盤のコンピュータ断層撮影検査（造影剤あり）の結果，急性虫垂炎が認められた。虫垂に 1 cm 未満の結石が 2 つ認められた。また，虫垂の壁外に袋状のガス像が隣接して 2 つ認められ，1 つ以上の微小穿孔が認められた。骨盤内の遊離液は反応性，感染性又は右卵巣嚢胞による可能性があり，子宮下部に細長い低濃度域が認められた。しかし，正確な原因又は臨床的な重要性は不明であった。同日，虫垂切除術が行われた。虫垂の外科病理学検査の結果，好中球浸出液，貫壁性の好中球浸潤物，及び穿孔のある貫壁性の壊死を伴う広範囲の破裂が認められた。悪性腫瘍は認められなかった。治療薬として，モルヒネ及びタゾバクタム／ピペラシリンが投与された。投与 288 日目，本事象により治験薬の投与は中断され，投与 291 日目に再開された。投与 291 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，穿孔性虫垂炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，急性虫垂炎の合併症に関連している可能性が高いことを挙げた。なお，急性虫垂炎は一般集団でよくみられ，生涯で最大 10 人に 1 人の割合でみられることが報告されている（Martin, RF. Acute appendicitis in adults: Diagnostic evaluation in: Up to date, Waltham, MA (Accessed on March 23, 2018)）。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Bilirubin (Reference Range: 3 - 21 umol/L)	Aspartate Aminotransferase (Reference Range: 9 - 34 U/L)	Alanine Aminotransferase (Reference Range: 6 - 34 U/L)	Lactic Acid (Venous) (Reference Range: 0 - 2.0 mmol/L)	Absolute Lymphocyte Count (Reference Range: 0.91 - 4.28 GI/L)	Absolute Neutrophil Count (Reference Range: 1.96 - 7.23 GI/L)
1	7	30	26	Not Reported	1.65	5.17
	Bilirubin (Reference Range: 0.2 - 1.0 mg/dL)	**Aspartate Aminotransferase (Reference Range: < 38 U/L)**	**Alanine Aminotransferase (Reference Range: < 79 U/L)**		**Absolute Lymphocyte Count (Reference Range: 1.0 - 4.8 K/MCL)**	**Absolute Neutrophil Count (Reference Range: 1.8 - 7.7 K/MCL)**
289	0.7	23	16	4.4	2.8	16.6
290	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported	1.0	14.2
291	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported	1.3	11.0

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		X		
肋軟骨炎	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ASTHMA	20[redacted]
CHOLECYSTITIS	19[redacted]
DEPRESSION	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	19[redacted]
HEARING DISORDER: RIGHT EAR HEARING LOSS FROM CRANIOTOMY	20[redacted]
HYPERTENSION	19[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
SEIZURE DISORDER/CONVULSIONS: SEIZURES DUE TO ARNOLD CHIARI MALFORMATION	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ARNOLD CHIARI MALFORMATION	20[redacted]
CESAREAN SECTION	[redacted]19[redacted]
CHRONIC PAIN	20[redacted]
DYSLIPIDEMIA	19[redacted]
FIBROMYALGIA	20[redacted]
HIATAL HERNIA	20[redacted]
JOINT PAIN	20[redacted]
MENIERE'S	20[redacted]
MENNHORAGIA	19[redacted]
MILD CARDIOMEGALY	[redacted]20[redacted]
NAUSEA	20[redacted]
OVER ACTIVE BLADDER	20[redacted]
PRE DIABETIC	[redacted]20[redacted]

RIGHT ACL TEAR	19[redacted]
TOENAIL FUNGUS	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT CARPAL TUNNEL RELEASE	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT ACL RECONSTRUCTION	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT ACL REPAIR	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT CARPAL TUNNEL RELEASE	19[redacted]
NEUROLOGIC AND PSYCHIATRIC SYSTEM: ARNOLD CHIARI MALFORMATION DECOMPRESSION	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: CESAREAN SECTION	[redacted]19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: CHOLECYSTECTOMY	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: CRANIOTOMY	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: OOPHERECTOMY	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99	[redacted]20[redacted] / 468	370

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
VERAPAMIL	80 MG	TID	Y: 19[redacted]	ONGOING
BUDESONIDE W/FORMOTEROL FUMARATE	160/4.5 %	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
SALBUTAMOL	200 OTHER	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
LOSARTAN	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OXYBUTYNIN	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
RANITIDINE	150 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
VICODIN	10/325 MG	QID	Y: 20[redacted]	ONGOING

MELOXICAM	1.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	5000 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ALENDRONIC ACID	70 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
ATORVASTATIN	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CITALOPRAM	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
GABAPENTIN	300 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	-269	ONGOING
IBUPROFEN	800 MG	TID	-269	ONGOING
CYCLOBENZAPRINE	10 MG	OTHER (QHS)	-176	ONGOING
PREDNISONE	2.5 MG	QD	-129	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	181	483
AMBEREN	2 OTHER	QD	320	ONGOING
MULTIVITAMIN	1 OTHER	QD	320	ONGOING
CURCUMA LONGA	500 MG	QD	393	ONGOING
METFORMIN	750 MG	BID	393	ONGOING
TERBINAFINE	250 MG	QD	393	424
HYDROCHLOROTHIAZIDE	12.5 MG	QD	412	ONGOING
ONDANSETRON	8 MG	PRN	412	ONGOING
PENTOXIFYLLINE	400 MG	BID	412	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	OTHER (AS DIRECTED)	412	417

EVENT #1: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	ELEVATED ALT
Preferred term	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 421
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	COSTOCHONDRITIS
Preferred term	肋軟骨炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 423
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	426
Duration of AE	4 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	RHEUMATOID ARTHRITIS
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。非飲酒者であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び線維筋痛であった。メトトレキサート（以下「MTX」）及びステロイドを使用中であった。被験者はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び肋軟骨炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 421 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）はアラニンアミノトランスフェラーゼが増加（116 U/L）した。追加の臨床検査値を下表に示す。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の発現から 30 日以内に使用した薬剤は，ヒドロクロロチアジド，テルビナフィン，メチルプレドニゾロン，ペントキシフィリン及びウコンであった。投与 417 日目，メチルプレドニゾロンの投与は終了した。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加のため MTX 及びテルビナフィンの投与は中止された。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 468 日目）。最終診察時点で，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は未消失と判断された。

治験責任医師は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Clinical Course of Event 2:

投与 423 日目，被験者は胸痛及び息切れを発現し，翌日に肋軟骨炎のため入院した。被験者は前胸部に持続的な疼痛があり（深呼吸により再現），労作時に息切れが悪化した。吸入薬を

使用しても効果はなかった。治療薬は報告されなかった。併用薬は MTX 及び prednisone であった。胸部コンピュータ断層撮影検査（造影剤あり）の結果，急性所見及び肺塞栓症のエビデンスは認められなかった。胸部 X 線の結果，急性の心肺疾患は認められなかった。心電図検査の結果，左脚後枝ブロックは消失していた。経胸壁心エコー検査の結果，軽度の同心円性左室肥大が認められた。左室収縮機能は保たれており，駆出率は 55%～60%であった。Lexiscan 負荷試験での駆出率は 70%であり，不明確な最小限の前部虚血が認められた。負荷試験の結果，安静時の心電図検査は正常であった。lexiscan は 10 秒超間隔で投与され，投与後に心拍数の著しい上昇が認められた。顕著な ST 部分変化は認められなかった。投与 426 日目，肋軟骨炎のため治験薬の投与は中断され，投与 427 日目に再開された。投与 426 日目，被験者は退院し，肋軟骨炎は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，肋軟骨炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，既存の関節リウマチに関連している可能性が高いことを挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Alanine aminotransferase (Reference Range: 6 - 34 U/L)	Aspartate aminotransferase (Reference Range: 9 - 34 U/L)	Total Bilirubin (Reference Range: 3 - 21 umol/L)
1	43	29	5
421	116	45	5
460	269	131	5
482	97	66	7

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
急性胆嚢炎	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
CHOLELITHIASIS	[redacted]20[redacted]
DEGENERATIVE DISC DISEASE: OSTEOCHONDROSIS	
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
SCOLIOSIS	

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	
CIGARETTES (ONGOING, P30Y 0.5 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 92	92
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99	/	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
BCG VACCINE			Y: 19[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	-49	-1
FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	-49	99
MELOXICAM	15 MG	QD	-49	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	QD	-49	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ACUTE CALCULOUS CHOLECYSTITIS.
Preferred term	急性胆嚢炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 4
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	9
Duration of AE	6 DAYS
Severity	LIFE THREATENING
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	ACUTE CALCULOUS CHOLECYSTITIS
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION, LIFE THREATENING

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート（以下「MTX」）群にランダム化された。喫煙者（0.5 箱／日を 30 年間）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び胆石症であった。被験者は急性胆嚢炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 4 日目，被験者は右季肋部に疼痛を認め，同日，胆嚢炎のため入院した。翌日，胆嚢摘出術が行われた。治療薬として，セフトリアキソンが投与された。本事象のため MTX の投与は投与 1 日目に中断され，投与 15 日目に再開された。併用関節リウマチ治療薬は，メロキシカムであった。投与 9 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，急性胆嚢炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，既存の胆石症を挙げた。特に，盲検下の治験薬投与後短期間で本事象が発現したことから，胆汁性閉塞の悪化とヤヌスキナーゼ阻害の関連はない。本事象は一次感染事象ではなかった。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
腎盂腎炎	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 30 MG QD	3[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ANEMIA	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: MYOPIA	
OSTEOPOROSIS	
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
COLPITIS	
EUTHYROID GOITER	
HYSTEROMYOMA	

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
DICLOFENAC	75 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	7.5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	8 MG	QD	-48	ONGOING
COLECALCIFEROL	2000 IU	QD	-16	ONGOING
DURAPATITE	1660 MG	BID	-16	ONGOING
IRON	320 MG	BID	19	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	186	ONGOING
CYANOCOBALAMIN	500 OTHER	EVERY WEEK	193	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	PYELONEPHRITIS
Preferred term	腎盂腎炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 235
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	245
Duration of AE	11 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	NA
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，3[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート（以下「MTX」）群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，膣炎及び関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。MTX（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は腎盂腎炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 235 日目，被験者は排尿困難及び発熱を発現し，腎盂腎炎のため入院した。診断検査又は結果は報告されなかった。治療薬として，オーグメンチン配合錠及び furamag が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，メチルプレドニゾロンであった。投与 237～250 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 245 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，腎盂腎炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count (Reference Range: 0.91 - 4.28 GI/L)	Absolute Neutrophil Count (Reference Range: 1.96 - 7.23 GI/L)
1	4.45	3.31
186	4.46	5.28
256	4.52	5.26

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
胸部損傷	X			
足骨折	X			
胸水症	X			
脊椎圧迫骨折	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 15 MG QD	5[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
CHOLELITHIASIS	
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (BEFORE, P30Y 10 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	337
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	QD	184	289
AMBROXOL	75 MG	QD	216	225
AMOXI-CLAVULANICO	875/125 MG	BID	216	225
CEFTAZIDIME	NA OTHER	OTHER (NA)	249	275
CETIRIZINE	NA OTHER	OTHER (NA)	249	275
ESCIN	NA OTHER	OTHER (NA)	249	275
LEVOFLOXACIN	NA OTHER	OTHER (NA)	249	275
TRISOL	NA OTHER	OTHER (NA)	249	275

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	CATATRAUMA CLOSED UNSTABLE COMPRESSIVE-FRAGILE BODY FRACTURE TH 7 WITH RELATIVE SPINAL STENOSIS CLOSED FRACTURE OF THE HEEL BONE WITHOUT DISPLACEMENT CLOSED TRAUMA TO THE CHEST BILATERAL HYDROTHORAX
Preferred term	胸部損傷; 足骨折; 胸水症; 脊椎圧迫骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 249
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	275
Duration of AE	27 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	POLYTRAUMA
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人男性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート（以下「MTX」）群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。元喫煙者（10 箱／日を 30 年間，20[redacted] 年に禁煙）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であ

った。MTX（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は胸部損傷，胸水症，脊椎圧迫骨折及び足骨折を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 249 日目，被験者は第 7 胸椎の catatrauma 不安定な閉鎖性圧迫脆弱性骨折及び関連する脊柱管狭窄症，転位を伴わない踵骨の閉鎖骨折，並びに両側胸水症を伴う閉鎖性胸部外傷を発現し，入院した。投与 260 日目，第 6，第 8 及び第 9 胸椎の脊椎固定術が行われた。治療薬として，セチリジン，セフタジジム，及びレボフロキサシンが投与された。併用薬はメチルプレドニゾロン及びジクロフェナクであった。投与 250 日目，胸部損傷，足骨折，胸水症及び脊椎圧迫骨折のため治験薬の投与は中断され，投与 276 日目に再開された。投与 275 日目，被験者は退院し，胸部損傷，足骨折，胸水症及び脊椎圧迫骨折は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，胸部損傷，足骨折，胸水症及び脊椎圧迫骨折は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，外傷に関連している可能性が高いことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
四肢膿瘍	X			X
血中クレアチンホスホキナーゼ増加				X
肺炎	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERLIPIDEMIA: HYPERCHOLESTEROLEMIA	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
OSTEOPOROSIS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
OSTEOCHONDROSIS	20[redacted]
POST-MENOPAUSAL	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
MELOXICAM	15 MG	QD	Y: 20[redacted]	183
CALCEMIN	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
AMLODIPINE BESILATE W/INDAPAMIDE/PE	10/2.5/5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SIMVASTATIN	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	7.5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	99
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	QD	Y: 20[redacted]	183
CEFTRIAXONE	1 G	BID	51	55
METHYLPREDNISOLONE	1 MG	QD	255	337
ACETYLCYSTEINE	NA OTHER	OTHER (NA)	293	304
AMBROXOL	NA OTHER	OTHER (NA)	293	304
ASCORBIC ACID	NA OTHER	OTHER (NA)	293	304
METAMIZOLE	NA OTHER	OTHER (NA)	293	304
PEFLOXACIN	NA OTHER	OTHER (NA)	293	304

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	ABSCESS OF DISTAL FALANG 3TH FINGER OF THE LEFT FOOT
Preferred term	四肢膿瘍
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 46
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	56
Duration of AE	11 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	MEDICAL APPOINTMENT DELAY (DID TREATMENT BY YOURSELF)
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	INCREASED CREATINE PHOSPHOKINASE

Preferred term	血中クレアチンホスホキナーゼ増加
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 57
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	62
Duration of AE	6 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #3: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	LEFT-SIDED COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 293
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	304
Duration of AE	12 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	INFECTION
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，高血圧，高脂血症及び関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。メトトレキサートを含む既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は四肢膿瘍，血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び肺炎を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 46 日目，被験者は左足の第 3 指の末節骨に膿瘍を認めた。関連する臨床検査値を下表に示す。5 日後に被験者は入院し，入院時に創部は切除された。治療薬として，セフトリアキソンが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，メチルプレドニゾロン 4 mg/日であった。投与 51～56 日目，四肢膿瘍のため，治験薬の投与は中断された。投与 56 日目，被験者は退院し，四肢膿瘍は消失したと判断された。投与 57 日目，被験者は血中クレアチンホスホキナーゼ増加を発現した。症状は報告されなかった。血中クレアチンホスホキナーゼ増加は，膿瘍による外傷と関連していると報告された。投与 59～64 日目，血中クレアチンホスホキナーゼ増加のため，治験薬の投与は中断された。投与 62 日目，血中クレアチンホスホキナーゼ増加は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，四肢膿瘍は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，6[redacted] 歳の本被験者は高血圧及び高脂血症を有し，長期的にステロイドの投与を受けており，末梢血管疾患のため下肢遠位部の創部治癒が不十分であったことを挙げた。

治験責任医師は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Clinical Course of Event 3:

投与 293 日目，被験者は左肺の市中感染性肺炎を発現し，入院した。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，アセチルシステイン，pefloxacin，アンブロキソール，アスコルビン酸及び metamizole が投与された。併用薬はメチルプレドニゾロンであった。胸部 X 線検査の結果，肺炎が認められた。また，3 日後に再度行われた胸部 X 線検査でも肺炎が確認された。投与 293 日目，肺炎のため治験薬の投与は中断され，投与 311 日目に再開された。投与 304 日目，被験者は退院し，肺炎は消失したと判断された。

治験責任医師は，肺炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，肺炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count (Reference Range: 0.80 - 3.00 GI/L)	Absolute Neutrophil count (Reference Range: 1.96 - 7.23 GI/L)	Creatine Phosphokinase (Reference Range: 26 - 192 U/L)
1	1.67	4.42	112
29	1.80	5.37	138
57	1.36	4.32	1891
62	Not Reported	Not Reported	93
337	2.03	4.10	Not Reported

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
急性腎障害		X		X
大球性貧血				X
蜂巣炎	X	X		X
脳症		X		
ICU 関連筋力低下	X			
敗血症症候群	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CYTOMEGALOVIRUS	19[redacted]
LUMBOSACRAL RADICULOPATHY	[redacted]20[redacted]
MORBID OBESITY	20[redacted]
NEUROPATHY	[redacted]20[redacted]
RESTLESS LEG SYNDROME	[redacted]20[redacted]
SEASONAL ALLERGIES	19[redacted]
VITAMIN B 12 DEFICIENCY	[redacted]20[redacted]
VITAMIN D DEFICIENCY	20[redacted]
GENITOURINARY: HYSTERECTOMY	19[redacted]
NEUROLOGIC AND PSYCHIATRIC SYSTEM: LUMBAR FUSION	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 101	101
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 102	[redacted]20[redacted] / 131	30

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
PRAMIPEXOLE	4.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALCIUM	500 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
VITAMIN B12 NOS	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	-222	ONGOING
PREDNISONE	10 MG	QD	-150	ONGOING
GABAPENTIN	300 MG	QD	-64	ONGOING
LISINOPRIL	10 MG	QD	-64	ONGOING
HYDROCHLOROTHIAZIDE	25 MG	PRN	29	ONGOING
CYCLOBENZAPRINE	10 MG	TID	60	ONGOING
SULFADIAZINE	1% %	BID	86	163
LIDOCAINE	1 OTHER	BID	101	ONGOING
PIP/TAZO	30375 MG	OTHER (ONE DOSE)	132	132
VANCOMYCIN	1 G	QD	132	135

EVENT #1: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	ACUTE KIDNEY INJURY
Preferred term	急性腎障害
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 132 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	166 (35 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	35 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE

Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	CELLULITIS RIGHT LOWER EXTREMITY
Preferred term	蜂巣炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 132 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	155 (24 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	24 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #3: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	ACUTE ENCEPHALOPATHY
Preferred term	脳症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 132 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	209 (78 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	78 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	NONE

EVENT #4: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	SEPSIS SYNDROME
Preferred term	敗血症症候群
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 132 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	166 (35 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	35 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, LIFE THREATENING

EVENT #5: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	CRITICAL ILLNESS POLYNEUROPATHY
Preferred term	ICU 関連筋力低下
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 152 (21 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	209 (78 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	58 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY

EVENT #6: EVENT OF INTEREST*

Event Description	MACROCYTIC ANEMIA
Preferred term	大球性貧血
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 153 (22 DAYS AFTER LAST TREATMENT)

Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），高血圧，病的肥満（BMI は 49.3），ビタミン B12 欠乏及びニューロパチーであった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は蜂巣炎，急性腎障害，脳症，敗血症症候群，ICU 関連筋力低下及び大球性貧血を発現した。

Clinical Course of Events 1, 2, 3, 4, 5 and 6:

投与 132 日目（最終投与後 1 日目），被験者は右脚の疼痛及び発赤，発熱並びに錯乱を訴え，救急科を受診した。被験者は病院到着までに 2 回転倒して，入院した。被験者は右下肢の蜂巣炎，急性腎障害，急性脳症及び敗血症症候群と診断された。白血球数は 14.1 × 10^u/L（基準範囲：3.80～10.80 × 103/uL），体温は 39.4°C，脈拍数は 116 拍であった。血液及び尿の培養検査は陰性だった。右下肢コンピュータ断層撮影検査では，軟部組織に蜂巣炎の臨床経過と一致する非特異的なびまん性浮腫が認められた。軟部組織の膿瘍又は骨髄炎は認められなかった。治療薬として，ピペラシリン／タゾバクタム及びバンコマイシンが投与された。急性腎障害，蜂巣炎，脳症及び敗血症症候群のため治験薬の投与が中止された（最終投与日は投与 131 日目）。投与 152 日目（最終投与後 21 日目），被験者は重症疾患多発ニューロパチーを発現し，理学療法及び作業療法を指示された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，prednisone であった。翌日，被験者は大球性貧血を発現した。最終診察時点で，大球性貧血は未消失と判断された。投与 155 日目（最終投与後 24 日目），蜂巣炎は消失したと判断された。投与 166 日目（最終投与後 35 日目），急性腎障害及び敗血症症候群は消失したと判断された。投与 209 日目（最終投与後 78 日目），脳症及び重症疾患多発ニューロパチーは消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，敗血症症候群及び蜂巣炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，急性腎障害，大球性貧血，脳症及び ICU 関連筋力低下は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

治験依頼者は，ICU 関連筋力低下は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，ICU 関連筋力低下は既存のニューロパチー及びビタミン B12 欠乏に関連している可能性が高いことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		X		
胆石症	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	3[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ABORTION	
ABORTIONS	
OBESITY	

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, P4Y 1 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 42	42

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

DICLOFENAC	75 MG	QD	-131	ONGOING
PANTOPRAZOLE	40 MG	QD	-131	ONGOING
DROSPIRENONE	3 MG	QD	-48	42
ETHINYLESTRADIOL	0.02 MG	QD	-48	42

EVENT #1: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	ELEVATION OF ALT
Preferred term	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 30
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	215 (173 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	186 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	CHOLELITHIASIS
Preferred term	胆石症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 49 (7 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	51 (9 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	3 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	OBESITY
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，3[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。飲酒歴はなかった。関連する病歴は，肥満（BMI は 40.8），関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。メトトレキサートを含む既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び胆石症を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 30 日目，被験者はアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）が増加したが，症状は報告されなかった。関連する臨床検査値を下表に示す。投与 37 日目，ALT の再検査が行われ，疲労及び腹痛の症状が認められた。関連する併用関節リウマチ治療薬は，prednisone であった。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加のため，併用していたエチニルエストラジオール及びドロスピレノンの投与は中止された。投与 42 日目，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加のため，治験薬の投与は中止された。投与 215 日目（最終投与後 173 日目），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は消失したと判断された。投与 49 日目（最終投与後 7 日目），被験者は胆石症を発現し，入院した。主な症状として，腹痛及び嘔吐が認められた。追加の処置は報告されなかった。投与 51 日目（最終投与後 9 日目），被験者は退院し，胆石症は消失したと判断された。

治験責任医師は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

治験責任医師及び治験依頼者は，胆石症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，被験者が胆石症の典型的なリスク因子（女性，肥満，多産及び好発年齢）を有していたことを挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Alanine aminotransferase (Reference Range: 6 - 34 U/L)	Aspartate aminotransferase (Reference Range: 9 - 34 U/L)	Total Bilirubin (Reference Range: 3 - 21 umol/L)
1	66	20	7
16	76	27	3
30	157	38	3
37	205	58	5
49 (Post-Treatment Day 7)	255	64	7

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
口腔カンジダ症				X
口腔ヘルペス	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 15 MG QD	4[redacted]	FEMALE	MULTIPLE

Medical History*	Onset Date
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHRONIC SINUSITIS	[redacted]20[redacted]
INCOMPLETE RIGHT BUNDLE BRANCH BLOCK	[redacted]20[redacted]
MENOMETRORRHAGIA	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day

CHLORPHENAMINE	4 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
DICLOFENAC	50 MG	PRN	-124	ONGOING
IBUPROFEN	400 MG	PRN	-124	ONGOING
INDOMETACIN	50 MG	PRN	-124	ONGOING
AMOXICILLIN	500 MG	BID	261	267
METRONIDAZOLE	400 MG	TID	261	267
PANADEINE CO	2 OTHER	TID	261	281
DICLOFENAC	75 MG	OTHER (STAT)	266	266
ACICLOVIR	400 MG	TID	266	272
NYSTATIN	1 ML	BID	266	272
FLUCONAZOLE	400 MG	QD	266	275
ASCORBIC ACID	500 MG	QD	266	280
CETYLPYRIDINIUM	1 OTHER	QID	266	280
LACTOBACILLUS REUTERI	1 IU	QD	266	280
DIFFLAM-C	15 ML	OTHER (6 TIMES PER DAY)	266	281

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES SIMPLEX INFECTION OF THE ORAL CAVITY AND LIPS
Preferred term	口腔ヘルペス
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 261
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	281
Duration of AE	21 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	ORAL CANDIDIASE
Preferred term	口腔カンジダ症

AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 267
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	281
Duration of AE	15 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，4[redacted] 歳（登録時）の混血女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート（以下「MTX」）群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。非喫煙者であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。MTX（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があった。被験者は口腔カンジダ症及び口腔ヘルペスを発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 261 日目，被験者は口腔内及び口唇の単純ヘルペス感染を発現した。投与 266 日目，被験者は口唇潰瘍の疼痛及び飲食不能のため，入院した。発熱はなく，脈拍数は 80 拍/分，血圧は 138/89 mmHG であった。投与 267 日目，被験者は口腔カンジダ症を発現した。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，アモキシシリン，メトロニダゾール，panadeine co，difflam-C mouthwash，ジクロフェナク，ラクトミン，ナイスタチン，セチルピリジニウム，アシクロビル，アスコルビン酸及びフルコナゾールが投与された。投与 267 日目，口腔内及び口唇の単純ヘルペス感染のため，治験薬の投与は中断され，投与 293 日目に再開された。投与 281 日目，口腔カンジダ症及び口腔ヘルペスは消失したと判断された。

治験責任医師は，口腔カンジダ症は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

治験責任医師及び治験依頼者は，口腔ヘルペスは治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count (Reference Range: 0.91 - 4.28 GI/L)	Absolute Neutrophil Count (Reference Range: 1.96 - 7.23 GI/L)
1	1.86	4.99
259	1.84	3.77
267	1.44 (Reference Range: 1.00 - 4.00 10^9/L)	4.18 (Reference Range: 2.00 - 7.50 10^9/L)
341	1.44 (Reference Range: 0.91 - 4.28 GI/L)	4.10 (Reference Range: 1.96 - 7.23 GI/L)

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
慢性閉塞性肺疾患	X			
便秘	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DEPRESSION	[redacted]20[redacted]
EMPHYSEMA/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	[redacted]20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: HETEROZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTROLEMIA	19[redacted]
HYPERTENSION	19[redacted]
MYOCARDIAL INFARCTION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
SYNCOPE	19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ANXIETY	20[redacted]
CONSTIPATION	[redacted]20[redacted]
GASTRO-ESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	[redacted]20[redacted]
HIATUS HERNIA	[redacted]20[redacted]
SINUS BRADYCARDIA	[redacted]20[redacted]
STABLE ANGINA PECTORIS	19[redacted]
TIA	20[redacted]
VARICOSE VEINS LEFT LEG	20[redacted]
WEIGHT LOSS	[redacted]20[redacted]
CARDIOVASCULAR: CABG	19[redacted]
GENITOURINARY: HYSTERECTOMY	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P44Y 1 PACK QD)	

CIGARS (NEVER)

PIPES (NEVER)

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 1	[redacted] / 98	98
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 99		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ACETYLSALICYLIC ACID	150 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
ENALAPRIL	5 MG	BID	Y: 19[redacted]	ONGOING
ISOSORBIDE DINITRATE	5 MG	PRN	Y: 19[redacted]	ONGOING
ISOSORBIDE MONONITRATE	10 MG	BID	Y: 20[redacted]	68
LANSOPRAZOLE	30 MG	QD	Y: 20[redacted]	68
HYDROCHLOROTHIAZIDE	12.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CITALOPRAM	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	68
BUDESONIDE	400 UG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
SALBUTAMOL	400 UG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
EZETIMIBE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	31
FUROSEMIDE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
TRAMADOL	50 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
SIMVASTATIN	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	31
LACTULOSE	10 ML	PRN	Y: 20[redacted]	68
TITRALAC	2 OTHER	TID	Y: 20[redacted]	68
FOLIC ACID	10 MG	OTHER (5 TIME A WEEK)	Y: 20[redacted]	98
PARACETAMOL	500 MG	QID	-278	ONGOING
PREDNISONE	10 MG	QD	-97	31
ERGOCALCIFEROL	50000 IU	OTHER (EVERY 2ND WEEK)	-91	68
CEFTRIAXONE	1 G	QD	32	32

FENOTEROL	1 IU	OTHER (EVERY 4 HOURS)	32	33
SALBUTAMOL	1 IU	OTHER (4 HOURLY)	32	33
PREDNISONE	40 MG	QD	32	35
SIMVASTATIN	40 MG	QD	32	183
PREDNISONE	10 MG	QD	36	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	COPD EXACERBATION
Preferred term	慢性閉塞性肺疾患
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 32
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	33
Duration of AE	2 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	BACKGROUND MEDICAL DISEASE/HISTORY
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	WORSENING CONSTIPATION
Preferred term	便秘
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 181
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	182
Duration of AE	2 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	PRE-EXISTING CONDITION
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO

SAE Criteria HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。喫煙者（1 箱／日を 44 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），肺気腫／慢性閉塞性肺疾患及び便秘であった。メトトレキサート（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は慢性閉塞性肺疾患増悪及び便秘を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 32 日目，被験者は胸部絞扼感，息切れ及び黄色い痰を伴う湿性咳嗽を訴えた。聴診では全体に喘鳴及び捻髪音が聴こえた。同日，被験者は慢性閉塞性肺疾患の悪化のため，入院した。関連する併用薬は，prednisone，サルブタモール及びブデソニドであった。治療薬として，セフトリアキソン，フェノテロール，アジスロマイシンの投与及び prednisone の増量がされた。投与 32 日目，慢性閉塞性肺疾患のため治験薬の投与は中断され，投与 33 日目に再開された。投与 33 日目，被験者は退院し，慢性閉塞性肺疾患は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，慢性閉塞性肺疾患は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，慢性閉塞性肺疾患の病歴を挙げた。

Clinical Course of Event 2:

投与 181 日目，被験者は腹痛及び嘔吐を発現した。同日，被験者は入院した。身体検査の結果，下腹部の張りを伴うわずかな腹部膨満が認められた。身体検査により便秘と確定診断された。治療薬として，メトクロプラミド及び Fleet's enema が投与された。併用薬は prednisone であった。便秘のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 182 日目，被験者は退院し，便秘は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，便秘は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，既存の便秘の再燃／再発に関連している可能性が高いことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
深部静脈血栓症		X		X
胃潰瘍		X		
帯状疱疹				X
直腸腺癌	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 15 MG QD	6[redacted]	MALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
HYERRURICEMIA	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (ONGOING, P40Y 1 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99	[redacted]20[redacted] / 454	356

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
NIFEDIPINE	20 MG	QD	469	ONGOING
SODIUM PICOSULFATE	1 ML	OTHER (ONCE)	471	471
COLYTE	1 OTHER	OTHER (ONCE)	472	472
HYOSCINE	10 MG	OTHER (ONCE)	472	472
PETHIDINE	35 MG	OTHER (ONCE)	472	472
FLUNITRAZEPAM	0.5 MG	OTHER (ONCE)	477	477
HYOSCINE	10 MG	OTHER (ONCE)	477	477

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 390
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	469 (15 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	80 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	DEEP VEIN THROMBOSIS LEG
Preferred term	深部静脈血栓症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 477 (23 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING

Duration of AE	ONGOING
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	NONE

EVENT #3: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	GASTRIC ULCER
Preferred term	胃潰瘍
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 477 (23 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	NONE

EVENT #4: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	RECTAL CANCER(ADENOCARCINOMA)
Preferred term	直腸腺癌
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 477 (23 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	

Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）のアジア人男性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート（以下「MTX」）群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。BMI は 26.8（過体重と判断された），喫煙者（1 箱／日を 40 年間）及び少量飲酒者（2 杯未満／日）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。水痘及び帯状疱疹の病歴，又は帯状疱疹ワクチンの接種歴はなかった。肺癌の家族歴があった。MTX（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は帯状疱疹，直腸腺癌，深部静脈血栓症及び胃潰瘍を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 390 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は右側 L1 及び L2 領域の複数の皮膚分節に帯状疱疹を発現した。皮膚以外の症状は認められなかった。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，バラシクロビル，スプロフェン，メコバラミン，フルフェナム酸，及びテトラサイクリンが投与された。投与 393 日目，帯状疱疹のため治験薬の投与は中断され，投与 419 日目に再開された。投与 469 日目（最終投与後 15 日目），帯状疱疹は消失したと判断された。

治験責任医師は，帯状疱疹は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Clinical Course of Events 2, 3 and 4:

投与 477 日目（最終投与後 23 日目），被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は直腸癌，左脚の深部静脈血栓症（超音波検査及び D ダイマー値で確認）及び胃潰瘍を発現した。被験者は高血圧を併発していた。被験者は左脚のヒラメ静脈及び腓骨静脈の血栓症と診断された。フィブリン D ダイマー値は 2.0 ug/mL（基準範囲：～1.0 ug/mL）であった。定期健診での便潜血は陽性であった。大腸内視鏡検査及び病理組織学検査の結果，0-IIA + IIC 又は RB（肛門マージン 7～8 cm）の腺癌が認められた。直腸癌の治療として，内視鏡的粘膜下層剥離術が計画された。治療薬として，ボノプラザンが投与された。併用薬はニフェジピンであった。投与 454 日目，深部静脈血栓症，胃潰瘍及び直腸腺癌のため治験薬の投与は中止された。最終診察時点で，深部静脈血栓症，胃潰瘍及び直腸腺癌は未消失と判断された。

治験責任医師は，深部静脈血栓症及び胃潰瘍は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，直腸腺癌は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，直腸腺癌は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，被験者の年齢，性別（男性）及び喫煙歴（1 箱／日を 40 年間）を含むリスク因子を挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count (Reference Range: 0.80 - 3.00 × GI/L)	Absolute Neutrophil Count (Reference Range: 1.96 - 7.23 × GI/L)
1	1.76	6.08
336	1.81	6.61
420	2.35	4.79

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
黄斑円孔	X			
網膜剥離	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	6[redacted]	MALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
EYE DISEASE/DISORDER: MACULAR HOLE REFINAL DETACHMENT	20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: MACULAR HOLE REFINAL DETACHMENT	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: HIGH LDL-C	20[redacted]
HYPERTENSION	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
HYPERURICEMIA	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (ONGOING, P35Y 0.74 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ALLOPURINOL	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
AMLODIPINE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ATENOLOL	25 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BEZAFIBRATE	200 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
CELECOXIB	200 MG	BID	-148	ONGOING
ESOMEPRAZOLE	20 MG	QD	-120	ONGOING
KETOPROFEN		PRN	-109	ONGOING
PREGABALIN	25 MG	QD	-99	ONGOING
PREDNISOLONE	1 MG	QD	-71	ONGOING
TROXIPIDE	100 MG	BID	-33	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	MACULAR HOLE RETINAL DETACHMENT LEFT
Preferred term	黄斑円孔; 網膜剥離
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 374
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	477
Duration of AE	104 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	REASON FOR AGING
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）のアジア人男性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。喫煙者（0.74 箱／日を 35 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），黄斑円孔／網膜剥離（20[redacted] 年及び 20[redacted] 年）及び高血圧であった。メトトレキサート

（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は黄斑円孔及び網膜剥離を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 374 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は左眼の黄斑円孔及び網膜剥離を発現した。投与 395 日目，被験者は眼の違和感のため入院した。翌日，硝子体切除術が行われた。投与 393 日目，黄斑円孔及び網膜剥離のため治験薬の投与は中断され，投与 410 日目に再開された。治療薬として，レボフロキサシン，ミドリン P，ベタメタゾン，ブロムフェナク及びフルオロメトロンが投与された。併用薬はプレドニゾロンであった。投与 408 日目，被験者は退院した。投与 477 日目，黄斑円孔及び網膜剥離は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，黄斑円孔及び網膜剥離は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，既存の網膜剥離に関連している可能性が高いことを挙げた。また，リスク因子として被験者の年齢を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
一過性全健忘	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	5[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
DEGENERATIVE DISC DISEASE: LUMBAR SPINAL STENOSIS	20[redacted]
PEPTIC ULCER DISEASE: GASTRIC ULCER	19[redacted]
PNEUMONIA: EXTREMELY MILD INTERSTITIAL	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
TUBERCULOSIS	19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	20[redacted]
DECREASED IMG	20[redacted]
HYPERGLYCEMIA	20[redacted]
MENOPAUSAL	20[redacted]
GASTROINTESTINAL: APPENDICITIS	19[redacted]
GASTROINTESTINAL: INTESTINAL OBSTRUCTION	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98

ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT ORAL [redacted]20[redacted] / 99

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FELBINAC	70 MG	PRN	-163	ONGOING
CELECOXIB	200 MG	BID	-150	ONGOING
LANSOPRAZOLE	15 MG	QD	-147	ONGOING
METHOTREXATE	8 MG	EVERY WEEK	209	363
METHOTREXATE	2 MG	EVERY WEEK	210	364
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	211	365
PREDNISOLONE	2.5 MG	QD	247	ONGOING
ACICLOVIR	300 MG	TID	365	371

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	TRANSIENT GLOBAL AMNESIA
Preferred term	一過性全健忘
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 365
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	372
Duration of AE	8 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	INFECTION
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。メトトレキサート（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は一過性全健忘を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 365 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は嘔吐，記憶障害及び発熱（37.8°C）を伴う一過性全健忘を発現し，入院した。被験者は先行してインフルエンザ（消失）を発現していた。関連する臨床検査値を下表に示す。脳の核磁気共鳴画像法検査では，明らかな異常シグナルは認められなかった。脳波検査では，明らかな異常は認められなかった。肺炎球菌及びインフルエンザ抗原，B 群レンサ球菌，並びに血清 A，B，C 及び Y 群髄膜炎菌はいずれも陰性であった。投与 365 日目，本事象のため治験薬の投与は中断され，投与 372 日目に再開された。治療薬として，アシクロビルが投与された。併用薬はプレドニゾロンであった。投与 372 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，一過性全健忘は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，一過性の障害の原因は不明であるが，リスク因子として被験者の年齢を挙げた。なお，本事象を発現する平均年齢は 60～65 歳の間であることが報告されている（Kremen, S. Transient global amnesia in: Uptodate Post TW (ED) Uptodate, Waltham, MA (Accessed on March 27, 2018)）。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	IGG Index (Reference Range: 0 - 0.7)	VZV Antibody IGG (Reference Range: 0 - 1.0 GI)	CMV-IGG (Reference Range: 0 - 1.0 GI)	Cytomegalovirus IGG (Reference Range: 0 - 1 GI)
365	0.82	1.3	9.9	9.9

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
帯状疱疹				X
人工関節周囲骨折	X			
ヘルペス後神経痛				X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	6[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
ANGINA	20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
POST-MENOPAUSAL	19[redacted]
SLIPPED DISC	[redacted]20[redacted]
SPINAL STENOSIS LUMBAR	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: HIP SURGERY	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ALENDRONIC ACID	35 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	323
REBAMIPIDE	100 MG	BID	-360	ONGOING
LIMAPROST	5 UG	TID	-339	285
LANSOPRAZOLE	15 MG	QD	-339	286
FOLIC ACID	5 MG	OTHER (1TIME/WEEK)	-191	94
PREDNISOLONE	5 MG	BID	-90	252
CELECOXIB	100 MG	BID	-71	ONGOING
KETOPROFEN	30 MG	PRN	-8	296
FAMCICLOVIR	500 MG	TID	78	84
VIDARABINE	PRN OTHER	PRN	78	84
VIDARABINE	PRN OTHER	PRN	85	134
PREGABALIN	25 MG	QD	99	323
PREDNISOLONE	4 MG	BID	253	420

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 74
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	141
Duration of AE	68 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	POST HERPETOC NEURALGIA

Preferred term	ヘルペス後神経痛
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 99
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #3: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	RIGHT PERIPROSTHESIS FRACTURE
Preferred term	人工関節周囲骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 278
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	291
Duration of AE	14 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	IT IS CAUSED BY HOOKING RIGHT FOOT WITH A MANHOLE
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），骨粗鬆症及び股関節手術であった。水痘及び帯状疱疹の病歴，又は帯状疱疹ワクチンの接種歴はなかった。メトトレキサート（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は帯状疱疹，ヘルペス後神経痛及び人工関節周囲骨折を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 74 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は帯状疱疹を発現した。治験責任医師は，左側 L2～L5 及び S2 領域の複数の皮膚分節の帯状疱疹を報告した。皮膚以外の症状は認められなかった。臨床検査値を下表に示す。治療薬として，ファムシクロビル及びビダラビン（外用薬）が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，プレドニゾロンであった。投与 78～84 日目，及び投与 86～91 日目，帯状疱疹のため治験薬の投与は中断された。投与 99 日目，被験者はヘルペス後神経痛を発現した。投与 141 日目，帯状疱疹は消失したと判断された。最終診察時点で，ヘルペス後神経痛は未消失と判断された。

治験責任医師は，帯状疱疹は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，ヘルペス後神経痛は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count (Reference Range: 0.80 - 3.00 GI/L)	Absolute Neutrophil Count (Reference Range: 1.96 - 7.23 GI/L)
1	1.56	5.57
57	2.30	2.59
99	2.42	2.32

Clinical Course of Event 3:

投与 278 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は，力学的な要因により転倒後，疼痛及び歩行困難を発現し，翌日に入院した。コンピュータ断層撮影検査及び X 線検査の結果，右人工関節周囲骨折が認められた。投与 291 日目，内固定による観血的整復術が行われた。手術のため，麻酔薬，抗凝固薬及び抗生物質が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，プレドニゾロンであった。投与 284 日目，人工関節周囲骨折のため治験薬の投与は中断され，投与 312 日目に再開された。投与 291 日目，人工関節周囲骨折は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，人工関節周囲骨折は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，外傷に関連している可能性が高いことを挙げた。また，リスク因子として骨粗鬆症を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
帯状疱疹	X			X
食道カンジダ症				X
肺炎	X			X
ヘルペス後神経痛				X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 30 MG QD	5[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ATROPHIC GASTRITIS	[redacted]20[redacted]
CONSTIPATION	[redacted]20[redacted]
HERPES ZOSTER	19[redacted]
MENOPAUSE	20[redacted]
RIGHT AORTIC ARCH	[redacted]19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 96	96

ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT ORAL [redacted]20[redacted] / 97

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
SENNOSIDE A+B	24 MG	QD	Y: 20[redacted]	455
VONOPRAZAN	10 MG	QD	-133	ONGOING
LOSARTAN	12.5 MG	QD	-75	ONGOING
PREDNISOLONE	5 MG	QD	-55	256
LOXOPROFEN	60 MG	TID	2	295
GUALENIC ACID	OTHER	PRN	142	149
LIDOCAINE	OTHER	PRN	142	149
DIAZEPAM	10 MG	QD	169	169
DIMETICONE	5 ML	QD	169	169
LIDOCAINE	5 ML	QD	169	169
PRONASE	20000 OTHER	QD	169	169
SODIUM BICARBONATE	1 G	QD	169	169
LOXOPROFEN	60 MG	BID	296	ONGOING
IMMUNOGLOBULIN HUMAN NORMAL	2.5 G	BID	372	374
MEROPENEM	0.5 G	BID	372	376
SODIUM CHLORIDE	100 ML	BID	372	376
CARBOHYDRATES NOS W/POTASSIUM CHLORIDE/SODIUM	500 ML	OTHER (CONTINUITY)	372	383
SENNOSIDE A+B	12 MG	PRN	456	ONGOING
DIAZEPAM	10 MG	QD	526	526
DIMETICONE	5 ML	QD	526	526
LIDOCAINE	G	QD	526	526
LIDOCAINE	5 ML	QD	526	526
PRONASE	0.5 G	QD	526	526
SODIUM BICARBONATE	1 G	QD	526	526
ACICLOVIR	250 MG	QD	549	549
SODIUM CHLORIDE	100 ML	QD	549	549
ACICLOVIR	250 MG	TID	550	559
CARBOHYDRATES NOS W/POTASSIUM CHLORIDE/SODIUM	500 ML	QD	550	559
SODIUM CHLORIDE	100 ML	TID	550	559

PARACETAMOL	200 MG	PRN	551	551
IMMUNOGLOBULIN HUMAN NORMAL	2.5 G	BID	551	553
VIDARABINE	OTHER	PRN	552	579
VALACICLOVIR	1000 MG	TID	560	566
RESTAMIN CORTIZON	OTHER	PRN	567	574

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	CANDIDA ESOPHAGITIS
Preferred term	食道カンジダ症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 169
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	526
Duration of AE	358 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	LOBAR PNEUMONIA
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 372
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	393
Duration of AE	22 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #3: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 549
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	579
Duration of AE	31 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #4: EVENT OF INTEREST*

Event Description	POST-HERPETIC NEURALGIA
Preferred term	ヘルペス後神経痛
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 579
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート（以下「MTX」）群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），高血圧，萎縮性胃炎及び帯状疱疹であった。水痘の病歴，又

は帯状疱疹ワクチンの接種歴はなかった。MTX（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は食道カンジダ症，肺炎，帯状疱疹及びヘルペス後神経痛を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 169 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）はカンジダ性食道炎を発現した。治療薬として，アムホテリシン B が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，プレドニゾロンであった。食道カンジダ症のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 526 日目，食道カンジダ症は消失したと判断された。

治験責任医師は，食道カンジダ症は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Clinical Course of Event 2:

投与 372 日目，被験者は咳嗽，痰及び発熱（38.2°C）を発現し，入院した。コンピュータ断層撮影検査の結果，右下葉に薄い点状の影が認められ，肺炎が疑われた。治療薬として，メロペネム及び人免疫グロブリンが投与された。併用薬はロサルタン及びロキソプロフェンであった。投与 372～393 日目，肺炎のため治験薬の投与は中断された。投与 384 日目，被験者は退院した。投与 393 日目，肺炎は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，肺炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Clinical Course of Events 3 and 4:

投与 549 日目，被験者は左側 T7 及び T8 領域の 2 ヵ所の皮膚分節に帯状疱疹を発現した。中枢神経系への影響は認められなかった。翌日，左胸部から背部の発疹及び背部痛が認められ，入院した。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，アシクロビル，paracetamol，人免疫グロブリン，ビダラビン，バラシクロビル及びレスタミンコルチゾンが投与された。投与 549 日目，帯状疱疹のため治験薬の投与は中断され，投与 579 日目に再開された。投与 574 日目，被験者は退院した。投与 579 日目，帯状疱疹は消失したと判断された。しかし，同日に被験者はヘルペス後神経痛を発現した。治験薬に関する追加の処置は行われなかった。治療薬及び介入は報告されなかった。投与 629 日目，ヘルペス後神経痛は消失したと判断された。

治験責任医師は，帯状疱疹は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，帯状疱疹は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，帯状疱疹（19[redacted] 年）の病歴をリスク因子として挙げた。

治験責任医師は，ヘルペス後神経痛は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	White Blood Cells (Reference Range: 3.80 - 10.7 GI/l)	Lymphocytes % (Reference Range: 15.4 - 48.5%)	Absolute Lymphocyte Count (Reference Range: 0.91 - 4.28 GI/L)	Absolute Neutrophil Count (Reference Range: 1.96 - 7.23 GI/L)
1	7.41	31.6	2.34	4.66
337	4.23	39.3	1.66	2.31
420	3.54	47	1.66	1.68
505	Not Reported	Not Reported	0.29	1.38
549	3.5 (Reference Range: 3.3 - 8.6 10^3/uL)	35.7 (Reference Range: 26.0 - 46.6 %)	Not Reported	Not Reported
552	2.8	9.4	Not Reported	Not Reported
558	3.7	38.8	Not Reported	Not Reported
561	4.5	38.5	Not Reported	Not Reported
573	3.1	35.5	Not Reported	Not Reported
590	3.88 (Reference Range: 3.80 - 10.7 GI/l)	42.8 (Reference Range: 15.4 - 48.5%)	1.66	1.90

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
ストレス骨折	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 30 MG QD	6[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ASTEATOSIS	[redacted]20[redacted]
LUMBAR SPINE COMPRESSION FRACTURE	20[redacted]
MENOPAUSE	19[redacted]
OSEOPHAGEAL HIATAL HERNIA	[redacted]20[redacted]
SJOGREN SYNDROME	[redacted]20[redacted]
SOCIATICA	20[redacted]
TINEA	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
LIRANAFTATE	OTHER	QD	-28	ONGOING
LULICONAZOLE	OTHER	QD	-28	ONGOING
HEPARINOID	OTHER	PRN	1	ONGOING
LAC-B GRANULAR POWDER N	1 G	PRN	15	ONGOING
RISEDRONIC ACID	17.5 MG	EVERY WEEK	20	ONGOING
AZILSARTAN	20 MG	QD	30	ONGOING
VONOPRAZAN	20 MG	QD	64	ONGOING
KETOPROFEN	20 MG	QD	100	ONGOING
CELECOXIB	100 MG	BID	211	ONGOING
PARACETAMOL	300 MG	PRN	211	ONGOING
PREDNISOLONE	1 MG	OTHER (QPM)	211	ONGOING
PREDNISOLONE	2 MG	OTHER (QAM)	211	ONGOING
MOSAPRIDE	5 MG	TID	253	ONGOING
FELBINAC	G	PRN	302	ONGOING
ECABET	1.5 G	BID	442	ONGOING
DIAZEPAM	10 MG	QD	442	442
DIMETICONE	5 ML	QD	442	442
LIDOCAINE	2 G	QD	442	442
PRONASE	0.5 G	QD	442	442
SODIUM BICARBONATE	1 G	QD	442	442

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	INSUFFICIENCY FRACTURE(PUBIC BONE)
Preferred term	ストレス骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 451
Age at AE Onset	6[redacted]

AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	STEROID,OSTEOPOROSIS
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート（以下「MTX」）群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），骨粗鬆症及び腰椎圧迫骨折であった。MTX（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用していた。被験者はストレス骨折を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 451 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は右股関節の疼痛を伴う恥骨の脆弱性骨折を発現し，入院した。股関節の核磁気共鳴画像法（以下「MRI」）検査の結果，右恥骨及び仙骨の右側に STIR 法で高信号がみられ，脆弱性骨折が疑われた。腰部の MRI 検査で，脆弱性骨折が認められた。腰椎及び大腿骨の骨密度は，若年成人の平均値に対して，それぞれ 54%及び 61%であった。治療薬は報告されなかった。併用薬はプレドニゾロンであった。本事象のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 463 日目，被験者は退院した。最終診察時点で，本事象は未消失と判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，ストレス骨折は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，既存の骨粗鬆症，被験者の年齢及び性別（女性）に関連している可能性が高いことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
非ホジキンリンパ腫	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
CORONARY ARTERY DISEASE: CONFIRM CAD	20[redacted]
DIABETES MELLITUS	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
HYPERTHYROIDISM	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
A-FIB	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA	[redacted]20[redacted]
HYSTERECTOMY	19[redacted]
INSOMNIA	20[redacted]
OBESITY	20[redacted]
RESTLESS LEG SYNDROME	[redacted]20[redacted]
SEASONAL ALLERGIES	20[redacted]
VITAMIN D DEFICENCY	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
NO INFORMATION.	NO INFORMATION.

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 100	[redacted]20[redacted] / 115	16

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
APIXABAN	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DIGOXIN	125 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FUROSEMIDE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OLMESARTAN	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PROPRANOLOL	120 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SIMVASTATIN	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
THIAMAZOLE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	50,000 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	244
FOLIC ACID	2 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	2000 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ROPINIROLE	0.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	NON HODGKIN'S LYMPHOMA
Preferred term	非ホジキンリンパ腫
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 98
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted]歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted]年～）であった。メトトレキサート（20[redacted]年～）の曝露歴があった。被験者は非ホジキンリンパ腫を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 98 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted]歳）は上腹部痛と診断された。翌日の胃生検で，濾胞性非ホジキンリンパ腫に合致する低悪性度の CD10 陽性非ホジキンリンパ腫が認められた。化学療法（詳細不明）が行われた。投与 115 日目，本事象のため治験薬の投与は中止された。最終診察時点で，本事象は未消失と判断された。詳細情報は得られなかった。

治験責任医師は，非ホジキンリンパ腫は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，非ホジキンリンパ腫は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，関節リウマチ患者は本質的にリンパ腫を発現するリスクが高い点，並びに診断時期（治験薬投与 14 週目）及び疾患進行から治験薬との関連は考えにくい点を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
精神状態変化	X			
筋骨格系胸痛	X			
関節リウマチ	X			
各種物質毒性	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 30 MG QD	4[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ASTHMA	20[redacted]
COGNITIVE OR PSYCHIATRIC DISORDER: ANXIETY	[redacted]20[redacted]
COGNITIVE OR PSYCHIATRIC DISORDER: BIPOLAR	[redacted]19[redacted]
DEGENERATIVE DISC DISEASE: STABLE	[redacted]20[redacted]
DEPRESSION: CONTROLLED	19[redacted]
MIGRAINE HEADACHE	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHICKEN POX	19[redacted]
CHOLECYSTECTOMY	20[redacted]
HYSTERECTOMY	20[redacted]
LATENT TUBERCLOSIS	[redacted]20[redacted]
LESION ON INNER THEIGH	[redacted]20[redacted]
NAUSEA FROM MEDICATION	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 104	104
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 105	[redacted]20[redacted] / 335	231

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
LEVOSALBUTAMOL	45 OTHER	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
SALBUTAMOL	2.5 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
SERTRALINE	50 MG	QD	-288	ONGOING
THEOPHYLLINE	200 MG	QD	-288	ONGOING
ONDANSETRON	4 MG	PRN	-229	ONGOING
BREXPIPRAZOLE	20.5 MG	QD	-134	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	-134	ONGOING
SERETIDE	500/50 OTHER	BID	-134	ONGOING
PREDNISONE	10 MG	QD	-89	ONGOING
MONTELUKAST	10 MG	QD	-20	ONGOING
LITHIUM	300 MG	BID	-20	239
TIAGABINE	16 MG	QD	115	ONGOING
LORAZEPAM	0.5 MG	PRN	199	ONGOING
LEVOFLOXACIN	500 MG	QD	225	231
AMOXICILLIN	500 MG	BID	225	232
HYDROMORPHONE			234	234
MORPHINE			234	234
TRAMADOL	50 MG	PRN	234	236
TRAMADOL	50 MG	PRN	258	259

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ALTERED MENTAL STATUS DUE TO TOXICITY LITHUM
Preferred term	精神状態変化; 各種物質毒性
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 161
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	165

Duration of AE	5 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	ELEVATED LITHIUM LEVEL
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	WORSENING RA
Preferred term	関節リウマチ
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 233
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	236
Duration of AE	4 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	RA FLARE
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #3: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	RA CHEST WALL PAIN
Preferred term	筋骨格系胸痛
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 258
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	259
Duration of AE	2 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	ANXIETY
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，4[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），うつ病，不安，双極性障害及び喘息であった。被験者は精神状態変化，各種物質毒性，関節リウマチ増悪及び筋骨格系胸痛を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 161 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）はリチウム毒性による精神状態変化のため入院した。リチウム値は 1.6 mEq/L（基準範囲：0.6～1.2 mEq/L）であった。治療薬は報告されなかった。併用薬はリチウム，brepiprazole，busirone，セルトラリン及び tiagabine であった。投与 161 日目，精神状態変化及び各種物質毒性のため治験薬の投与は中断され，投与 167 日目に再開された。再開後に再発は認められなかった。投与 165 日目，精神状態変化及び各種物質毒性は消失したと判断された。追加の情報は提供されなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は，精神状態変化及び各種物質毒性は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，リチウムの毒性レベルが上昇したことに関連している可能性が高いことを挙げた。

Clinical Course of Event 2:

投与 233 日目，被験者は胸痛及び息切れを発現し，翌日に関節リウマチ増悪による間断のない胸痛のため，入院した。治療薬として，モルヒネ，ヒドロモルフォン及びトラマドールが投与された。併用薬はサルブタモール，seretide，モンテルカスト，prednisone，テオフィリン，ロラゼパム及び levosalbutamol であった。投与 235 日目，関節リウマチのため治験薬の投与は中断され，投与 236 日目に再開された。投与 236 日目，被験者は退院し，関節リウマチは消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，関節リウマチ増悪は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，既存の関節リウマチに関連している可能性が高いことを挙げた。

Clinical Course of Event 3:

投与 258 日目，被験者は心臓に関連のない筋骨格系胸痛を発現し，入院した。治療薬として，トラマドール及びモルヒネが投与された。併用薬はロラゼパム，サルブタモール，seretide，モンテルカスト，prednisone，テオフィリン及び levosalbutamol であった。筋骨格系胸痛のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 259 日目，被験者は退院し，筋骨格系胸痛は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，筋骨格系胸痛は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，既存の関節リウマチに関連している可能性が高いことを挙げた。また，リスク因子として不安を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
関節痛	X			
医療機器の問題	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 15 MG QD	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
GOUT: DIAGNOSED ON 19[redacted], BUT ASYMPTOMATIC AND DOESN'T MEET DIAGNOSIS CRITERIA PER PI	19[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: BILATERAL KNEES WHICH HAVE BEEN REPLACED	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BACK PAIN	20[redacted]
FIBROMYLAGIA WHICH IS ASYMPTOMATIC PER PI	20[redacted]
HEART MURMUR SINCE BIRTH	19[redacted]
GASTROINTESTINAL: SPLENECTOMY	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: HYSTERECTOMY	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: L4-L5 FUSION	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT KNEE REPLACEMENT	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT KNEE REPLACEMENT	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
LOSARTAN	50 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DULOXETINE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	575
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	BID	-172	ONGOING
NAPROXEN	500 MG	QD	-35	ONGOING
VICODIN	5/325 MG	PRN	119	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	210	ONGOING
METFORMIN	500 MG	QD	367	ONGOING
FAMOTIDINE	40 MG	BID	388	ONGOING
APIXABAN	2.5 MG	BID	448	510

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	WORSENING RIGHT KNEE PAIN FROM PROSTHESIS
Preferred term	関節痛; 医療機器の問題
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 448
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	450
Duration of AE	3 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	REVISION OF PREVIOUS RIGHT KNEE REPLACEMENT; ELECTIVE AND PREPLANNED
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート（以下「MTX」）群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），変形性関節症（20[redacted] 年～），右膝関節置換（20[redacted] 年），左膝関節置換（20[redacted] 年）及び背部痛であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は関節痛及び医療機器の問題を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 448 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は右膝の人工関節による疼痛増悪のため，入院した。右膝関節再置換術が行われた。右膝関節再置換術は事前に計画された待機的手術であった。治療薬として，アピキサバン及び prednisone が投与された。併用薬は MTX であった。投与 442 日目，関節痛及び医療機器の問題のため治験薬の投与は中断され，投与 460 日目に再開された。投与 450 日目，被験者は退院し，関節痛及び医療機器の問題は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，関節痛及び医療機器の問題は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，既存の関節リウマチを有する被験者での人工膝関節に対する事前に計画された待機的再置換術であったことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
浸潤性乳管癌		X		X
肺炎	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DIABETES MELLITUS	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: DRY EYES	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: GLASSES	19[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	19[redacted]
HEARING DISORDER: 60% HEARING LOSS RIGHT EAR; NO KNOWN ETIOLOGY	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: CONTROLLED ON SIMVISTATIN	20[redacted]
HYPERTENSION	19[redacted]
OSTEOARTHRITIS	20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
FIBROMYALGIA DIAGNOSIS, BUT NO ACTIVE SYMPTOMS	20[redacted]
RECURRENT JOINT PAIN	20[redacted]
SEASONAL ALLERGIC RHINITIS	20[redacted]
SECONDARY SJOGREN'S DISEASE	20[redacted]
SHINGLES OUTBREAK IN 20[redacted]; SINGLE OCCURRENCE WITH NO DISSEMINATION	20[redacted]
GASTROINTESTINAL: CHOLECYSTECTOMY	19[redacted]
GENITOURINARY: HYSTERECTOMY	[redacted]19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT KNEE REPLACEMENT	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT KNEE REPLACEMENT	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)

CIGARETTES (NEVER)

CIGARS (NEVER)

PIPES (NEVER)

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 99	99
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 100	[redacted]20[redacted] / 286	187

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
METOPROLOL	50 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
LORATADINE	10 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	650 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
SIMVASTATIN	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CICLOSPORIN	.05 %	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
METFORMIN	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	-338	ONGOING
AUGMENTIN	875 MG	BID	184	191
SALBUTAMOL	90 OTHER	OTHER (1-2 PUFFS Q HOURS PRN)	184	191
PIP/TAZO	3.375 OTHER	OTHER (Q 8 HOURS)	191	193
AZITHROMYCIN	250 MG	QD	191	195

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	PNEUMONIA LEFT LOWER LOBE (DX [redacted])
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 191
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	209
Duration of AE	19 DAYS

Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	INVASIVE DUCTAL CARCINOMA RIGHT BREAST
Preferred term	浸潤性乳管癌
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 285
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	NONE

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。非喫煙者であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），糖尿病，高血圧，子宮摘出及びシェーグレン症候群であった。メトトレキサート（20[redacted] 年～）及びヒドロキシクロロキン（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は肺炎及び浸潤性乳管癌を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 191 日目，被験者は咳嗽及び息切れの発現後，肺炎のため入院した。胸部 X 線検査の結果，右上葉及び左下葉に肺炎が認められた。治療薬として，アジスロマイシン，タゾバクタム／ピペラシリン及びレボフロキサシンが投与された。併用薬はメトプロロール及びメトホルミンであった。投与 193 日目，被験者は退院した。投与 186～214 日目，肺炎のため治験薬の投与は中断され，投与 215 日目に再開された。投与 209 日目，肺炎は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，肺炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Clinical Course of Event 2:

投与 285 日目，被験者は左乳房に浸潤性乳管癌を発現した。浸潤性乳管癌に対する治療薬及び診断検査は報告されなかった。併用薬はメトプロロール及びメトホルミンであった。浸潤性乳管癌のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 286 日目）。最終診察時点で，浸潤性乳管癌は未消失と判断された。追加の情報は提供されなかった。

治験責任医師は，浸潤性乳管癌は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
乳癌	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	4[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BILATERAL OSTEOARTHROSIS OF KNEES	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 97	97
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 98	[redacted]20[redacted] / 253	156

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ENALAPRIL	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING

ACECLOFENAC	100 MG	BID	-334	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	-308	ONGOING
PREDNISOLONE	5 MG	QD	-308	254
AIDA	1 OTHER	QD	-212	ONGOING
ETORICOXIB	90 MG	QD	183	254

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	CANCER OF THE LEFT BREAST
Preferred term	乳癌
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 254 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	338 (85 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	85 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，4[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び高血圧であった。メトトレキサート（20[redacted] 年～）及びステロイド（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は乳癌を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 254 日目（最終投与後 1 日目），被験者は左乳房に癌を発現した。投与 322 日目，被験者は軽度の疼痛及び左乳房灼熱感のため，入院した。生検の結果，浸潤性癌が認められた。左乳房切除術及び腋窩リンパ節郭清が行われた。組織診断（細胞診断）の結果，グレード III の非特異性浸潤性癌及び 4 個の腋窩リンパ節転移が認められた。治療薬は報告されなかった。本事象のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 253 日目）。投与 338 日目（最終投与後 85 日目），被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，乳癌は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，乳癌の発現前の治験薬の投与期間は 8 ヵ月間のみであり，時間的な関連性が考えにくいことを挙げた。また，癌はおそらく既存しており，リスク因子として性別及び人種を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
急性腎障害	X	X		X
脳症		X		
敗血症	X	X		X
皮膚有棘細胞癌	X			X
尿路感染	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	7[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DEGENERATIVE DISC DISEASE: MULTILEVEL WITH OSTEOPHYTES	[redacted]20[redacted]
DIABETES MELLITUS	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: GLAUCOMA	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	[redacted]20[redacted]
KIDNEY DISORDER: CHRONIC, STAGE III	[redacted]20[redacted]
OSTEOARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: RIGHT HIP	[redacted]20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
TUBERCULOSIS: LATENT	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
HEARTBURN	[redacted]20[redacted]
HIGH CHOLESTEROL	[redacted]20[redacted]
MILD CARDIOMEGALY	[redacted]20[redacted]
PLEURISY	[redacted]20[redacted]
POST-MENOPAUSAL	19[redacted]
RESTLESS LEG SYNDROME	[redacted]20[redacted]
SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF LEFT UPPER LIMB INCLUDING SHOULDER. PROCEDURE: SHAVED	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99	[redacted]20[redacted] / 363	265

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ATENOLOL	50 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
GABAPENTIN	300 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
GLIPIZIDE	2.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DORZOLAMIDE W/TIMOLOL	0.5/2 %	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
LATANOPROST	0.005 %	OTHER (1 DROP QHS)	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVOTHYROXINE	50 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	325 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
TRAMADOL	37.5 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
INSULIN ASPART	30 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OTHER NUTRIENTS	1 OTHER	QD	-257	ONGOING
ATORVASTATIN	40 MG	QD	141	ONGOING
FENOFIBRATE	200 MG	QD	141	ONGOING
LISINOPRIL	30 MG	QD	141	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	195	ONGOING
VICODIN	325/5 MG	TID	336	342
CEFALEXIN	500 MG	BID	336	345
MUPIROCIN	2 %	BID	336	345

PIP/TAZO	50 ML	PRN	363	364
SODIUM CHLORIDE	0.9 %	PRN	363	364
VANCOMYCIN	250 ML	PRN	363	372

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF LEFT DORSAL FOREARM
Preferred term	皮膚有棘細胞癌
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 336
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	336
Duration of AE	1 DAY
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	SUBJECT HAS A HISTORY OF SQUAMOUS CELL CARCINOMA.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	ACUTE KIDNEY INJURY
Preferred term	急性腎障害
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 363
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	377 (14 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	15 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #3: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	ENCEPHALOPATHY, ACUTE
Preferred term	脳症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 363
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	377 (14 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	15 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	NONE

EVENT #4: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	SEPSIS
Preferred term	敗血症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 363
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	377 (14 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	15 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #5: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	URINARY TRACT INFECTION
Preferred term	尿路感染
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 363
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	377 (14 DAYS AFTER LAST TREATMENT)

Duration of AE	15 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），糖尿病，高脂血症，甲状腺機能低下症，骨粗鬆症，変形性関節症，左肩の扁平上皮癌及び慢性腎障害（ステージ III）であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は皮膚有棘細胞癌，敗血症，急性腎障害，尿路感染及び脳症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 336 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は左前腕背部の扁平上皮癌切除のため，皮膚科医を受診した。病変は前腕部の瘢痕と隣接し，3.1 × 2.5 cm の痂皮したピンク色の局面であった。切除マージンを 6 mm として切除された。病理診断の結果，扁平上皮癌の残存が認められ，末梢マージンへ限局的に拡張していたが，偶発的な脂漏性角化症であった。治療薬として，セファレキシン，ムピロシン及び vicodin が投与された。併用薬は prednisone，トラマドール，アセトアミノフェン，ガバペンチン，アテノロール，レボチロキシン，glipizide，リシノプリル，フェノフィブラート及び MTX であった。皮膚有棘細胞癌のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 363 日目）。投与 336 日目，皮膚有棘細胞癌は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，皮膚有棘細胞癌は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，診断時の治験薬の投与期間は 1 年間であり，時間的な関連性は考えにくいことを挙げた。皮膚有棘細胞癌は，本被験者（7[redacted] 歳）が有していた既存の左肩を含む左上腕の扁平上皮癌に関連している可能性が高いことを挙げた。

Clinical Course of Events 2, 3, 4, and 5:

投与 363 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は悪寒及び精神状態変化を伴う発熱のため，入院した。発熱（39.4°C）は前日に発現し，被験者の娘がアセトアミノフェンを与えたが，効果はなかった。左下腕の扁平上皮癌の切除部位は熱感があり，炎症を起こしていた。脳のコンピュータ断層撮影検査（造影剤なし）の結果，進行性の急性慢性汎副鼻腔炎が認められた。被験者は敗血症及び急性脳症と診断された。3 日後，尿の培養検査で大腸菌が 100,000 CFU/mL 超，エ

ンテロコッカス・フェカーリス菌が 100,000 CFU/mL 超であった。同日，ドップラー検査で右腎臓の中極に 8 mm の単純嚢胞が認められ，尿路感染及び急性腎障害が追加で診断された。治療薬として，ゲンタマイシン，レボフロキサシン及びクリンダマイシンが投与された。急性腎障害，脳症，敗血症及び尿路感染のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 363 日目）。投与 377 日目（最終投与後 14 日目），敗血症，急性腎障害，尿路感染及び急性脳症は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，敗血症は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，急性腎障害は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，急性腎障害は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，敗血症に関連している可能性が高いことを挙げた。

治験責任医師及び治験依頼者は，尿路感染は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，脳症は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
インフルエンザ	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	7[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: PATIENT TAKING IRON TABLETS	[redacted]20[redacted]
DEPRESSION: SUBJECT IS TAKING FLUOXETINE	[redacted]19[redacted]
DIABETES MELLITUS: TYPE II	[redacted]19[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	[redacted]20[redacted]
HEARING DISORDER: HEARING AID	[redacted]20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: SUBJECT IS TAKING SIMVASTATIN	[redacted]19[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]19[redacted]
OSTEOARTHRITIS: HANDS	[redacted]20[redacted]
PERIPHERAL NERVE DISORDER: DIABETIC PERIPHERAL NEUROPATHY	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CONSTIPATION	[redacted]20[redacted]
DRY MOUTH	[redacted]20[redacted]
INSOMNIA	[redacted]20[redacted]
POST-MENOPAUSAL	19[redacted]
SEASONAL ALLERGIES	[redacted]20[redacted]
URINARY TRACT INFECTION	[redacted]20[redacted]
VITAMIN D DEFICIENCY	20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: EAR DRUM SURGERY (INFECTION)	[redacted]19[redacted]
GENITOURINARY: C-SECTION	[redacted]19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: REPAIR OF CARPAL TUNNEL (RIGHT HAND)	[redacted]19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: BENIGN CYST REMOVAL ON LEFT BREAST	20[redacted]

Tobacco Use* **Alcohol Use**

CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 1	[redacted] / 98	98
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 99	[redacted] / 546	448

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
FLUOXETINE	40 MG	OTHER (QAM)	Y: 19[redacted]	ONGOING
AMLODIPINE	10 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
METFORMIN	1000 MG	BID	Y: 19[redacted]	ONGOING
SIMVASTATIN	20 MG	OTHER (QHS)	Y: 19[redacted]	ONGOING
LOSARTAN	50 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	40 MG	OTHER (QAM)	Y: 20[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	1000 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
TRAZODONE	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
GLIMEPIRIDE	2 MG	OTHER (HALF A TABLET A DAY)	Y: 20[redacted]	ONGOING
LORATADINE W/PSEUDOEPHEDRINE	5/120 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
CHLORPHENAMINE	4 MG	PRN	-266	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	-176	ONGOING
IRON	65 MG	QD	-176	ONGOING
LINUM USITATISSIMUM	1 OTHER	QD	-11	ONGOING
MAGNESIUM	400 MG	OTHER (3 TABS QD)	158	ONGOING
LIDOCAINE	2 %	OTHER (ONCE)	201	201
VICODIN	7.5/325 MG	PRN	201	204

CLINDAMYCIN	300 MG	TID	201	205
LEFLUNOMIDE	10 MG	QD	212	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	FLU
Preferred term	インフルエンザ
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 227
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	232
Duration of AE	6 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，2 型糖尿病及び関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。インフルエンザワクチンの接種歴（20[redacted] 年）があった。メトトレキサート（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者はインフルエンザを発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 227 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）はインフルエンザ様症状と共に，錯乱エピソード，精神状態変化及び食欲減退（2 日前から発現）のため，入院した。被験者は先行して左耳の外耳炎及び口唇ヘルペス（いずれも非重篤な有害事象，消失）を発現していた。被験者は A 型インフルエンザ抗体検査が陽性であった。胸部 X 線検査の結果，急性肺疾患への進行は認められなかった。脳のコンピュータ断層撮影検査（造影剤なし）の結果，左側頭葉に脳軟化が認められた。また，両側の深部灰白質に小さなラクナ梗塞（発症時期不明）及び軽度の萎縮が認められた。心電図検査の結果，正常洞調律及び ST-T 波異常（側壁虚血と判断された）が認められた。治療薬として，オセルタミビル，バンコマイシン，タゾバクタム／ピペラシリン及び輸液（静脈内）が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，レフルノミドであった。投与 228 日目，被験者は退院し，4 日後に本事象は消失したと判断された。本事象のため治験薬の投与が中断されることはなかった。

治験責任医師は，本事象は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，本被験者（7[redacted] 歳）がインフルエンザ感染者と接触したことにより感染したことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
蜂巣炎	X			X
呼吸困難	X			
感染性皮膚潰瘍	X			X
筋骨格系胸痛	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 15 MG QD	7[redacted]	FEMALE	WHITE

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ACUTE BRONCHITIS	[redacted]20[redacted]
CONSTIPATION	20[redacted]
DRY EYE SYNDROME	20[redacted]
EAR PAIN	[redacted]20[redacted]
EXTERNAL HEMORRHOIDS	19[redacted]
GASTRITIS	19[redacted]
HEART BURN	20[redacted]
HIGH CHOLESTROL	19[redacted]
MENOPAUSE	19[redacted]
MODERATELY SEVERE DIVERTICULOSIS OF COLON	[redacted]20[redacted]
RIGHT BREAST BIOPSY (BENIGN)	20[redacted]
SEASONAL ALLERGIES	20[redacted]
ULCER OF CALF AND INFLAMMATION	19[redacted]
URINARY INCONTINENCE	20[redacted]
VARICOSE VEINS	20[redacted]
VARICOSE VEINS OF LLE	19[redacted]
CARDIOVASCULAR: ENDOVENOUS RADIOFREQUENCY ABLATION OF INCOMPETENT PERFORATOR VEIN	[redacted]20[redacted]
CARDIOVASCULAR: ENDOVENOUS RADIOFREQUENCY ABLATION OF THE LEFT GREAT SAPHENOUS VEIN OF THE LOWER EXTREMITY	[redacted]20[redacted]
CARDIOVASCULAR: ENDOVENOUS RADIOFREQUENCY ABLATION OF THE RIGHT GREAT SAPHENOUS VEIN OF THE LOWER EXTREMITY	[redacted]20[redacted]

EYE/EAR/NOSE/THROAT: LEFT EYE CATARACT SURGERY	20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: RIGHT EYE CATARACT SURGERY	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: ABDOMINAL HERNIA SURGERY	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: GALL BLADDER LIFT SURGERY	20[redacted]

Medical History*	Onset Date
DEPRESSION: DEPRESSED BECAUSE OF FAMILY ISSUES	19[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	19[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	20[redacted]
PERIPHERAL VASCULAR DISEASE-VENOUS: N/A	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALCIUM	1 OTHER	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVOTHYROXINE	88 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SIMVASTATIN	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ESOMEPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LOSARTAN	50 MG	QD	Y: 20[redacted]	327
FOLINIC ACID	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

ETODOLAC	400 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
GLUCOSAMINE & CHONDROITIN	1 OTHER	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
OENOTHERA BIENNIS	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FISH OIL	1 OTHER	QD	-132	ONGOING
GINKGO BILOBA	120 MG	QD	-132	ONGOING
ASCORBIC ACID	500 MG	QD	-101	ONGOING
POTASSIUM	99 MG	PRN	28	ONGOING
COLLAGENASE	250 OTHER	QD	104	384
GAVISCON	1 OTHER	PRN	204	ONGOING
CHERACOL	10 ML	PRN	231	323
IRON	1 OTHER	QD	265	ONGOING
RETINOL	80000 IU	QD	265	ONGOING
TOCOPHEROL	1 OTHER	QD	265	ONGOING
PARACETAMOL	650 MG	OTHER (ONCE)	295	295
PIP/TAZO	3.375 G	BID	295	302
VANCOMYCIN	1 G	BID	295	302

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	CHEST WALL PAIN, SHORTNESS OF BREATH
Preferred term	呼吸困難; 筋骨格系胸痛
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 203
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	204
Duration of AE	2 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	ACUTE CELLULITIS OF THE LEFT LOWER LEG, INFECTED ULCERATION OF LEFT LOWER LEG

Preferred term	蜂巣炎; 感染性皮膚潰瘍
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 295
Age at AE Onset	8[redacted]
AE Stopped Rx Day	302
Duration of AE	8 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート（以下「MTX」）群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（19[redacted] 年～），高血圧，高コレステロール血症，胃炎，甲状腺機能低下症，末梢血管疾患，胃食道逆流性疾患，静脈瘤並びに腓腹部の潰瘍及び炎症であった。MTX（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は呼吸困難，筋骨格系胸痛，感染性皮膚潰瘍及び蜂巣炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 203 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は胸痛を訴えた。主に労作時に左胸中央部の圧迫を認め，安静により軽減した。また，息切れを伴い，被験者は入院した。胸部 X 線検査では問題は認められず，心電図検査では以前の結果と同様に ST-T 波異常が認められた。経胸壁心エコー検査の結果，軽度の左心室肥大が認められた。駆出率は 70%超であった。心筋酵素及び負荷心筋シンチグラフィはいずれも問題はなかった。臨床検査値を下表に示す。治療薬は報告されなかった。併用薬は，シンバスタチン，ロサルタン，エソメプラゾール，レボチロキシン，acetylsalicylic acid 及びカリウムであった。投与 203～205 日目，治験薬の投与は中断された。投与 204 日目，被験者は退院し，呼吸困難及び筋骨格系胸痛は消失したと判断された。

治験責任医師は，呼吸困難及び筋骨格系胸痛は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，呼吸困難及び筋骨格系胸痛は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，胸壁痛は既存の関節リウマチ及び被験者が高齢であったことに関連している可能性が高いことを挙げた。なお，高齢であること，高血圧及び高コレステロール血症の合併は心臓障害のリスク因子とされる場合がある。

Clinical Course of Event 2:

投与 295 日目，被験者（発現時の年齢 8[redacted] 歳）は左下腿部の潰瘍及び左足首の痛みを発現し，脚の潰瘍の感染及び急性蜂巣炎のため入院した。被験者は先行して左下腿の潰瘍の悪化を発現していた。左足首の X 線検査の結果，足首の皮膚潰瘍が疑われた。骨侵食変化及び放射線不透過性の異物は認められなかった。足首の核磁気共鳴画像法検査（造影剤なし）では，蜂巣炎又は軟部組織の膿瘍は認められず，骨髄炎も認められなかった。5 日間を超える血液の培養検査は陰性であった。創傷の培養検査では，グラム染色でブドウ球菌種が認められたが，黄色ブドウ球菌は認められなかった。また，白血球又は細菌は陰性であった。臨床検査値を下表に示す。治療薬として，バンコマイシン，タゾバクタム／ピペラシリン及び paracetamol が投与された。併用薬はコラゲナーゼであった。蜂巣炎及び感染性皮膚潰瘍のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 302 日目，被験者は退院し，蜂巣炎及び感染性皮膚潰瘍は消失したと判断された。

治験責任医師は，感染性皮膚潰瘍及び蜂巣炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，感染性皮膚潰瘍及び蜂巣炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，既存の末梢血管疾患（静脈）及び静脈瘤，並びに腓腹部の潰瘍の病歴を含むリスク因子を挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Troponin (Reference Range: 0 - 0.40 ng/mL)	Creatine Kinase (Reference Range: 12 - 191 U/L)	Creatine Kinase-Muscle/Brain (Reference Range: 0.5 - 3.6 ng/mL)
1	Not Reported	226 (Reference Range: 26 - 192 U/L)	Not Reported
203	< 0.02 < 0.02	551 459	6.2 5.1
204	< 0.02	347	4.1
253	Not reported	240 (Reference Range: 26 - 192 U/L)	Not Reported

Treatment Day	Procalcitonin (Reference Range: 0 - 0.10 ng/mL)	Lactic Acid (Reference Range: 0.5 - 2.2 mmol/L)	White Blood Cells (Reference Range: 3.7 - 10.4 K/CMM)	Absolute Lymphocyte Count (Reference Range: 0.80 - 3.00 GI/L)	Absolute Neutrophil Count (Reference Range: 1.96 - 7.23 GI/L)
1	Not Reported	Not Reported	8.13 (Reference range: 3.80 - 10.7 U/L)	2.05	5.34
253	Not Reported	Not Reported	Not Reported	1.85	5.99
295	< 0.05	1.3	7.5	Not Reported	Not Reported
337	Not Reported	Not Reported	Not Reported	1.42	5.71

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
潜伏結核				X
非心臓性胸痛	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	7[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: SUBJECT IS NOT ON ANY TREATMENT	20[redacted]
DEPRESSION: SUBJECT IS TAKING SERTRALINE HCL	20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: CATARACT REMOVAL BOTH EYES	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: BOTH HANDS	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: MILD; RIGHT KNEE	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BACK PAIN	20[redacted]
HIGH CHOLESTEROL	20[redacted]
INSOMNIA	19[redacted]
LOW CHOLESTEROL	[redacted]20[redacted]
LOW HEMATOCRIT	[redacted]20[redacted]
LOW HEMOGLOBIN	[redacted]20[redacted]
LOW LDL	[redacted]20[redacted]
LOW RBC	[redacted]20[redacted]
MEASLES	19[redacted]
POST-MENOPAUSAL	19[redacted]
RIGHT CALF VARICOSE VEINS	[redacted]20[redacted]
RIGHT FOOT PAIN	20[redacted]
RIGHT KNEE PAIN	20[redacted]
SIGMOID DIVERTICULOSIS	[redacted]20[redacted]

SWELLING OF ANKLES AND LEGS	20[redacted]
VITAMIN D DEFICIENCY	20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: TONSILLECTOMY	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
SIMVASTATIN	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BIOTIN	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALCIUM	2 OTHER	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
SERTRALINE	50 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
GLUCOSAMINE & CHONDROITIN	1 OTHER	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CYANOCOBALAMIN	1000 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	650 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
HYZAAR	100/25 MG	QD	-266	ONGOING
FISH OIL	500 MG	QD	-113	ONGOING
GLUCOSAMINE & CHONDROITIN	1 OTHER	QD	-113	ONGOING
RANITIDINE	150 MG	QD	-54	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	50000 OTHER	EVERY WEEK	-31	ONGOING
IRON	45 MG	QD	67	ONGOING
SUPER B COMPLEX	1 OTHER	QD	67	ONGOING

FENTANYL	0.05 OTHER	OTHER (ONCE)	262	262
GLYCERYL TRINITRATE	2.5 MG	OTHER (ONCE)	262	262
AMLODIPINE	10 MG	QD	320	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	CHEST PAIN NON-CARDIAC
Preferred term	非心臓性胸痛
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 262
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	265
Duration of AE	4 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	LATENT TB
Preferred term	潜伏結核
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 339
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。BMI は 30.3（肥満と判断された），非喫煙者であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），高血圧，コレステロール高値，胃食道逆流性疾患及びうつ病であった。心疾患及び心臓発作の家族歴があった。メトトレキサート（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は非心臓性胸痛及び潜伏結核を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 262 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は非心臓性胸痛及び血圧上昇を発現し，入院した。胸部 X 線検査の結果，軽度の肺うっ血が認められた。肺底部に点状の石灰化した肉芽腫はほとんどみられなかった。限局性又は融合性の気腔の硬化，胸水又は気胸はみられず，心臓の縦隔影に異常はみられなかった。心電図検査では，洞性徐脈が認められたが、それ以外は正常であった。運動負荷心電図試験では，非特異的 ST-T 変化はみられず，安静時の心電図結果は正常であった。機能的能力は十分で，運動時の心拍数は適切であった。安静時の血圧は正常であったが，運動により上昇した。胸痛又は不整脈は認められなかった。全体の所見としては，曖昧な結果であった。心筋血流シンチグラフィの結果は正常であり，左心室の収縮機能も正常であった。臨床検査値を下表に示す。治療薬として，glyceryl trinitrate 及びフェンタニルが投与された。併用薬は hyzaar であった。非心臓性胸痛のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 265 日目，被験者は退院し，非心臓性胸痛は消失したと判断された。

治験責任医師は，非心臓性胸痛は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，非心臓性胸痛は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，非心臓性胸痛の一般的な原因である胃食道逆流性疾患によることを挙げた。また，リスク因子としてうつ病を挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Brain Natriuretic Peptide Reference Range: 0 - 100 PG/ML	Troponin Reference Range: 0 - 0.300 ng/mL
262	78	< 0.006 < 0.006

Clinical Course of Event 2:

投与 339 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）はクォンティフェロン検査が陽性であった。胸部 X 線検査に問題はなく，活動性結核の徴候も認められなかった。スクリーニング時の結核検査は陰性であり，潜伏結核の発現時及び試験期間中に，本被験者に結核のリスク因子は認められなかった。治療薬としてイソニアジドが投与され，投与 353 日目時点で継続中であった。潜伏結核のため治験薬の投与が中断されることはなかった。

治験責任医師は，潜伏結核は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
高血圧	X	X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	7[redacted]	FEMALE	BLACK OR AFRICAN AMERICAN

Medical History*	Onset Date
CORONARY ARTERY DISEASE: N/A	20[redacted]
HYPERTENSION	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
COPD	20[redacted]
DIVERTICULOSIS IN THE RECTO-SIGMOID COLON	[redacted]20[redacted]
DIVERTICULOSIS IN THE SIGMOID COLON	[redacted]20[redacted]
DOUBLE BYPASS	20[redacted]
HEART ATTACK	20[redacted]
HIGH CHOLESTEROL	20[redacted]
HIGH HEMATOCRIT	[redacted]20[redacted]
HIGH HEMOGLOBIN	[redacted]20[redacted]
LEFT LEG VEIN REPLACEMENT	20[redacted]
LOW CHOLESTEROL	[redacted]20[redacted]
LOW POTASSIUM	[redacted]20[redacted]
NECK PAIN	[redacted]20[redacted]
NON-BLEEDING INTERNAL HEMORRHOIDS	[redacted]20[redacted]
PARTIAL HYSTERECTOMY (FIBROID TUMORS)	20[redacted]
POST-MENOPAUSAL	20[redacted]
TRACE URINE PROTEIN	[redacted]20[redacted]
TWO STENTS	20[redacted]
GASTROINTESTINAL: POLYP REMOVED AT THE RECTO-SIGMOID COLON	[redacted]20[redacted]
GASTROINTESTINAL: POLYP REMOVED IN THE CECUM	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
NO INFORMATION.	NO INFORMATION.

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 24	24

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
NIFEDIPINE	60 MG	QD	Y: 20[redacted]	25
ZESTORETIC	20-25 MG	QD	Y: 20[redacted]	25
ACETYLSALICYLIC ACID	325 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
CENTRUM SILVER	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CLOPIDOGREL	75 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FISH OIL	1200 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
HYDRALAZINE	25 MG	QID	Y: 20[redacted]	ONGOING
ISOSORBIDE MONONITRATE	120 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MELOXICAM	15 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
SIMVASTATIN	80 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CLONIDINE	0.2 MG	OTHER	28	28
FUROSEMIDE	80 MG	OTHER	28	28
POTASSIUM	60 OTHER	OTHER	28	28

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	UNCONTROLLED HYPERTENSION (198/93)
Preferred term	高血圧
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 28 (4 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	29 (5 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Duration of AE	2 DAYS
Severity	MILD

Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	PATIENT WAS OUT OF HER BLOOD PRESSURE MEDICATIONS FOR 3 TO 4 DAYS.
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted] 歳（登録時）の黒人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。喫煙者（2 箱／日を 52 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），高血圧，末梢血管障害，慢性閉塞性肺疾患，2 枝冠動脈バイパス術，冠動脈ステント，熱中症，血中コレステロール高値，カリウム低値及び冠動脈疾患であった。ステロイド（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は高血圧を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 28 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 4 日目），被験者はコントロール不良の高血圧のため入院した。入院前 3～4 日間，被験者は降圧薬を切らしていた。入院時の血圧は 198/93 mmHg であった。投与 1 日目（ベースライン）の血圧は 146/75 mmHg であった。動悸，浮動性めまい，失神，下肢腫脹，咳嗽，尿路症状，悪心及び嘔吐は認められなかった。心電図検査で，変行伝導（ST 波及び T 波異常）の心房期外収縮を伴う洞性徐脈が認められた。前側壁虚血が疑われた。胸部 X 線画像に問題はなかった。治療薬として，ニフェジピン，クロニジン，フロセミド及びリシノプリルが投与された。併用薬は，zestoretic，イソソルビド，アスピリン，クロピドグレル，ニフェジピン及びヒドララジンであった。被験者は，非重篤なうっ血性心不全を併発した。高血圧のため，治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 24 日目）。投与 29 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 5 日目），被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，高血圧は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，被験者は高血圧及び心疾患の病歴を有する高齢者（7[redacted] 歳）であり，降圧薬を切らしていたことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
気管支炎	X			X
非心臓性胸痛	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 15 MG QD	4[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ALLERGY TO HYDROCODONE	20[redacted]
ANXIETY	20[redacted]
CELLULITIS OF LEFT FOOT	[redacted]20[redacted]
ELEVATED ALKALINE PHOSPHATASE	[redacted]20[redacted]
ELEVATED PLATELETS	[redacted]20[redacted]
FATIGUE	20[redacted]
INSOMNIA	[redacted]20[redacted]
LOW TOTAL BILIRUBIN	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: C-SECTIONS	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: TUBAL LIGATION	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (ONGOING, P10Y 0.25 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)

MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99	[redacted]20[redacted] / 331	233

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
CITALOPRAM	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	236
METAXALONE	800 MG	PRN	-138	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	-108	ONGOING
AMITRIPTYLINE	10 MG	PRN	-108	236
PANADEINE CO	300/30 MG	PRN	-107	ONGOING
DULOXETINE	60 MG	QD	92	ONGOING
IRON	1 OTHER	QD	92	ONGOING
CEFTRIAXONE	55 ML	OTHER (ONCE)	153	153
CETIRIZINE	10 MG	OTHER (ONCE)	153	153
COMBIVENT	1 OTHER	OTHER (ONCE)	153	153
DIPHENHYDRAMINE	50 OTHER	OTHER (ONCE)	153	153
PANTOPRAZOLE	40 MG	OTHER (ONCE)	153	153
PROMETHAZINE	25 MG	OTHER (ONCE)	153	153
SODIUM CHLORIDE	125 OTHER	OTHER (ONCE)	153	153
DOXYCYCLINE	100 MG	BID	153	154
KETOROLAC	30 MG	QD	153	154
METHYLPREDNISOLONE	125 OTHER	QD	153	154

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	ACUTE BRONCHITIS
Preferred term	気管支炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 151
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	154

Duration of AE	4 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	NON-CARDIAC CHEST PAIN
Preferred term	非心臓性胸痛
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 153
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	154
Duration of AE	2 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	UNKNOWN
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，4[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート（以下「MTX」）群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。喫煙者（0.25 箱／日を 10 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び不安であった。MTX（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は気管支炎及び非心臓性胸痛を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 151 日目，被験者は悪寒，うっ血，息切れを伴う黄色い痰を呈した中等度の咳嗽を発現した。2 日後，被験者は急性気管支炎及び非心臓性胸痛のため入院した。胸部 X 線及び心電図検査の結果は正常であった。腹部及び骨盤のコンピュータ断層撮影検査では，急性の所見はみられず，小さな右腎嚢胞が認められた。臨床検査値を下表に示す。治療薬として，ジフェンヒド

ラミン，セチリジン，セフトリアキソン，ketorolac 及びメチルプレドニゾロンが投与された。併用薬はシタロプラム，panadeine，metaxalone 及びアミトリプチリンであった。投与 153～160 日目，気管支炎及び非心臓性胸痛のため治験薬の投与は中断された。投与 154 日目，被験者は退院し，気管支炎及び非心臓性胸痛は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，気管支炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

治験責任医師及び治験依頼者は，非心臓性胸痛は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，既存の関節リウマチは潜在的なリスク因子であることを挙げた。

Relevant Laboratory Values:

Treatment Day	Creatine Kinase (Reference Range: 26 - 192 U/L)	Absolute Lymphocyte Count (Reference Range: 0.91 - 4.28 GI/L)	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 GI/L
1	102	1.74	6.63
141	102	1.79	8.76
153	584 (Reference Range: 300 - 380 U/L)	Not Reported	Not Reported
183	125	1.66	5.80

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
敗血症	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: UNKNOWN STATUS OF ANEMIA	20[redacted]
DEPRESSION: TREATED	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS	20[redacted]
OSTEOPOROSIS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ACID REFLUX	20[redacted]
ALLERGIC RHINITIS	20[redacted]
CERVICAL SPONDYLOSIS	20[redacted]
COUGH	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA	20[redacted]
HYPOKALEMIA	20[redacted]
NERVE PAIN	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]
RIGHT ELBOW COMPOUND FRACTURE	19[redacted]
RIGHT FOOT BONE SPUR	[redacted]20[redacted]
SEASONAL ALLERGIES	20[redacted]
TOTAL HYSTERECTOMY,REASON UNKNOWN AT THIS TIME	20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: TONSILLECTOMY	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: BONES FROM LITTLE TOES REMOVED FROM BILATERAL FEET	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: HAMMERTOE, BUNI0NECTOMY, RIGHT FOOT	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT KNEE REPLACEMENT	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: NERVE REPAIR OF RIGHT ELBOW	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT KNEE REPLACEMENT	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (UNKNOWN)	ALCOHOL (UNKNOWN)
CIGARETTES (UNKNOWN)	
CIGARS (UNKNOWN)	
PIPES (UNKNOWN)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 96	96
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 97	[redacted]20[redacted] / 244	148

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ATORVASTATIN	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
AZELASTINE	0.1 %	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
BUDESONIDE W/FORMOTEROL FUMARATE	160 UG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	1000 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DULOXETINE	30 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FLUTICASONE	50 UG	OTHER (2 SPRAYS A DAY)	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEKOVIT CA	400 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MONTELUKAST	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
POTASSIUM	99 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SALBUTAMOL	108 UG	QID	Y: 20[redacted]	ONGOING
VICODIN	10-325 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
GABAPENTIN	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SODIUM BICARBONATE	UNK MG	OTHER (UNKNOWN)	245	265

VANCOMYCIN	UNKOWN OTHER	OTHER (UNKNOWN)	245	265
VASOPRESSIN	UNK OTHER	OTHER (UNKOWN)	245	265

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	SEPSIS
Preferred term	敗血症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 245 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	265 (21 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	21 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	SUBJECT DIAGNOSSED WITH SEVERE SEPTIC SHOCK, SOURCE OF INFECTION WERE BLISTERS ON THE SKIN.
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION, LIFE THREATENING

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。既知のリスク因子はなかった。メトトレキサート（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は敗血症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 245 日目（最終投与後 1 日目），被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は，急性腎不全，並びに両脚の腫脹及び変色を伴う重度の敗血症性ショックのため，入院した。被験者は人工呼吸器が装着され，透析が開始された。また，被験者は白血球増加症，及び右腕に水疱を伴う蜂巣炎を発現した。臨床検査値を下表に示す。血液の培養検査で A 群化膿レンサ球菌が陽性であった。治療薬として，バンコマイシン，ステロイド及びオーグメンチン配合錠が投与された。併用薬はプレドニゾロンであった。投与 244 日目，本事象のため治験薬の投与は中止された。投与 265 日目（最終投与後 21 日目），被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，敗血症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，右腕の蜂巣炎に関連している可能性が高いことを挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	White Blood Cell Count (Reference Range: 3.8 - 10.7 GI/L)	Absolute Lymphocyte Count (Reference Range: 0.80 - 3.00 GI/L)	Absolute Neutrophil Count (Reference Range: 1.96 - 7.23 GI/L)
1	9.63	0.78	8.40
244	Not Reported	0.72	6.96
245 (Post-Treatment Day 1)	1.3 (Reference Range: 5 - 12 × 10^3 uL)	Not Reported	Not Reported
265 (Post-Treatment Day 21)	11.6	Not Reported	Not Reported

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
帯状疱疹				X
上腕骨骨折	X			
中咽頭カンジダ症				X
ヘルペス後神経痛				X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	6[redacted]	MALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
CHOLELITHIASIS	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BRONCHIECTASIS	[redacted]20[redacted]
HEPATIC CYST	[redacted]20[redacted]
LEFT RENAL CYST	[redacted]20[redacted]
RHINITIS ALLERGIC	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (BEFORE, P26Y 1 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
OLMESARTAN	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CELECOXIB	200 MG	BID	-169	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	-162	94
AMLODIPINE	5 MG	QD	-22	ONGOING
REBAMIPIDE	100 MG	BID	-22	ONGOING
BACTRIM	100/20 MG	QD	1	1
BACTRIM	100/20 MG	BID	2	2
BACTRIM	100/20 MG	TID	3	3
BACTRIM	200/40 MG	BID	4	4
BACTRIM	200/40 MG	TID	5	5
BACTRIM	400/80 MG	QD	6	ONGOING
AMPHOTERICIN B	1 ML	TID	15	28
EPIRIZOLE	50 MG	TID	57	336
DOMPERIDONE	10 MG	TID	272	273
PREGABALIN	75 MG	QD	272	273
ULTRACET	37.5/325 MG	TID	272	273
VALACICLOVIR	2 G	TID	272	282
VIDARABINE	Q.S G	BID	272	286
LOXOPROFEN	100 MG	QD	280	ONGOING
EPERISONE	50 MG	TID	337	ONGOING
RABBIT VACCINIA EXTRACT	2 OTHER	BID	337	ONGOING
DULOXETINE	60 MG	QD	365	ONGOING

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	PHARYNGEAL CANDIDIASIS
Preferred term	中咽頭カンジダ症

AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 15
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	29
Duration of AE	15 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 271
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	287
Duration of AE	17 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #3: EVENT OF INTEREST*

Event Description	POST ZOSTER PAIN
Preferred term	ヘルペス後神経痛
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 287
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
Severity	MILD
Relation to Study Drug by	NO REASONABLE POSSIBILITY

Investigator	
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #4: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	FRACTURE OF ANATOMICAL SURGICAL NECK OF HUMERUS LEFT
Preferred term	上腕骨骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 397
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	THIS EVENT OCCURRED ACCIDENTALLY BY THE SUBJECT'S LOOKING ASIDE.THEREFORE, WE CAN RULE OUT THE RELATIONSHIP BETWEEN THE EVENT AND THE INVESTIGATIONAL PRODUCT.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）のアジア人男性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。元喫煙者（1 箱／日を 26 年間，20[redacted] 年に禁煙）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。水疱及び帯状疱疹の病歴，又は帯状疱疹ワクチンの接種歴はなかった。メトトレキサート（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，抗生物質を使用中であった。被験者は中咽頭カンジダ症，帯状疱疹，ヘルペス後神経痛及び上腕骨骨折を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 15 日目，被験者は中咽頭カンジダ症を発現した。治療薬として，アムホテリシン B が投与された。併用薬は Bactrim であった。中咽頭カンジダ症のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 29 日目，中咽頭カンジダ症は消失したと判断された。

治験責任医師は，中咽頭カンジダ症は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Clinical Course of Events 2 and 3:

投与 271 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は，右側の単一の皮膚分節に帯状疱疹を発現した。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，バラシクロビル，ultracet，ドンペリドン，プレガバリン及びビダラビンが投与された。投与 273 日目，帯状疱疹のため治験薬の投与は中断され，投与 286 日目に再開された。投与 287 日目，帯状疱疹は消失したと判断されたが，同日にヘルペス後神経痛を発現した。治験薬に関する追加の処置は報告されなかった。治療薬として，ノイロトロピン及びデュロキセチンが投与された。最終診察時点で，ヘルペス後神経痛は未消失と判断された。

治験責任医師は，帯状疱疹は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，ヘルペス後神経痛は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Clinical Course of Event 4:

投与 397 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）はつまずき，左上腕骨を骨折した。被験者は 3 日後に入院し，6 日後，観血的手術が行われ成功した。投与 401～413 日目，上腕骨骨折のため治験薬の投与は中断された。最終診察時点で，上腕骨骨折は未消失と判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，上腕骨骨折は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，被験者が偶発的に何かにつまずいて外傷を受けたことを挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count (Reference range: 0.80 - 3.00 GI/L))	Absolute Neutrophil Count (Reference range: 1.96 - 7.23 GI/L)
1	0.90	4.14
253	0.85	2.87
337	0.91	3.42

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
急性腎障害	X	X		X
結腸腺癌	X			X
リンパ節炎	X	X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	7[redacted]	MALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
CHOLELITHIASIS	
DIABETES MELLITUS	20[redacted]
EMPHYSEMA/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: EMPHYSEMA	
HEPATITIS: HEPATIC CYST	
HEPATITIS: HEPATIC STEATOSIS	
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CONSTIPATION	[redacted]20[redacted]
DIVERTICULA OF COLON	
INTERNAL CAROTID ARTERY STENOSIS	[redacted]20[redacted]
RENAL CYST	

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (BEFORE, P50Y 1 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)

ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99	[redacted]20[redacted] / 108	10

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	-124	100
CELECOXIB	200 MG	BID	-63	111
REBAMIPIDE	100 MG	BID	1	111
BACTRIM	400/80 MG	QD	6	108
ROSUVASTATIN	2.5 MG	QD	14	108
TWYNSTA	40/5 MG	QD	57	108
LINAGLIPTIN	5 MG	QD	57	122
PARACETAMOL	400 MG	PRN	109	119
SITAFLOXACIN	100 MG	BID	110	113
DEXTROSE AND SODIUM CHLORIDE INJECTION	500 ML	BID	111	111
INSULIN ASPART	6 OTHER	QD	111	111
VEEN D	500 ML	QD	111	112
VITAMINS NOS	2 ML	QD	111	112
INSULIN ASPART	4 OTHER	QD	112	112
INSULIN ASPART	6 OTHER	BID	112	112
DOMPERIDONE	10 MG	TID	112	119
LANSOPRAZOLE	15 MG	BID	112	119
REBAMIPIDE	100 MG	TID	112	119
CEFTRIAXONE	1 G	BID	113	113
INSULIN ASPART	10 OTHER	QD	113	113
INSULIN ASPART	4 OTHER	QD	113	113
INSULIN ASPART	6 OTHER	QD	113	113
SODIUM CHLORIDE	100 ML	BID	113	113
VEEN D	500 ML	BID	113	113
VITAMINS NOS	2 ML	BID	113	113
CEFTRIAXONE	1 G	TID	114	114
INSULIN ASPART	6 OTHER	BID	114	114
SODIUM CHLORIDE	100 ML	TID	114	114

INSULIN ASPART	10 OTHER	QD	114	116
PARACETAMOL	200 MG	TID	114	116
VEEN D	500 ML	QD	114	116
VITAMINS NOS	2 ML	QD	114	116
INSULIN ASPART	8 OTHER	QD	115	115
INSULIN ASPART	6 OTHER	QD	115	116
CEFTRIAXONE	2 G	BID	115	118
SODIUM CHLORIDE	100 ML	BID	115	118
SENNOSIDE A+B	24 MG	PRN	116	ONGOING
IOHEXOL	150 ML	QD	116	116
SODIUM CHLORIDE	500 ML	QD	116	116
GENTAMICIN	Q,S G	BID	116	120
INSULIN ASPART	6 OTHER	BID	117	117
INSULIN ASPART	8 OTHER	QD	117	117
VEEN D	500 ML	BID	117	118
VITAMINS NOS	2 ML	BID	117	118
INSULIN ASPART	6 OTHER	BID	118	118
INSULIN ASPART	8 OTHER	QD	118	118
INSULIN ASPART	6 OTHER	QD	118	119
DISTIGMINE	2.5 MG	QD	118	125
TAMSULOSIN	0.2 MG	QD	118	125
PARACETAMOL	500 MG	PRN	119	ONGOING
INSULIN ASPART	6 OTHER	QD	119	119
INSULIN LISPRO	12 OTHER	QD	119	119
INSULIN LISPRO	5 OTHER	QD	119	119
PIP/TAZO	4.5 G	QID	119	122
SODIUM CHLORIDE	100 ML	QID	119	122
HEPARIN	10 ML	QID	119	123
INSULIN LISPRO	8 OTHER	BID	120	120
INSULIN LISPRO	7 OTHER	QD	120	121
INSULIN LISPRO	6 OTHER	BID	121	121
INSULIN LISPRO	7 OTHER	QD	121	121
GADOXETIC ACID	5 ML	QD	122	122
INSULIN LISPRO	5 OTHER	BID	122	122
INSULIN LISPRO	8 OTHER	QD	122	122
SODIUM CHLORIDE	60 ML	QD	122	122
PIP/TAZO	4.5 G	QD	123	123

SODIUM CHLORIDE	100 ML	QD	123	123
LEVOCETIRIZINE	5 MG	BID	123	125
VALISONE-G	Q.S G	BID	123	126
INSULIN LISPRO	6 OTHER	TID	123	135
MEROPENEM	1 G	TID	123	136
SODIUM CHLORIDE	100 ML	TID	123	136
HEPARIN	10 ML	TID	124	135
IOHEXOL	150 ML	QD	125	125
SODIUM CHLORIDE	100 ML	QD	125	125
LEVOCETIRIZINE	5 MG	QD	125	131
GENTAMICIN	Q.S G	BID	125	133
CLOBETASOL	Q.S G	BID	126	131
KETAMINE	50 MG	QD	127	127
LIDOCAINE	10 ML	QD	127	127
LIDOCAINE	5 ML	QD	127	127
PENTAZOCINE	30 MG	QD	127	127
POVIDONE-IODINE	30 ML	QD	127	127
SODIUM CHLORIDE	100 ML	QD	127	127
SODIUM CHLORIDE	20 ML	QD	127	127
CHLORHEXIDINE	5 ML	PRN	130	135
SODIUM PICOSULFATE	10 ML	QD	135	135
AZITHROMYCIN	2 G	QD	136	136
IOHEXOL	150 ML	QD	136	136
LIDOCAINE	13 ML	QD	136	136
MUBEN	500 ML	QD	136	136
OSMOSAL	500 ML	BID	136	136
SODIUM CHLORIDE	100 ML	QD	136	136
UNIK ZORU	10 ML	QD	136	136

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	ACUTE RENAL FAILURE
Preferred term	急性腎障害
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 106
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	121 (13 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	16 DAYS

Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	DEHYDRATION CAUSED BY PYREXIA
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	LEFT AXILLARY LYMPHADENITIS
Preferred term	リンパ節炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 106
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #3: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	COLON CARCINOMA IN ADENOMA
Preferred term	結腸腺癌
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 136 (28 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	136 (28 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	1 DAY
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	CAUSED BY CONCERATION OF LARGE INTESTINE POLYP.
Discontinued Study Drug Due to the	NO

Event

SAE Criteria PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted] 歳（登録時）のアジア人男性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。BMI は 25.4（過体重と判断された），元喫煙者（1 箱／日を 50 年間，20[redacted] 年に禁煙）であった。病歴は，肝炎，結腸憩室，糖尿病，高血圧及び頚動脈疾患であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，イミダプリル及びセレコキシブを使用中であった。被験者は急性腎障害，リンパ節炎及び結腸腺癌を発現した。

Clinical Course of Events 1, 2 and 3:

投与 106 日目，被験者は発熱及び頻尿を発現し，急性腎不全のため 5 日後に入院した。入院時の血中尿素窒素は 35.1 mg/dL（基準範囲：≥ 8.0～≤ 20.0 mg/dL），クレアチニンは 1.61 mg/dL（基準範囲：≥ 0.70～≤ 1.20 mg/dL），推定糸球体濾過率は 34.0（基準範囲は提供されなかった）であった。コンピュータ断層撮影検査の結果，左腋窩リンパ節腫大が認められた。投与 120 日目，推定糸球体濾過率は 60.6（基準範囲は提供されなかった）に上昇し，C-反応性蛋白は 6.049 mg/dL（基準範囲：≤ 0.30 mg/dL），可溶性インターロイキン 2 受容体は 2110 U/ML（基準範囲：≥ 145～≤ 519 U/ML）であった。投与 127 日目，リンパ節生検の結果，膿瘍形成性肉芽腫性リンパ節炎が認められた。投与 136 日目，大腸内視鏡検査で，結腸ポリープの憩室が認められた。ポリープ切除術及び生検が行われた。投与 142 日目，生検の結果，結腸腺癌が認められたが，追加の切除は不要と判断された。治療薬として，paracetamol，シタフロキサシン，ヴィーン D，セフトリアキソン，タムスロシン，ジスチグミン，ゲンタマイシン，タゾバクタム／ピペラシリン，メロペネム，クロベタゾール及びアジスロマイシンが投与された。併用薬は Bactrim 及びインスリンであった。急性腎障害及びリンパ節炎のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 108 日目）。投与 121 日目（最終投与後 13 日目），急性腎障害は消失したと判断された。最終診察時点で，左腋窩リンパ節炎は未消失と判断された。投与 136 日目（最終投与後 28 日目），結腸腺癌は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，急性腎障害は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，糖尿病，高血圧，末梢動脈疾患，及び薬剤の併用（非ステロイド系抗炎症薬+アンジオテンシン変換酵素阻害薬）により発熱による脱水が引き起こされるなどの複数のリスク因子の組合せを挙げた。

治験責任医師は，リンパ節炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，リンパ節炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，生検によって認められた非特異的な炎症（膿瘍形成性肉芽腫性リンパ節炎）を挙げた。なお，腋下リンパ節を含むいずれの部位からも明確に感染を示す培養結果は得られなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は，結腸腺癌は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，結腸癌の典型的なリスク因子（被験者の年齢［7[redacted] 歳］，喫煙

歴［50 箱／1 年間］，肥満［スクリーニング時の BMI が 25.4］及び結腸ポリープ［腺腫］）を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
気管支炎	X			X
肺炎	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 15 MG QD	6[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
EMPHYSEMA/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BRONCHIECTASIS	[redacted]20[redacted]
CHRONIC BRONCHITIS	20[redacted]
HERPES ZOSTER	[redacted]20[redacted]
POST MENOPAUSAL	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P20Y 0.1 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 101	101
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 102	[redacted]20[redacted] / 161	60

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
THEOPHYLLINE	200 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	101
AMBROXOL	15 MG	QD	-354	101
CARBOCISTEINE	250 MG	QD	-354	101
REBAMIPIDE	100 MG	QD	-158	ONGOING
LOXOPROFEN	60 MG	QD	-151	128
AMBROXOL	45 MG	QD	102	ONGOING
CYSTINE	500 MG	QD	102	ONGOING
DORIPENEM	0.25 G	TID	121	129
SITAFLOXACIN	50 MG	BID	129	134
LOXOPROFEN	60 MG	QD	135	161

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	BRONCHITIS
Preferred term	気管支炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 114
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	134
Duration of AE	21 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	BRONCHOPNEUMONIA
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 159
Age at AE Onset	6[redacted]

AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート（以下「MTX」）群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。喫煙者（0.1 箱／日を 20 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），慢性閉塞性肺疾患，慢性気管支炎及び気管支拡張症であった。MTX（20[redacted] 年～）及びステロイド（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は気管支炎及び肺炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 114 日目，被験者は発熱，頭痛及び咳嗽を発現し，投与 115～129 日目に入院した。入院時の X 線検査で肺炎は認められず，コンピュータ断層撮影検査で気管支炎が確認された。喀痰の培養検査では，インフルエンザ菌及び緑膿菌が陽性であり，白血球数は 11.1 × 10^3 u/L（基準範囲：< 3.5～< 9.1 × 10^3 u/L）であった。追加の臨床検査値を下表に示す。治療薬として，lyodiamin，デキストロメトルファン，ドリペネム，シタフロキサシン，セフトリアキソン及びラクテックが投与された。投与 114～134 日目，気管支炎のため治験薬の投与は中断された。投与 134 日目，気管支炎は消失したと判断された。

治験責任医師は，気管支炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，気管支炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，被験者が試験開始前から喫煙していること，既存の慢性閉塞性肺疾患及び慢性気管支炎があることを挙げた。

Clinical Course of Event 2:

投与 159 日目，被験者は咳嗽及び発熱を発現し，気管支肺炎と診断された。咳嗽が持続し，被験者は投与 179～193 日目に入院した。コンピュータ断層撮影検査の結果，右肺下葉に浸潤影が認められた。喀痰の培養検査では，緑膿菌が陽性であった。臨床検査値を下表に示す。治療薬として，シタフロキサシン，ドリペネム及び unacid が投与された。肺炎のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 161 日目）。最終診察時点で，肺炎は未消失と判断された。

治験責任医師は，肺炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，肺炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，喫煙者であること，既存の慢性閉塞性肺疾患，慢性気管支炎及び気管支拡張症に関連している可能性が高いことを挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count (Reference Range: 0.80 - 3.00 GI/L)	Absolute Neutrophil Count (Reference Range: 1.96 - 7.23 GI/L)
1	1.72	4.8
102	1.41	2.93
134	2.12	2.33
179 (Post-Treatment Day 18)	1.76	4.58

M15-555 試験（投与 84 週時）

治験の標題： メトトレキサート（以下「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おけるウパダシチニブ単独療法と MTX 単独療法を比較する，ランダム化，二重盲検，第 III 相試験	
治験実施施設： アルゼンチン，オーストリア，ベルギー，ブルガリア，チリ，チェコ，エストニア，ギリシャ，ハンガリー，イスラエル，イタリア，日本，メキシコ，ポーランド，ポルトガル，プエルトリコ，ルーマニア，ロシア，セルビア，南アフリカ，スペイン，トルコ，ウクライナ，米国の 24 ヵ国，138 施設	
治験調整医師： [redacted]	
公表文献（参考資料）： 7 抄録	
治験期間（年数）： 最初の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与 84 週時）	開発のフェーズ：III
目的： 第 1 ピリオド 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を対象に，ウパダシチニブ 30 mg 及び 15 mg（いずれも 1 日 1 回）単独療法の安全性及び有効性（症状・徴候）を MTX 継続単独療法と比較する。 第 2 ピリオド 第 1 ピリオドを完了した関節リウマチ患者を対象に，ウパダシチニブ 30 mg 及び 15 mg（いずれも 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。 本報告書は，投与 84 週時まで（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に最後の被験者が投与 84 週時来院を完了）の有効性及び安全性データを示す。また，48 週時総括報告書のデータカットオフ（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で，一部の被験者については投与 84 週時を超えるデータを入手しており，安全性データの要約に含めた。このため，これらの被験者については，本報告書でも投与 84 週時を超える安全性データを示す。	
被験者数（計画時と解析時）： 計画時：600 名，解析時：648 名	
診断と主要な組入れ基準： 1）18 歳以上の成人男性及び女性，2）2010 年の米国リウマチ学会（以下「ACR」）/ 欧州リウマチ学会（以下「EULAR」）による分類基準に基づき，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，3）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，4）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，5）スクリーニング及びベースライン来院時に腫脹関節数が 6 ヵ所以上（66 関節に基づく），圧痛関節数が 6 ヵ所以上（68 関節に基づく），及びスクリーニング時に高感度 C-反応性蛋白（以下「CRP」）が 3 mg/L 以上（中央検査機関，基準値上限［以下「ULN」］2.87 mg/L）である，6）ヤヌスキナーゼ阻害薬（トファシチニブ，バリシチニブ及び filgotinib を含むがこれらに限定しない）又は生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬による治療歴がない，7）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，及び 8）治験薬初回投与前のスクリーニング期間中の臨床検査値が以下の基準に該当しない：血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」）が ULN の 2 倍超，血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）が ULN の 2 倍超，推定糸球体濾過率が 40 mL/min/1.73 m^2 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，及びヘモグロビンが 10 g/検出限界未満。

治験方法：

本試験は，2 つの投与期間で構成される第 III 相多施設共同試験であった。第 1 ピリオドは，一定用量の MTX 投与にもかかわらず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を対象に，関節リウマチの症状及び徴候に対するウパダシチニブ 30 mg 及び 15 mg（いずれも 1 日 1 回）単独療法の安全性及び有効性を，MTX 継続単独療法と比較する 14 週間，ランダム化，二重盲検，並行群間比較投与期間であった。第 2 ピリオドは，第 1 ピリオドを完了した関節リウマチの被験者を対象に，ウパダシチニブ 30 mg 及び 15 mg（いずれも 1 日 1 回）の長期的な安全性，忍容性及び有効性を盲検下で評価する長期継続投与期間である。

試験期間には，35 日間のスクリーニング期間，14 週間のランダム化二重盲検並行群間比較投与期間（第 1 ピリオド），226 週間の盲検下継続投与期間（第 2 ピリオド），及び 30 日の追跡調査期間が含まれた。

適格性基準を満たした被験者を，以下の 4 つの群のいずれかに 2:2:1:1 の割合でランダム化した。

グループ 1：ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回（N = 200）（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回（第 2 ピリオド）

グループ 2：ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回（N = 200）（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回（第 2 ピリオド）

グループ 3：MTX（N = 100）（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回（第 2 ピリオド）

グループ 4：MTX（N = 100）（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回（第 2 ピリオド）

組入れ前に，被験者は MTX の経口又は非経口投与を 3 ヵ月以上受けており，4 週間以上一定用量（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［日本人被験者の場合は 7.5～16 mg/週］）で投与を受けていることとした。ランダム化前の MTX のウォッシュアウトは不要とした。ベースライン時に，すべての被験者が盲検下でウパダシチニブ（15 mg，30 mg，又はプラセボ［いずれも 1 日 1 回］）の投与を開始した。また，ベースライン時にはすべての被験者は組入れ前に使用していた MTX を中止し，盲検下で MTX の投与を開始した。組入れ前に使用していた MTX の一定用量に基づき，盲検下で MTX（7.5～25 mg/週又はプラセボ）を経口投与した。ランダム化の際，組入れ前に使用していた MTX の一定用量が 10 mg/週以上 15 mg/週未満であった被験者は MTX 10 mg/週を，その他の用量であった被験者は組入れ前に使用していた用量の MTX を盲検下で投与された。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/週を投与された。更に，すべての被験者が，第 1 ピリオドを通して栄養補助食品の葉酸（又はそれと同等の薬剤）を服用することとした。葉酸の用法・用量及び服用時間は治験責任（担当）医師の指示に従うこととした。

投与 14 週時来院（第 1 ピリオド最終日）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 ピリオド，226 週間）に移行した。第 1 ピリオドでウパダシチニブ群であった被験者は，最初に割り付けられたウパダシチニブ 30 mg 又は 15 mg（いずれも 1 日 1 回）の投与を盲検下で継続した。第 1 ピリオドで MTX 継続群であった被験者は，MTX を中止し，事前に規定された割付けに従ってウパダシチニブ 30 mg 又は 15 mg（いずれも 1 日 1 回）の投与を盲検下で受けることとした。

第 2 ピリオドでは，投与 26 週時に Clinical Disease Activity Index（以下「CDAI」）10 以下に基づく低疾患活動性（以下「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調整又は開始した。

すべての被験者が第 1 ピリオド（投与 14 週時）を完了した後に，非盲検下で主要解析を実施した。本試験期間中（第 1 ピリオド及び第 2 ピリオド），治験実施施設及び被験者に対して盲検が維持された。

被験薬，用量 / 含量 / 濃度，投与法，ロット番号：

ウパダシチニブ 15 mg 徐放錠（経口），バルクロット番号：[redacted]

ウパダシチニブ 30 mg 徐放錠（経口），バルクロット番号：[redacted]

治療期間：第 1 ピリオド：14 週間，第 2 ピリオド：226 週間

対照薬，用量 / 含量 / 濃度，投与法，ロット番号：

MTX 7.5 mg 錠剤及び錠剤をゼラチン硬カプセルに封入したカプセル剤（経口）のバルクロット番号：
[redacted], [redacted], [redacted], [redacted]

MTX 10 mg 錠剤及び錠剤をゼラチン硬カプセルに封入したカプセル剤（経口）のバルクロット番号：
[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted]

MTX に対応するプラセボのカプセル剤（経口），バルクロット番号：[redacted], [redacted]

ウパダシチニブに対応するプラセボの錠剤（経口），バルクロット番号：[redacted], [redacted], [redacted], 16-001360

評価基準：

有効性：

本報告書の有効性解析には，第 2 ピリオドの投与 84 週時までのすべての来院時における次の項目が含まれた。1）ACR20% / 50% / 70%改善基準を達成した被験者の割合，2）ACR の各項目のベースラインからの変化量，3）28 関節に基づく疾患活動性スコア（以下「DAS28」）（CRP）のベースラインからの変化量，4）DAS28（赤血球沈降速度［以下「ESR」］）のベースラインからの変化量，5）朝のこわばり（重症度及び持続期間）のベースラインからの変化量，6）CDAI 及び Simple Disease Activity Index（以下「SDAI」）のベースラインからの変化量，7）DAS28（CRP），DAS28（ESR），SDAI 及び CDAI に基づく LDA 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，8）健康評価質問票-障害指数（以下「HAQ-DI」）のベースラインからの変化量が-0.22 以下の被験者の割合，9）HAQ-DI のベースラインからの変化量が-0.3 以下の被験者の割合，10）ACR / EULAR の Boolean 寛解を達成した被験者の割合，及び 11）副腎皮質ステロイドを併用しなかった被験者の割合（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）。

投与 4 週時，14 週時及び 48 週時のみの追加の有効性解析には次の評価項目が含まれたが，本報告書には含めなかった。1）健康評価 QOL スコアのベースラインからの変化量，及び 2）Short Form 36 項目健康調査票のベースラインからの変化量。

薬物動態：

薬物動態データは第 1 ピリオドのみ収集した。

安全性：

試験期間を通して，有害事象，身体検査，臨床検査，心電図及びバイタルサインのデータを評価した。

統計手法：

有効性：

2 値変数について，反応率に対して正規近似に基づく点推定値及び 95%信頼区間を投与順別に示した。連続変数について，平均値及び 95%信頼区間を投与順別に示した。欠測値の補完は行わなかった。すべての有効性解析は as observed 解析に基づいた。

安全性：

安全性は実際に受けた投与に基づいて解析した。有害事象，身体検査，臨床検査，心電図及びバイタルサインにより安全性を評価した。曝露期間で調整した有害事象の発現率（100 人年あたりの発現件数）の集計表及び有害事象が発現した被験者の一覧を，ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）の器官別大分類及び基本語別，重症度別，及び治験責任（担当）医師が評価した治験薬との因果関係別に示した。

バイタルサイン及び臨床検査値のベースラインからの変化量を評価した。臨床検査値のベースラインから評価時点までの推移を一覧に示した。欠測値の補完は行わなかった。

要約 / 結論：

有効性の結果：

本試験の盲検下長期継続投与期間の投与 84 週時までに，MTX で効果不十分な中等症から重症の活動性関節リウ

マチ患者に対して，症状及び徴候の治療並びに身体的機能の改善において，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）単独療法による効果の持続が認められた。ウパダシチニブ群（グループ 1 及び 2）では，投与 84 週時まで改善の持続又は効果の維持が認められた。MTX 継続→ ウパダシチニブ群（グループ 3 及び 4）では，切替え後の最初の来院までに症状・徴候，疾患活動性，身体的機能及び健康関連 QOL の速やかな改善が認められた。MTX 継続→ ウパダシチニブ群の投与 84 週時の有効性は，ウパダシチニブ群の投与 84 週時の有効性と比較しておおむね同程度であった。

日本人部分集団の有効性の解析結果は，全体の試験対象集団と同様であった。

安全性の結果：

本報告書のデータカットオフまでの安全性データに基づき，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，特に注目すべき有害事象並びに臨床検査値及びバイタルサインの変化を含む）の発現率によって評価した結果，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）の忍容性はおおむね良好であった。

本報告書のデータカットオフまでに治験薬投与下及び非投与下の死亡がそれぞれ 4 件及び 2 件報告された。ウパダシチニブ 15 mg 群（安全性評価ではグループ 2 及び 4）で心血管事象判定委員会（以下「CAC」）により心血管事象による死亡と判定された心突然死及び動脈瘤破裂による出血性卒中が各 1 件，ウパダシチニブ 30 mg 群（安全性評価ではグループ 1 及び 3）で CAC により心血管事象による死亡と判定された心筋梗塞が 1 件及び CAC により心血管事象による死亡ではないと判定された心肺停止が 1 件報告された。このうち，心肺停止は，治験責任（担当）医師により治験薬と「関連あり」と評価された。

治験薬の最終投与から 30 日以降に，2 名の被験者が死亡した。このうち 1 名は，ウパダシチニブ 15 mg の最終投与後 168 日目に心血管事象による死亡と判定されたうっ血性心筋症の悪化により死亡し，もう 1 名は，脊椎圧迫骨折を発現した被験者で，ウパダシチニブ 30 mg の最終投与後 78 日目に死亡した。

ウパダシチニブ群で多く認められた有害事象（いずれかの用量群で発現率が 5 件/100 人年以上）は，尿路感染，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，上気道感染，鼻咽頭炎，関節リウマチ，気管支炎，帯状疱疹及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加であった。認められた有害事象の重症度は，大部分が軽度から中等度であった。治験責任（担当）医師により治験薬と「関連あり」と評価された有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群（84.2 件/100 人年）と比較して 30 mg 群（119.3 件/100 人年）で多かった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群（7.8 件/100 人年）と 30 mg 群（9.9 件/100 人年）で同程度であった。ウパダシチニブの投与中止に至った有害事象の重症度は，大部分が軽度から中等度であった。

重篤な有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群（18.5 件/100 人年）と 30 mg 群（16.9 件/100 人年）で同程度であった。全体で最も多く認められた重篤な有害事象は，肺炎（10 件）であった。全体で 15 名の被験者が治験責任（担当）医師により治験薬と「関連あり」と評価された重篤な有害事象により治験薬の投与を中止した。

特に注目すべき有害事象については，帯状疱疹，肝障害，好中球減少症，リンパ球減少症及びクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率がウパダシチニブ 15 mg 群と比較して 30 mg 群で 2 件/100 人年以上高かった。

帯状疱疹の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群で 4.3 件/100 人年及び 30 mg 群で 7.0 件/100 人年であった。眼への影響を伴う帯状疱疹がウパダシチニブ 15 mg 群で 3 件及び播種性帯状疱疹が 30 mg 群で 1 件報告された。ヘルペス性髄膜脳炎は認められなかった。

大部分の帯状疱疹は 1 つ又は 2 つの皮膚分節に発現した。3 名に 3 つ以上の皮膚分節に発現した帯状疱疹が認められた。2 件を除き，いずれの帯状疱疹も非重篤であった。帯状疱疹により 3 名が試験を中止した。

重篤な感染症の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群で 4.7 件/100 人年及び 30 mg 群で 4.2 件/100 人年であった。多く認められた重篤な感染症は，肺炎（10 件），敗血症（4 件）及び蜂巣炎（4 件）であった。死亡に至った重篤な感染症は認められなかった。重篤な日和見感染及び治験薬の投与中止に至った日和見感染は認められなかった。

悪性腫瘍が 10 件認められ，このうち 5 件が乳癌，2 件が結腸直腸癌であった。この他の悪性腫瘍として，非ホジキンリンパ腫，悪性黒色腫及び皮膚有棘細胞癌であった。これらの悪性腫瘍のうち半数が治験責任（担当）医師により治験薬と「関連あり」と評価された。本報告書のデータカットオフまでに，悪性腫瘍による死亡は認められなかった。

主要な心血管事象と判定された事象として，ウパダシチニブ 15 mg 群の 2 名に 2 件の心血管事象による死亡が，

30 mg 群の 5 名に，非致死性心筋梗塞が 2 件，致死性心筋梗塞が 1 件及び非致死性脳卒中が 2 件発現した。静脈血栓塞栓症と判定された事象は，ウパダシチニブ 15 mg 群で 4 名及び 30 mg 群で 1 名に認められた。心血管事象が認められた被験者は，いずれも潜在的心血管リスク因子を有していた。

肝障害は大部分が肝酵素上昇であり，Hy's law の基準に該当した被験者はいなかった。肝障害により 6 名が試験を中止した。好中球減少症，貧血及びリンパ球減少症により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。無症候性の血中クレアチンホスホキナーゼ増加によりウパダシチニブ 30 mg 群の 1 名が治験薬の投与を中止した。

ベースライン時及びすべての来院時において，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群の主な血液学的検査パラメータ（ヘモグロビン，白血球数，リンパ球数，好中球数及び血小板数）の平均値は基準値範囲内であった。しかし，グレード 3 のヘモグロビン，好中球数又はリンパ球数の減少が認められた被験者はウパダシチニブ 15 mg 群と比較して 30 mg 群で多かった。グレード 4 のヘモグロビン，好中球数及びリンパ球数減少が認められた被験者は少なかった。

グレード 3 の ALT 増加が認められた被験者の割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群で 2.5%及び 30 mg 群で 4.5%であった。グレード 3 の AST 増加が認められた被験者の割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群で 1.3%及び 30 mg 群で 1.6%であった。ウパダシチニブ 30 mg 群の 1 名にグレード 4 の ALT 及び AST 増加が認められ，治験薬の投与を中断した。Hy's law の基準に該当した被験者はいなかった。

グレード 3 のクレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者の割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群で 1.3%及び 30 mg 群で 2.9%であった。グレード 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者の割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群で 0.3%及び 30 mg 群で 1.3%であった。これらの大部分は無症候性で，一部では別の病因が確認された。

グレード 3 又は 4 の血清クレアチニン，ビリルビン又はアルカリホスファターゼ増加が認められた被験者はいなかった。臨床的に意味のある低比重リポ蛋白コレステロール，高比重リポ蛋白コレステロール，総コレステロール及びトリグリセリド増加は認められなかった。

受胎前から妊娠初期の間にウパダシチニブ曝露を受けていた女性被験者 8 名で認められた妊娠のうち，先天性異常のない生児を出産した被験者は 3 名，選択的中絶を行った被験者は 1 名，自然流産は 3 名（うち 2 名は MTX による曝露歴を有した）及び妊娠継続中は 1 名であった。自然流産の 1 名は，治験責任（担当）医師により治験薬と「関連あり」と評価された。この他に，男性被験者 1 名のパートナーが自然流産を経験した。

投与 84 週時までのバイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，呼吸数，体温）のベースラインからの平均変化量は，臨床的に意味のあるものではないと判断された。体重増加（7%超）が認められた被験者の割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群で 28.7%及び 30 mg 群で 37.5%であった。

日本人部分集団の安全性の解析結果は，全体の試験対象集団と同様であった。

結論：

本試験（M15-555 試験）の第 2 ピリオドの投与 84 週時まででは，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対して，症状及び徴候の治療並びに身体的機能の改善において，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）単独療法による効果の持続が認められた。本試験の投与 84 週時までの有効性及び安全性の結果に基づき，検討した用量のウパダシチニブのベネフィット・リスクのプロファイルは良好と考えられた。

表 1. 長期投与時の有害事象の 100 人年あたりの発現率：MedDRA のプライマリー器官別大分類及び基本語別（安全性解析対象集団）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=421.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=425.9) EVENTS (E/100PYS)
ANY ADVERSE EVENT	1044 (247.7)	1305 (306.4)
血液およびリンパ系障害		
貧血	11 (2.6)	15 (3.5)
大球性貧血	0	2 (0.5)
赤血球減少症	0	1 (0.2)
鉄欠乏性貧血	2 (0.5)	1 (0.2)
白血球増加症	1 (0.2)	0
白血球減少症	4 (0.9)	13 (3.1)
リンパ節痛	0	1 (0.2)
リンパ節炎	0	2 (0.5)
リンパ節症	0	2 (0.5)
リンパ球減少症	2 (0.5)	9 (2.1)
大赤血球症	0	2 (0.5)
好中球減少症	6 (1.4)	16 (3.8)
好中球増加症	0	1 (0.2)
正色素性正球性貧血	0	1 (0.2)
脾臓障害	0	1 (0.2)
血小板減少症	2 (0.5)	1 (0.2)
血小板増加症	2 (0.5)	0
TOTAL EVENTS	30 (7.1)	68 (16.0)
心臓障害		
狭心症	0	1 (0.2)
冠動脈硬化症	0	1 (0.2)
心房細動	3 (0.7)	2 (0.5)
心房粗動	1 (0.2)	0
右脚ブロック	1 (0.2)	0
心不全	0	3 (0.7)
慢性心不全	1 (0.2)	0
うっ血性心不全	2 (0.5)	1 (0.2)
心肺停止	0	1 (0.2)
心拡大	0	1 (0.2)
うっ血性心筋症	1 (0.2)	0
冠動脈疾患	1 (0.2)	0

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=421.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=425.9) EVENTS (E/100PYS)
心筋梗塞	0	3 (0.7)
動悸	1 (0.2)	3 (0.7)
洞性徐脈	0	1 (0.2)
洞性頻脈	3 (0.7)	0
頻脈	1 (0.2)	0
心室性期外収縮	2 (0.5)	0
TOTAL EVENTS	17 (4.0)	17 (4.0)
先天性、家族性および遺伝性障害		
陰嚢水瘤	0	1 (0.2)
2a 型高脂血症	2 (0.5)	0
TOTAL EVENTS	2 (0.5)	1 (0.2)
耳および迷路障害		
耳痛	0	1 (0.2)
混合性難聴	1 (0.2)	0
耳硬化症	1 (0.2)	0
回転性めまい	2 (0.5)	1 (0.2)
頭位性回転性めまい	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	5 (1.2)	2 (0.5)
内分泌障害		
甲状腺腫	1 (0.2)	0
甲状腺機能亢進症	0	1 (0.2)
甲状腺機能低下症	1 (0.2)	1 (0.2)
甲状腺腫瘤	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	3 (0.7)	2 (0.5)
眼障害		
閉塞隅角緑内障	0	1 (0.2)
角膜リポイド環	0	1 (0.2)
眼瞼炎	0	1 (0.2)
白内障	3 (0.7)	3 (0.7)
結膜出血	1 (0.2)	1 (0.2)
アレルギー性結膜炎	1 (0.2)	0
眼乾燥	2 (0.5)	0

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=421.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=425.9) EVENTS (E/100PYS)
眼脂	0	1 (0.2)
眼の障害	0	1 (0.2)
眼出血	1 (0.2)	0
緑内障	1 (0.2)	0
角膜炎	4 (0.9)	0
黄斑円孔	0	1 (0.2)
全眼球炎	1 (0.2)	0
点状角膜炎	1 (0.2)	0
網膜剥離	0	1 (0.2)
高血圧性網膜症	0	1 (0.2)
視力障害	0	1 (0.2)
眼球乾燥症	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	16 (3.8)	13 (3.1)
胃腸障害		
腹部不快感	1 (0.2)	1 (0.2)
腹部ヘルニア	1 (0.2)	1 (0.2)
腹痛	3 (0.7)	6 (1.4)
下腹部痛	2 (0.5)	0
上腹部痛	4 (0.9)	3 (0.7)
腹部圧痛	1 (0.2)	0
酸消化性障害	0	1 (0.2)
アフタ性潰瘍	0	1 (0.2)
慢性胃炎	0	1 (0.2)
大腸炎	2 (0.5)	0
便秘	8 (1.9)	9 (2.1)
齲歯	3 (0.7)	5 (1.2)
下痢	4 (0.9)	12 (2.8)
憩室	1 (0.2)	1 (0.2)
腸憩室	1 (0.2)	0
口内乾燥	2 (0.5)	0
十二指腸胃逆流	2 (0.5)	0
消化不良	2 (0.5)	4 (0.9)
嚥下障害	0	1 (0.2)
小腸炎	1 (0.2)	1 (0.2)
心窩部不快感	0	1 (0.2)
変色便	0	1 (0.2)
軟便	0	1 (0.2)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=421.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=425.9) EVENTS (E/100PYS)
鼓腸	0	2 (0.5)
食中毒	0	1 (0.2)
胃ポリープ	0	3 (0.7)
胃潰瘍	3 (0.7)	0
胃炎	4 (0.9)	7 (1.6)
びらん性胃炎	2 (0.5)	2 (0.5)
出血性胃炎	0	1 (0.2)
胃十二指腸炎	1 (0.2)	0
胃腸障害	0	1 (0.2)
異所性胃食道	0	1 (0.2)
胃食道逆流性疾患	8 (1.9)	5 (1.2)
歯肉痛	0	1 (0.2)
歯肉潰瘍	1 (0.2)	0
痔核	2 (0.5)	2 (0.5)
麻痺性イレウス	0	1 (0.2)
胃排出不全	1 (0.2)	0
腸閉塞	1 (0.2)	0
腸管穿孔	0	1 (0.2)
過敏性腸症候群	0	1 (0.2)
大腸ポリープ	2 (0.5)	0
口唇浮腫	0	1 (0.2)
口唇潰瘍	0	2 (0.5)
口腔内潰瘍形成	0	1 (0.2)
悪心	12 (2.8)	8 (1.9)
食道炎	2 (0.5)	0
口腔内痛	0	1 (0.2)
慢性膵炎	1 (0.2)	0
耳下腺腫大	0	1 (0.2)
逆流性胃炎	0	1 (0.2)
歯の知覚過敏	0	1 (0.2)
口内炎	2 (0.5)	7 (1.6)
歯の障害	0	1 (0.2)
埋伏歯	0	1 (0.2)
歯痛	1 (0.2)	1 (0.2)
嘔吐	1 (0.2)	3 (0.7)
TOTAL EVENTS	82 (19.5)	108 (25.4)

一般・全身障害および投与部位の状態

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=421.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=425.9) EVENTS (E/100PYS)
胸痛	3 (0.7)	1 (0.2)
悪寒	1 (0.2)	0
薬物不耐性	0	1 (0.2)
顔面浮腫	0	2 (0.5)
疲労	6 (1.4)	2 (0.5)
治癒不良	1 (0.2)	0
嵌頓ヘルニア	1 (0.2)	0
インフルエンザ様疾患	9 (2.1)	11 (2.6)
局所腫脹	1 (0.2)	1 (0.2)
倦怠感	0	1 (0.2)
多臓器機能不全症候群	0	1 (0.2)
非心臓性胸痛	1 (0.2)	1 (0.2)
浮腫	1 (0.2)	1 (0.2)
末梢性浮腫	1 (0.2)	4 (0.9)
疼痛	1 (0.2)	0
末梢腫脹	1 (0.2)	2 (0.5)
ポリープ	1 (0.2)	0
発熱	8 (1.9)	7 (1.6)
心突然死	1 (0.2)	0
評価不能の事象	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	38 (9.0)	35 (8.2)
肝胆道系障害		
胆石症	2 (0.5)	3 (0.7)
胆汁うっ滞	0	1 (0.2)
肝嚢胞	1 (0.2)	0
肝機能異常	0	1 (0.2)
脂肪肝	0	4 (0.9)
肝腫大	1 (0.2)	1 (0.2)
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.2)	3 (0.7)
肝障害	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	6 (1.4)	13 (3.1)
免疫系障害		
季節性アレルギー	4 (0.9)	1 (0.2)
TOTAL EVENTS	4 (0.9)	1 (0.2)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=421.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=425.9) EVENTS (E/100PYS)
感染症および寄生虫症		
膿瘍	1 (0.2)	0
四肢膿瘍	1 (0.2)	0
急性副鼻腔炎	0	3 (0.7)
アデノウイルス結膜炎	1 (0.2)	0
歯槽骨炎	1 (0.2)	0
口角口唇炎	1 (0.2)	1 (0.2)
穿孔性虫垂炎	1 (0.2)	0
細菌性関節炎	1 (0.2)	0
細菌性膣症	1 (0.2)	1 (0.2)
バルトリン腺膿瘍	2 (0.5)	0
体部白癬	0	1 (0.2)
細気管支炎	1 (0.2)	0
気管支炎	41 (9.7)	25 (5.9)
細菌性気管支炎	1 (0.2)	1 (0.2)
ウイルス性気管支炎	0	1 (0.2)
カンジダ感染	0	3 (0.7)
蜂巣炎	4 (0.9)	9 (2.1)
慢性副鼻腔炎	1 (0.2)	0
結膜炎	2 (0.5)	0
ウイルス性結膜炎	1 (0.2)	0
膀胱炎	8 (1.9)	6 (1.4)
涙嚢炎	1 (0.2)	0
皮膚糸状菌症	1 (0.2)	0
爪の皮膚糸状菌症	0	2 (0.5)
耳感染	2 (0.5)	5 (1.2)
細菌性腸炎	1 (0.2)	0
眼感染	0	2 (0.5)
毛包炎	1 (0.2)	6 (1.4)
真菌感染	0	2 (0.5)
皮膚真菌感染	1 (0.2)	1 (0.2)
せつ	0	4 (0.9)
胃腸炎	7 (1.7)	13 (3.1)
細菌性胃腸炎	0	1 (0.2)
ウイルス性胃腸炎	4 (0.9)	4 (0.9)
陰部ヘルペス	1 (0.2)	2 (0.5)
陰部単純ヘルペス	0	3 (0.7)
歯肉膿瘍	0	1 (0.2)
歯肉炎	0	1 (0.2)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=421.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=425.9) EVENTS (E/100PYS)
ヘリコバクター感染	1 (0.2)	1 (0.2)
B 型肝炎	0	1 (0.2)
単純ヘルペス	6 (1.4)	1 (0.2)
帯状疱疹	15 (3.6)	25 (5.9)
麦粒腫	3 (0.7)	1 (0.2)
感染性皮膚潰瘍	1 (0.2)	0
インフルエンザ	8 (1.9)	13 (3.1)
喉頭炎	1 (0.2)	1 (0.2)
潜伏結核	11 (2.6)	8 (1.9)
ライム病	2 (0.5)	0
乳腺炎	0	3 (0.7)
爪感染	0	1 (0.2)
鼻膿瘍	1 (0.2)	0
鼻ヘルペス	0	1 (0.2)
鼻咽頭炎	41 (9.7)	41 (9.6)
食道カンジダ症	2 (0.5)	1 (0.2)
爪真菌症	2 (0.5)	4 (0.9)
眼帯状疱疹	3 (0.7)	0
口腔カンジダ症	1 (0.2)	3 (0.7)
口腔ヘルペス	6 (1.4)	12 (2.8)
中咽頭カンジダ症	0	1 (0.2)
骨髄炎	0	1 (0.2)
外耳炎	0	1 (0.2)
中耳炎	2 (0.5)	3 (0.7)
急性中耳炎	0	1 (0.2)
爪囲炎	2 (0.5)	4 (0.9)
歯周炎	2 (0.5)	2 (0.5)
咽頭炎	8 (1.9)	7 (1.6)
細菌性咽頭炎	2 (0.5)	0
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.2)	2 (0.5)
咽頭扁桃炎	0	1 (0.2)
肺炎	15 (3.6)	5 (1.2)
前立腺感染	0	1 (0.2)
歯髄炎	0	1 (0.2)
腎盂腎炎	0	1 (0.2)
慢性腎盂腎炎	1 (0.2)	0
気道感染	0	2 (0.5)
ウイルス性気道感染	4 (0.9)	7 (1.6)
鼻炎	5 (1.2)	2 (0.5)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=421.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=425.9) EVENTS (E/100PYS)
ライノウイルス感染	0	1 (0.2)
敗血症	1 (0.2)	2 (0.5)
敗血症症候群	0	1 (0.2)
副鼻腔炎	8 (1.9)	10 (2.3)
皮膚カンジダ	0	2 (0.5)
皮膚感染	1 (0.2)	1 (0.2)
ブドウ球菌感染	0	1 (0.2)
股部白癬	1 (0.2)	0
白癬感染	1 (0.2)	0
癜風	1 (0.2)	0
扁桃炎	2 (0.5)	0
歯膿瘍	2 (0.5)	8 (1.9)
歯感染	2 (0.5)	4 (0.9)
気管炎	1 (0.2)	0
上気道感染	36 (8.5)	47 (11.0)
尿路感染	32 (7.6)	60 (14.1)
腟感染	2 (0.5)	1 (0.2)
ウイルス感染	4 (0.9)	3 (0.7)
ウイルス性上気道感染	1 (0.2)	1 (0.2)
外陰部腟カンジダ症	0	3 (0.7)
外陰腟真菌感染	2 (0.5)	4 (0.9)
外陰部腟炎	1 (0.2)	0
創傷感染	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	333 (79.0)	406 (95.3)
傷害、中毒および処置合併症		
術後貧血	1 (0.2)	0
動物咬傷	1 (0.2)	2 (0.5)
足関節部骨折	1 (0.2)	1 (0.2)
節足動物咬傷	2 (0.5)	3 (0.7)
節足動物刺傷	1 (0.2)	0
胸部損傷	1 (0.2)	0
鎖骨骨折	0	1 (0.2)
挫傷	6 (1.4)	6 (1.4)
角膜擦過傷	0	1 (0.2)
顔面骨骨折	0	1 (0.2)
転倒	3 (0.7)	8 (1.9)
大腿骨骨折	1 (0.2)	0

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=421.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=425.9) EVENTS (E/100PYS)
腓骨骨折	1 (0.2)	1 (0.2)
足骨折	2 (0.5)	1 (0.2)
股関節部骨折	1 (0.2)	0
上腕骨骨折	0	5 (1.2)
損傷	0	2 (0.5)
関節脱臼	0	1 (0.2)
関節損傷	1 (0.2)	1 (0.2)
裂傷	1 (0.2)	3 (0.7)
靭帯捻挫	3 (0.7)	3 (0.7)
四肢損傷	2 (0.5)	0
下肢骨折	1 (0.2)	0
腰椎骨折	0	1 (0.2)
半月板損傷	0	1 (0.2)
多発性外傷	0	1 (0.2)
肉離れ	2 (0.5)	0
膝蓋骨骨折	1 (0.2)	0
眼窩周囲血腫	0	1 (0.2)
人工関節周囲骨折	0	1 (0.2)
外傷性気胸	1 (0.2)	0
処置後合併症	1 (0.2)	0
処置後炎症	0	1 (0.2)
外傷後疼痛	3 (0.7)	4 (0.9)
処置による疼痛	1 (0.2)	0
恥骨骨折	0	1 (0.2)
橈骨骨折	1 (0.2)	1 (0.2)
肋骨骨折	3 (0.7)	4 (0.9)
交通事故	2 (0.5)	2 (0.5)
皮膚擦過傷	1 (0.2)	1 (0.2)
軟部組織損傷	0	1 (0.2)
脊椎圧迫骨折	4 (0.9)	2 (0.5)
ストレス骨折	1 (0.2)	4 (0.9)
滑膜断裂	0	1 (0.2)
腱断裂	0	1 (0.2)
熱傷	1 (0.2)	2 (0.5)
脛骨骨折	1 (0.2)	2 (0.5)
歯牙破折	3 (0.7)	0
各種物質毒性	1 (0.2)	1 (0.2)
尺骨骨折	0	1 (0.2)
上肢骨折	1 (0.2)	0

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=421.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=425.9) EVENTS (E/100PYS)
創傷	0	1 (0.2)
手首関節骨折	0	1 (0.2)
TOTAL EVENTS	57 (13.5)	76 (17.8)
臨床検査		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	17 (4.0)	22 (5.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (2.4)	14 (3.3)
細菌検査	0	1 (0.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.2)	1 (0.2)
血中ビリルビン増加	1 (0.2)	0
血中コレステロール増加	2 (0.5)	4 (0.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	26 (6.2)	59 (13.9)
血中クレアチニン増加	4 (0.9)	3 (0.7)
血中ブドウ糖減少	0	1 (0.2)
血中ブドウ糖増加	2 (0.5)	0
血中乳酸増加	0	1 (0.2)
血中リン減少	1 (0.2)	0
血中カリウム減少	1 (0.2)	0
血中カリウム増加	1 (0.2)	0
血圧上昇	1 (0.2)	4 (0.9)
血中トリグリセリド増加	5 (1.2)	3 (0.7)
血中尿素増加	2 (0.5)	0
血中尿酸増加	1 (0.2)	0
呼吸音異常	1 (0.2)	0
癌胎児性抗原増加	1 (0.2)	0
サイトメガロウイルス検査陽性	0	3 (0.7)
心電図 ST 部分下降	0	1 (0.2)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.2)	0
握力低下	1 (0.2)	0
ヘマトクリット減少	0	1 (0.2)
ヘモグロビン減少	2 (0.5)	3 (0.7)
肝酵素上昇	4 (0.9)	3 (0.7)
B 型肝炎 DNA 測定陽性	1 (0.2)	0
肝機能検査値上昇	6 (1.4)	2 (0.5)
低比重リポ蛋白増加	0	1 (0.2)
リンパ球数減少	1 (0.2)	3 (0.7)
平均赤血球容積異常	0	1 (0.2)
好中球数減少	2 (0.5)	5 (1.2)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=421.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=425.9) EVENTS (E/100PYS)
好中球数増加	1 (0.2)	0
血小板数減少	1 (0.2)	0
血小板数増加	1 (0.2)	1 (0.2)
尿中蛋白陽性	2 (0.5)	0
赤血球数減少	3 (0.7)	1 (0.2)
血沈亢進	2 (0.5)	1 (0.2)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.2)	3 (0.7)
尿検査異常	0	1 (0.2)
尿中白血球エステラーゼ陽性	1 (0.2)	0
体重減少	0	3 (0.7)
体重増加	9 (2.1)	16 (3.8)
白血球数減少	0	2 (0.5)
尿中白血球	0	1 (0.2)
尿中白血球陽性	0	2 (0.5)
TOTAL EVENTS	116 (27.5)	167 (39.2)
代謝および栄養障害		
脱水	1 (0.2)	0
糖尿病	5 (1.2)	6 (1.4)
脂質異常症	7 (1.7)	7 (1.6)
体液貯留	2 (0.5)	0
耐糖能障害	1 (0.2)	0
高コレステロール血症	7 (1.7)	11 (2.6)
高血糖	3 (0.7)	2 (0.5)
高脂血症	5 (1.2)	2 (0.5)
高トリグリセリド血症	10 (2.4)	9 (2.1)
高尿酸血症	1 (0.2)	0
低カルシウム血症	1 (0.2)	0
低カリウム血症	3 (0.7)	2 (0.5)
低ナトリウム血症	2 (0.5)	0
空腹時血中ブドウ糖不良	1 (0.2)	1 (0.2)
インスリン抵抗性	0	1 (0.2)
代謝症候群	0	1 (0.2)
肥満	1 (0.2)	0
2 型糖尿病	2 (0.5)	2 (0.5)
ビタミン D 欠乏	3 (0.7)	2 (0.5)
TOTAL EVENTS	55 (13.0)	46 (10.8)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=421.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=425.9) EVENTS (E/100PYS)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	9 (2.1)	13 (3.1)
関節炎	0	1 (0.2)
背部障害	0	1 (0.2)
背部痛	5 (1.2)	7 (1.6)
骨痛	1 (0.2)	0
滑液包炎	1 (0.2)	3 (0.7)
肋軟骨炎	1 (0.2)	1 (0.2)
腱付着部症	0	1 (0.2)
外骨腫	1 (0.2)	1 (0.2)
顎骨の外骨腫	0	1 (0.2)
線維筋痛	1 (0.2)	1 (0.2)
側腹部痛	0	1 (0.2)
椎間板変性症	1 (0.2)	0
椎間板障害	0	1 (0.2)
椎間板突出	1 (0.2)	3 (0.7)
関節滲出液	1 (0.2)	1 (0.2)
関節可動域低下	1 (0.2)	0
関節腫脹	1 (0.2)	2 (0.5)
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.2)	1 (0.2)
筋痙縮	3 (0.7)	8 (1.9)
筋骨格系胸痛	3 (0.7)	4 (0.9)
筋骨格痛	1 (0.2)	2 (0.5)
筋骨格硬直	0	1 (0.2)
筋肉痛	3 (0.7)	2 (0.5)
頚部痛	1 (0.2)	0
骨炎	1 (0.2)	0
変形性関節症	5 (1.2)	6 (1.4)
骨端症	2 (0.5)	0
骨減少症	1 (0.2)	0
骨粗鬆症	4 (0.9)	2 (0.5)
四肢痛	3 (0.7)	0
顎痛	0	1 (0.2)
関節周囲炎	2 (0.5)	1 (0.2)
足底筋膜炎	1 (0.2)	1 (0.2)
関節リウマチ	33 (7.8)	28 (6.6)
リウマトイド結節	0	2 (0.5)
肩回旋筋腱板症候群	2 (0.5)	2 (0.5)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=421.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=425.9) EVENTS (E/100PYS)
脊柱管狭窄症	2 (0.5)	1 (0.2)
脊椎障害	1 (0.2)	1 (0.2)
変形性脊椎症	1 (0.2)	3 (0.7)
脊椎痛	3 (0.7)	1 (0.2)
脊椎すべり症	1 (0.2)	2 (0.5)
滑液嚢腫	2 (0.5)	4 (0.9)
滑膜炎	0	2 (0.5)
腱炎	1 (0.2)	2 (0.5)
狭窄性腱鞘炎	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	102 (24.2)	115 (27.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		
結腸腺癌	0	1 (0.2)
良性腺腫	1 (0.2)	0
肛門性器疣贅	0	1 (0.2)
腎臓の良性新生物	1 (0.2)	0
乳癌	1 (0.2)	1 (0.2)
浸潤性乳管癌	2 (0.5)	1 (0.2)
脂肪腫	2 (0.5)	0
悪性黒色腫	0	1 (0.2)
良性髄膜腫	1 (0.2)	0
非ホジキンリンパ腫	1 (0.2)	0
直腸腺癌	1 (0.2)	0
皮膚有棘細胞癌	0	1 (0.2)
汗腺腫瘍	1 (0.2)	0
子宮平滑筋腫	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	12 (2.8)	6 (1.4)
神経系障害		
健忘	1 (0.2)	0
手根管症候群	1 (0.2)	1 (0.2)
脳血管発作	0	1 (0.2)
糖尿病性ニューロパチー	1 (0.2)	1 (0.2)
浮動性めまい	5 (1.2)	4 (0.9)
脳症	0	2 (0.5)
出血性卒中	1 (0.2)	0
頭痛	9 (2.1)	10 (2.3)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=421.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=425.9) EVENTS (E/100PYS)
知覚過敏	0	1 (0.2)
感覚鈍麻	2 (0.5)	2 (0.5)
ICU 関連筋力低下	0	1 (0.2)
頭蓋内動脈瘤	1 (0.2)	1 (0.2)
虚血性脳卒中	0	1 (0.2)
腰仙部神経根障害	0	1 (0.2)
片頭痛	1 (0.2)	3 (0.7)
神経痛	1 (0.2)	1 (0.2)
末梢性ニューロパチー	1 (0.2)	0
錯感覚	0	1 (0.2)
ヘルペス後神経痛	0	5 (1.2)
外傷後頭痛	1 (0.2)	0
下肢静止不能症候群	0	1 (0.2)
坐骨神経痛	6 (1.4)	7 (1.6)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (0.2)
失神	1 (0.2)	0
一過性全健忘	1 (0.2)	0
振戦	0	1 (0.2)
声帯不全麻痺	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	34 (8.1)	46 (10.8)
妊娠、産褥および周産期の状態		
自然流産	2 (0.5)	0
TOTAL EVENTS	2 (0.5)	0
製品の問題		
医療機器位置異常	0	1 (0.2)
医療機器の問題	1 (0.2)	0
医療機器のゆるみ	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	2 (0.5)	1 (0.2)
精神障害		
感情不安定	0	1 (0.2)
不安	5 (1.2)	4 (0.9)
不安障害	1 (0.2)	0
双極 1 型障害	0	1 (0.2)
錯乱状態	0	1 (0.2)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=421.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=425.9) EVENTS (E/100PYS)
抑うつ気分	1 (0.2)	0
うつ病	4 (0.9)	5 (1.2)
不眠症	5 (1.2)	2 (0.5)
易刺激性	0	1 (0.2)
精神状態変化	0	1 (0.2)
心的外傷後ストレス障害	0	1 (0.2)
睡眠障害	1 (0.2)	1 (0.2)
TOTAL EVENTS	17 (4.0)	18 (4.2)
腎および尿路障害		
急性腎障害	1 (0.2)	3 (0.7)
排尿困難	1 (0.2)	2 (0.5)
糖尿	0	1 (0.2)
血尿	0	1 (0.2)
水腎症	1 (0.2)	0
水尿管症	0	1 (0.2)
緊張性膀胱	1 (0.2)	0
白血球尿	1 (0.2)	0
腎結石症	0	2 (0.5)
神経因性膀胱	0	1 (0.2)
夜間頻尿	0	1 (0.2)
頻尿	0	1 (0.2)
腎嚢胞	0	2 (0.5)
腎機能障害	1 (0.2)	1 (0.2)
尿失禁	1 (0.2)	1 (0.2)
TOTAL EVENTS	7 (1.7)	17 (4.0)
生殖系および乳房障害		
子宮付属器腫瘤	1 (0.2)	0
無月経	1 (0.2)	1 (0.2)
亀頭包皮炎	0	1 (0.2)
良性前立腺肥大症	1 (0.2)	1 (0.2)
乳房障害	1 (0.2)	0
子宮頚部上皮異形成	1 (0.2)	0
月経困難症	0	1 (0.2)
子宮内膜増殖症	1 (0.2)	0
勃起不全	1 (0.2)	0

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=421.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=425.9) EVENTS (E/100PYS)
月経過多	0	1 (0.2)
月経障害	0	1 (0.2)
希発月経	0	2 (0.5)
器質性勃起機能不全	1 (0.2)	0
卵巣嚢胞	3 (0.7)	1 (0.2)
頻発月経	0	2 (0.5)
閉経後出血	1 (0.2)	0
前立腺炎	0	1 (0.2)
子宮頚部萎縮	1 (0.2)	0
腟分泌物	0	1 (0.2)
TOTAL EVENTS	13 (3.1)	13 (3.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
喘息	1 (0.2)	2 (0.5)
無気肺	0	2 (0.5)
気管支拡張症	1 (0.2)	0
カタル	0	1 (0.2)
慢性閉塞性肺疾患	2 (0.5)	3 (0.7)
咳嗽	8 (1.9)	10 (2.3)
呼吸困難	1 (0.2)	2 (0.5)
労作性呼吸困難	1 (0.2)	0
鼻出血	2 (0.5)	1 (0.2)
喀血	1 (0.2)	0
胸水症	1 (0.2)	0
喉頭の炎症	0	1 (0.2)
鼻閉	0	1 (0.2)
鼻嚢胞	1 (0.2)	0
鼻中隔障害	0	1 (0.2)
口腔咽頭痛	0	3 (0.7)
胸膜炎	1 (0.2)	0
気胸	0	1 (0.2)
肺うっ血	2 (0.5)	1 (0.2)
肺塞栓症	2 (0.5)	0
肺線維症	1 (0.2)	0
肺腫瘤	0	1 (0.2)
気道うっ血	0	2 (0.5)
アレルギー性鼻炎	2 (0.5)	1 (0.2)
副鼻腔うっ血	0	1 (0.2)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=421.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=425.9) EVENTS (E/100PYS)
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.2)	1 (0.2)
咽喉刺激感	1 (0.2)	0
上気道の炎症	0	1 (0.2)
喘鳴	0	1 (0.2)
TOTAL EVENTS	29 (6.9)	37 (8.7)
皮膚および皮下組織障害		
ざ瘡	2 (0.5)	5 (1.2)
急性皮膚エリテマトーデス	0	1 (0.2)
脱毛症	1 (0.2)	2 (0.5)
水疱	0	1 (0.2)
褥瘡性潰瘍	0	1 (0.2)
皮膚炎	1 (0.2)	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.2)	0
アレルギー性皮膚炎	0	2 (0.5)
アトピー性皮膚炎	0	1 (0.2)
接触皮膚炎	2 (0.5)	4 (0.9)
糖尿病性足病変	0	1 (0.2)
薬疹	1 (0.2)	1 (0.2)
皮膚乾燥	1 (0.2)	0
湿疹	1 (0.2)	4 (0.9)
貨幣状湿疹	1 (0.2)	0
紅斑	0	3 (0.7)
手皮膚炎	0	1 (0.2)
汗腺炎	1 (0.2)	0
過角化	0	2 (0.5)
嵌入爪	1 (0.2)	0
網状皮斑	1 (0.2)	0
斑	0	1 (0.2)
粘液様嚢胞	1 (0.2)	0
爪の障害	1 (0.2)	0
寝汗	2 (0.5)	0
脂肪織炎	1 (0.2)	0
点状出血	0	1 (0.2)
痒疹	0	1 (0.2)
そう痒症	1 (0.2)	4 (0.9)
乾癬	0	1 (0.2)
発疹	7 (1.7)	16 (3.8)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=421.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=425.9) EVENTS (E/100PYS)
全身性皮疹	0	2 (0.5)
丘疹性皮疹	0	2 (0.5)
そう痒性皮疹	1 (0.2)	0
酒さ	1 (0.2)	3 (0.7)
脂漏	2 (0.5)	0
皮膚障害	0	1 (0.2)
皮膚病変	3 (0.7)	1 (0.2)
皮膚潰瘍	0	3 (0.7)
蕁麻疹	0	2 (0.5)
TOTAL EVENTS	34 (8.1)	67 (15.7)
血管障害		
動脈硬化症	0	1 (0.2)
深部静脈血栓症	3 (0.7)	1 (0.2)
血腫	0	2 (0.5)
ほてり	1 (0.2)	0
高血圧	19 (4.5)	15 (3.5)
高血圧クリーゼ	1 (0.2)	1 (0.2)
低血圧	1 (0.2)	1 (0.2)
間欠性跛行	0	1 (0.2)
虚血	0	1 (0.2)
不安定高血圧	1 (0.2)	0
末梢動脈瘤	0	1 (0.2)
末梢動脈血栓症	0	1 (0.2)
末梢静脈疾患	1 (0.2)	2 (0.5)
静脈炎	1 (0.2)	0
表在性血栓性静脈炎	0	1 (0.2)
静脈瘤性静脈炎	0	2 (0.5)
TOTAL EVENTS	28 (6.6)	30 (7.0)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT (TEAE) IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG, AND NO MORE THAN 30 DAYS OF THE DRUG AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG. E/100PYS = EVENTS PER 100 PATIENT-YEARS.

Program Source Code: /deshmax/SDA/ABT-494/RA/CSR/M15-555/T/WK84/LT/14.3/PCMS_RUN/m15555aepy_lt.sas

相互参照：M15-555 試験 CSR W84 Table 14.3__1.2.1_G

表 2. 長期投与時の治験薬と関連ありの有害事象の 100 人年あたりの発現率：MedDRA のプライマリー器官別大分類及び基本語別（安全性解析対象集団）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=421.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=425.9) EVENTS (E/100PYS)
ANY ADVERSE EVENT	355 (84.2)	508 (119.3)
血液およびリンパ系障害		
貧血	1 (0.2)	10 (2.3)
大球性貧血	0	2 (0.5)
赤血球減少症	0	1 (0.2)
白血球増加症	1 (0.2)	0
白血球減少症	4 (0.9)	11 (2.6)
リンパ節炎	0	1 (0.2)
リンパ節症	0	1 (0.2)
リンパ球減少症	2 (0.5)	9 (2.1)
大赤血球症	0	2 (0.5)
好中球減少症	6 (1.4)	14 (3.3)
好中球増加症	0	1 (0.2)
正色素性正球性貧血	0	1 (0.2)
脾臓障害	0	1 (0.2)
血小板減少症	2 (0.5)	1 (0.2)
血小板増加症	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	17 (4.0)	55 (12.9)
心臓障害		
心房細動	0	2 (0.5)
右脚ブロック	1 (0.2)	0
心不全	0	1 (0.2)
心肺停止	0	1 (0.2)
動悸	1 (0.2)	1 (0.2)
洞性頻脈	2 (0.5)	0
TOTAL EVENTS	4 (0.9)	5 (1.2)
耳および迷路障害		
耳痛	0	1 (0.2)
回転性めまい	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	1 (0.2)	1 (0.2)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=421.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=425.9) EVENTS (E/100PYS)
眼障害		
眼脂	0	1 (0.2)
角膜炎	2 (0.5)	0
TOTAL EVENTS	2 (0.5)	1 (0.2)
胃腸障害		
腹部不快感	1 (0.2)	0
腹痛	1 (0.2)	1 (0.2)
下腹部痛	1 (0.2)	0
上腹部痛	1 (0.2)	0
腹部圧痛	1 (0.2)	0
便秘	3 (0.7)	3 (0.7)
下痢	1 (0.2)	4 (0.9)
口内乾燥	1 (0.2)	0
十二指腸胃逆流	1 (0.2)	0
消化不良	1 (0.2)	1 (0.2)
変色便	0	1 (0.2)
胃潰瘍	1 (0.2)	0
胃炎	2 (0.5)	1 (0.2)
胃十二指腸炎	1 (0.2)	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.2)	0
歯肉痛	0	1 (0.2)
歯肉潰瘍	1 (0.2)	0
過敏性腸症候群	0	1 (0.2)
口唇潰瘍	0	2 (0.5)
悪心	7 (1.7)	1 (0.2)
逆流性胃炎	0	1 (0.2)
口内炎	1 (0.2)	3 (0.7)
嘔吐	0	2 (0.5)
TOTAL EVENTS	26 (6.2)	22 (5.2)
一般・全身障害および投与部位の状態		
胸痛	2 (0.5)	0
悪寒	1 (0.2)	0
顔面浮腫	0	1 (0.2)
疲労	2 (0.5)	1 (0.2)
インフルエンザ様疾患	1 (0.2)	5 (1.2)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=421.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=425.9) EVENTS (E/100PYS)
局所腫脹	1 (0.2)	1 (0.2)
多臓器機能不全症候群	0	1 (0.2)
非心臓性胸痛	0	1 (0.2)
浮腫	0	1 (0.2)
末梢腫脹	0	1 (0.2)
発熱	2 (0.5)	0
TOTAL EVENTS	9 (2.1)	12 (2.8)
肝胆道系障害		
脂肪肝	0	1 (0.2)
肝腫大	0	1 (0.2)
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.2)	3 (0.7)
TOTAL EVENTS	1 (0.2)	5 (1.2)
感染症および寄生虫症		
急性副鼻腔炎	0	3 (0.7)
歯槽骨炎	1 (0.2)	0
口角口唇炎	0	1 (0.2)
細菌性関節炎	1 (0.2)	0
細菌性膣症	1 (0.2)	1 (0.2)
細気管支炎	1 (0.2)	0
気管支炎	19 (4.5)	9 (2.1)
細菌性気管支炎	1 (0.2)	0
ウイルス性気管支炎	0	1 (0.2)
カンジダ感染	0	1 (0.2)
蜂巣炎	2 (0.5)	8 (1.9)
ウイルス性結膜炎	1 (0.2)	0
膀胱炎	5 (1.2)	5 (1.2)
涙嚢炎	1 (0.2)	0
皮膚糸状菌症	1 (0.2)	0
爪の皮膚糸状菌症	0	2 (0.5)
耳感染	0	1 (0.2)
細菌性腸炎	1 (0.2)	0
眼感染	0	2 (0.5)
毛包炎	0	2 (0.5)
皮膚真菌感染	0	1 (0.2)
胃腸炎	2 (0.5)	2 (0.5)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=421.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=425.9) EVENTS (E/100PYS)
細菌性胃腸炎	0	1 (0.2)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.2)	0
陰部ヘルペス	0	1 (0.2)
陰部単純ヘルペス	0	3 (0.7)
歯肉膿瘍	0	1 (0.2)
歯肉炎	0	1 (0.2)
B 型肝炎	0	1 (0.2)
単純ヘルペス	6 (1.4)	1 (0.2)
帯状疱疹	12 (2.8)	20 (4.7)
感染性皮膚潰瘍	1 (0.2)	0
インフルエンザ	6 (1.4)	9 (2.1)
潜伏結核	3 (0.7)	4 (0.9)
乳腺炎	0	2 (0.5)
鼻膿瘍	1 (0.2)	0
鼻ヘルペス	0	1 (0.2)
鼻咽頭炎	14 (3.3)	15 (3.5)
食道カンジダ症	2 (0.5)	1 (0.2)
爪真菌症	2 (0.5)	1 (0.2)
眼帯状疱疹	3 (0.7)	0
口腔カンジダ症	1 (0.2)	1 (0.2)
口腔ヘルペス	2 (0.5)	6 (1.4)
中咽頭カンジダ症	0	1 (0.2)
骨髄炎	0	1 (0.2)
外耳炎	0	1 (0.2)
中耳炎	1 (0.2)	1 (0.2)
急性中耳炎	0	1 (0.2)
爪囲炎	1 (0.2)	0
咽頭炎	4 (0.9)	3 (0.7)
細菌性咽頭炎	1 (0.2)	0
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.2)	0
咽頭扁桃炎	0	1 (0.2)
肺炎	10 (2.4)	4 (0.9)
前立腺感染	0	1 (0.2)
ウイルス性気道感染	2 (0.5)	0
鼻炎	0	1 (0.2)
敗血症	0	2 (0.5)
敗血症症候群	0	1 (0.2)
副鼻腔炎	4 (0.9)	8 (1.9)
皮膚カンジダ	0	1 (0.2)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=421.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=425.9) EVENTS (E/100PYS)
皮膚感染	0	1 (0.2)
ブドウ球菌感染	0	1 (0.2)
癜風	1 (0.2)	0
扁桃炎	1 (0.2)	0
歯膿瘍	1 (0.2)	0
歯感染	0	1 (0.2)
上気道感染	8 (1.9)	23 (5.4)
尿路感染	20 (4.7)	34 (8.0)
腟感染	2 (0.5)	0
ウイルス性上気道感染	1 (0.2)	0
外陰部腟カンジダ症	0	2 (0.5)
外陰腟真菌感染	1 (0.2)	1 (0.2)
外陰部腟炎	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	151 (35.8)	198 (46.5)
傷害、中毒および処置合併症		
多発性外傷	0	1 (0.2)
肋骨骨折	0	2 (0.5)
TOTAL EVENTS	0	3 (0.7)
臨床検査		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11 (2.6)	12 (2.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (1.2)	7 (1.6)
細菌検査	0	1 (0.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.2)	0
血中ビリルビン増加	1 (0.2)	0
血中コレステロール増加	2 (0.5)	2 (0.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	15 (3.6)	39 (9.2)
血中クレアチニン増加	4 (0.9)	3 (0.7)
血中リン減少	1 (0.2)	0
血圧上昇	1 (0.2)	0
血中トリグリセリド増加	5 (1.2)	0
血中尿素増加	2 (0.5)	0
血中尿酸増加	1 (0.2)	0
癌胎児性抗原増加	1 (0.2)	0
サイトメガロウイルス検査陽性	0	3 (0.7)
ヘマトクリット減少	0	1 (0.2)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=421.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=425.9) EVENTS (E/100PYS)
ヘモグロビン減少	1 (0.2)	2 (0.5)
肝酵素上昇	1 (0.2)	2 (0.5)
B 型肝炎 DNA 測定陽性	1 (0.2)	0
肝機能検査値上昇	4 (0.9)	2 (0.5)
低比重リポ蛋白増加	0	1 (0.2)
リンパ球数減少	1 (0.2)	2 (0.5)
好中球数減少	2 (0.5)	5 (1.2)
好中球数増加	1 (0.2)	0
血小板数減少	1 (0.2)	0
血小板数増加	1 (0.2)	1 (0.2)
尿中蛋白陽性	1 (0.2)	0
赤血球数減少	3 (0.7)	1 (0.2)
血沈亢進	0	1 (0.2)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.2)	3 (0.7)
尿検査異常	0	1 (0.2)
体重減少	0	1 (0.2)
体重増加	5 (1.2)	8 (1.9)
白血球数減少	0	1 (0.2)
TOTAL EVENTS	73 (17.3)	99 (23.2)
代謝および栄養障害		
糖尿病	1 (0.2)	2 (0.5)
脂質異常症	4 (0.9)	4 (0.9)
体液貯留	2 (0.5)	0
高コレステロール血症	2 (0.5)	6 (1.4)
高血糖	0	1 (0.2)
高脂血症	4 (0.9)	1 (0.2)
高トリグリセリド血症	7 (1.7)	6 (1.4)
高尿酸血症	1 (0.2)	0
低カルシウム血症	1 (0.2)	0
肥満	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	23 (5.5)	20 (4.7)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	1 (0.2)	1 (0.2)
滑液包炎	0	2 (0.5)
筋痙縮	0	2 (0.5)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=421.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=425.9) EVENTS (E/100PYS)
筋骨格系胸痛	1 (0.2)	0
変形性関節症	1 (0.2)	0
四肢痛	1 (0.2)	0
顎痛	0	1 (0.2)
関節周囲炎	1 (0.2)	1 (0.2)
関節リウマチ	4 (0.9)	6 (1.4)
リウマトイド結節	0	1 (0.2)
滑膜炎	0	1 (0.2)
TOTAL EVENTS	9 (2.1)	15 (3.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		
肛門性器疣贅	0	1 (0.2)
腎臓の良性新生物	1 (0.2)	0
乳癌	0	1 (0.2)
浸潤性乳管癌	1 (0.2)	0
悪性黒色腫	0	1 (0.2)
非ホジキンリンパ腫	1 (0.2)	0
直腸腺癌	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	4 (0.9)	3 (0.7)
神経系障害		
健忘	1 (0.2)	0
手根管症候群	1 (0.2)	0
脳血管発作	0	1 (0.2)
浮動性めまい	1 (0.2)	3 (0.7)
脳症	0	2 (0.5)
頭痛	3 (0.7)	4 (0.9)
知覚過敏	0	1 (0.2)
感覚鈍麻	1 (0.2)	0
ICU 関連筋力低下	0	1 (0.2)
腰仙部神経根障害	0	1 (0.2)
末梢性ニューロパチー	1 (0.2)	0
ヘルペス後神経痛	0	1 (0.2)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (0.2)
一過性全健忘	1 (0.2)	0
振戦	0	1 (0.2)
声帯不全麻痺	1 (0.2)	0

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=421.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=425.9) EVENTS (E/100PYS)
TOTAL EVENTS	10 (2.4)	16 (3.8)
妊娠、産褥および周産期の状態		
自然流産	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	1 (0.2)	0
精神障害		
感情不安定	0	1 (0.2)
不安	0	1 (0.2)
抑うつ気分	1 (0.2)	0
不眠症	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	2 (0.5)	2 (0.5)
腎および尿路障害		
急性腎障害	0	2 (0.5)
白血球尿	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	1 (0.2)	2 (0.5)
生殖系および乳房障害		
亀頭包皮炎	0	1 (0.2)
月経障害	0	1 (0.2)
希発月経	0	1 (0.2)
器質性勃起機能不全	1 (0.2)	0
前立腺炎	0	1 (0.2)
TOTAL EVENTS	1 (0.2)	4 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
無気肺	0	1 (0.2)
カタル	0	1 (0.2)
咳嗽	3 (0.7)	5 (1.2)
呼吸困難	1 (0.2)	0
鼻閉	0	1 (0.2)
口腔咽頭痛	0	2 (0.5)
胸膜炎	1 (0.2)	0
気胸	0	1 (0.2)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=421.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=425.9) EVENTS (E/100PYS)
肺うっ血	1 (0.2)	0
気道うっ血	0	2 (0.5)
アレルギー性鼻炎	0	1 (0.2)
副鼻腔うっ血	0	1 (0.2)
TOTAL EVENTS	6 (1.4)	15 (3.5)
皮膚および皮下組織障害		
ざ瘡	0	1 (0.2)
脱毛症	1 (0.2)	2 (0.5)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.2)
接触皮膚炎	0	2 (0.5)
湿疹	0	1 (0.2)
紅斑	0	1 (0.2)
斑	0	1 (0.2)
脂肪織炎	1 (0.2)	0
そう痒症	1 (0.2)	1 (0.2)
乾癬	0	1 (0.2)
発疹	3 (0.7)	7 (1.6)
全身性皮疹	0	2 (0.5)
丘疹性皮疹	0	2 (0.5)
酒さ	0	1 (0.2)
皮膚障害	0	1 (0.2)
皮膚病変	1 (0.2)	0
皮膚潰瘍	0	2 (0.5)
TOTAL EVENTS	7 (1.7)	26 (6.1)
血管障害		
深部静脈血栓症	1 (0.2)	0
高血圧	5 (1.2)	2 (0.5)
低血圧	1 (0.2)	0
虚血	0	1 (0.2)
末梢動脈血栓症	0	1 (0.2)
TOTAL EVENTS	7 (1.7)	4 (0.9)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT 494 15 MG QD (N=318) (PYS=421.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT 494 30 MG QD (N=311) (PYS=425.9) EVENTS (E/100PYS)

NOTE: A TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT (TEAE) IS DEFINED AS AN ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG, AND NO MORE THAN 30 DAYS OF THE DRUG AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG. E/100PYS = EVENTS PER 100 PATIENT-YEARS.
EVENT WITH UNKNOWN RELATIONSHIP TO STUDY DRUG IS BEING COUNTED AS HAVING A REASONABLE POSSIBILITY OF BEING STUDY DRUG-RELATED.

Program Source Code: /deshmax/SDA/ABT-494/RA/CSR/M15-555/T/WK84/LT/14.3/PCMS_RUN/m15555aepy_lt.sas

相互参照：M15-555 試験 CSR W84 Table 14.3__1.5_G

重篤な有害事象の叙述

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
心肺停止	X		X	
帯状疱疹				X
多臓器機能不全症候群	X	X		
気胸	X	X		
敗血症	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	4[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (UNKNOWN)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P30Y 0.5 PACK QD)	
CIGARS (UNKNOWN)	
PIPES (UNKNOWN)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99	[redacted]20[redacted] / 585	487

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	592
OMEPRAZOLE	40 MG	OTHER (DAILY)	Y: 20[redacted]	592
NAPROXEN	500 MG	OTHER (DAILY)	-227	592
MEPREDNISONE	6 MG	OTHER (DAILY)	-82	179
CALCIUM	1500 MG	OTHER (DAILY)	-70	592
ERGOCALCIFEROL	200 IU	OTHER (DAILY)	-70	592
ACICLOVIR	800 MG	OTHER (EVERY 5 HOURS)	34	44
FLUCONAZOLE	200 MG	EVERY WEEK	180	592
MEPREDNISONE	3 G	OTHER (THREE TIMES PER WEEK)	426	592
NOREPINEPHRINE	5 MG	OTHER (PER HOUR)	585	590
PIPERACILLIN	4.5 G	QID	585	592
TAZOBACTAM	500 MG	OTHER (PER 6 HOURS)	585	592
VANCOMYCIN	1 G	BID	585	592

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER LEFT COSTAL
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 34
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	44
Duration of AE	11 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	MULTI-ORGAN FAILURE
Preferred term	多臓器機能不全症候群
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 585
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	592 (7 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	8 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION, LIFE THREATENING

EVENT #3: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	SEPSIS
Preferred term	敗血症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 585
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	592 (7 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	8 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, LIFE THREATENING

EVENT #4: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	PNEUMOTHORAX
Preferred term	気胸
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 590 (5 DAYS AFTER LAST TREATMENT)

Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	592 (7 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	3 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION, LIFE THREATENING

EVENT #5: SERIOUS ADVERSE EVENT, DEATH*

Event Description	NON TRAUMATIC RESPIRATORY CARDIAC ARREST
Preferred term	心肺停止
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 592 (7 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	592 (7 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	1 DAY
Severity	LIFE THREATENING
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，4[redacted] 歳（登録時）の白人男性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。喫煙者（0.5 箱／日を 30 年）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。水痘及び帯状疱疹の病歴，又は帯状疱疹ワクチンの接種歴はなかった。メトトレキサート（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は帯状疱疹，敗血症，気胸，及び多臓器機能不全症候群を発現し，心肺停止のため死亡した。

Clinical Course of Event1:

投与 34 日目，被験者は帯状疱疹を発現した。治験責任医師は，単一の皮膚分節の帯状疱疹であり，皮膚以外の症状は認められないと報告した。治療薬として，アシクロビルが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，meprednisone であった。投与 44 日目，帯状疱疹は消失したと判断された。

治験責任医師は，帯状疱疹は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count (Reference Range: 0.91 - 4.28 GI/L)	Absolute Neutrophil Count (Reference Range: 1.96 - 7.23 GI/L)
Day 1	2.85	8.29
Day 29	4.04	5.25

Clinical Course of Events 2, 3, 4, and 5:

投与 585 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は敗血症及び多臓器不全（無尿）のため入院した。入院時の診断は，下気道感染及び市中感染性肺炎を伴う 1 型急性呼吸不全であった。血液培養ではブドウ球菌が陽性であった。投与 587 日目に挿管が行われ，投与 590 日目（最終投与後 5 日目），被験者は気胸を発現した。胸腔ドレナージを行い，透析を開始した。治療薬として，タゾバクタム／ピペラシリン，バンコマイシン及びノルアドレナリンが投与された。敗血症，多臓器機能不全症候群及び気胸のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 585 日目）。投与 592 日目（最終投与後 7 日目），被験者は非外傷性心肺停止を発現し，死亡した。死亡診断書に記録された主な死因は非外傷性心肺停止であった。

治験責任医師及び治験依頼者は，敗血症は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，多臓器機能不全症候群は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，本事象は敗血症の合併症に関連している可能性が高いことを挙げた。

治験責任医師は，気胸は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，本事象は呼吸不全及び機械的換気の合併症に関連している可能性が高いことを挙げた。また，リスク因子として喫煙を挙げた。

治験責任医師は，心肺停止は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，本事象は直近で発現した敗血症及び多臓器不全に関連している可能性が高いことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
自然流産	X	X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 15 MG QD	3[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
TUBERCULOSIS: TB LATENT	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 101	101
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 102	[redacted]20[redacted] / 140	39

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING

MEPREDNISONE	6 G	QD	-296	ONGOING
ANOVLAR	1 OTHER	OTHER (EVERY MONTH)	113	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	MISCARRIGE
Preferred term	自然流産
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 141 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	148 (8 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	8 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，3[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート（以下「MTX」）群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。MTX（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は自然流産を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 141 日目，被験者は自然流産した。症状として不正子宮出血が報告された。最終月経日は投与 113 日目であった。投与 141 日目，婦人科での超音波検査の結果，子宮頸部に凝血塊に相当する 34 × 25 mm の集積物が認められ，胎嚢は確認されなかった。投与 142 日目，ヒト絨毛性ゴナドトロピンは 1550 mUI/mL（基準範囲：> 0.1～< 5.3 mUI/mL）であった。治療薬として，アジスロマイシン及びメトロニダゾールが投与された。関連する併用薬は，anovlar（発現の 1 ヵ月前に投与開始）及び meprednisone であった。本事象のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 140 日目）。投与 148 日目（最終投与後 8 日目），本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，自然流産は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，自然流産が既知の有害

事象として知られている MTX の使用（当該時点では盲検下で投与）に関連すること，又は被験者が 20[redacted] 年 [redacted] 月に既に妊娠していた場合，ホルモン避妊薬の静脈内投与によることを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
呼吸困難		X		
麻痺性イレウス	X			
腸管穿孔	X	X		X
発熱		X		
脊椎圧迫骨折	X		X	

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	6[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPOTHYROIDISM	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
TUBERCULOSIS: TB LATENT	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
VERTEBRAL FRACTURE ON TRANSITION D/L GRADE I	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99	[redacted]20[redacted] / 329	231

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	407
OXA B12	50 MG	QD	-333	336
OXA B12	1 OTHER	QD	332	336

EVENT #1: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	DYSPNOEA
Preferred term	呼吸困難
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 330 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	331 (2 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	2 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	FEVER
Preferred term	発熱
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 330 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	331 (2 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	2 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	NONE

EVENT #3: SERIOUS ADVERSE EVENT, DEATH*

Event Description	MEDULAR COMPRESSION BY FRACTURE AND CRUSHING L2
Preferred term	脊椎圧迫骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 332 (3 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	407 (78 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	76 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	UNKNOWN
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, DEATH OF SUBJECT

EVENT #4: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	PARALYTIC ILEUS
Preferred term	麻痺性イレウス
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 336 (7 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	341 (12 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	6 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	UNKNOWN
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #5: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	INTESTINAL PERFORATION
Preferred term	腸管穿孔
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 341 (12 DAYS AFTER LAST TREATMENT)

Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	341 (12 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	1 DAY
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	UNKNOWN
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人男性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び脊椎骨折であった。被験者は呼吸困難，発熱，麻痺性イレウス，腸管穿孔及び脊椎圧迫骨折を発現し，死亡した。

Clinical Course of Events 1, 2, 3, 4, and 5:

投与 330 日目（最終投与後 1 日目），被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は，呼吸困難及び発熱を発現した。投与 331 日目，呼吸困難及び発熱は消失したと判断された。投与 332 日目，脊椎の核磁気共鳴画像法検査の結果，第 2 腰椎の粉砕骨折による脊髄圧迫が確認された。病的画像は，第 7 及び第 8 胸椎にも認められた。骨折の原因は不明であった。投与 336 日目，被験者は麻痺性イレウスを発現した。被験者は高度の腹痛，腰痛及び錯感覚が認められ，入院した。麻痺性イレウスを呈した後，オギルビー症候群と診断された。投与 341 日目，腹痛が悪化し，腹部コンピュータ断層撮影検査の結果，腹腔内液体貯留及び結腸穿孔が認められた。同日，半結腸切除術，及びその後に結腸切除術が行われた。対麻痺は，脊髄圧迫によるものであった。損傷した椎骨の腹膜生検が検討されたが，生命を脅かすとの判断から実施されなかった。また，慢性の対麻痺については，結腸穿孔に関連した腰背部脊椎に腫瘍性病変が続発したことが報告された。前立腺の原発病変が疑われたが，被験者の状態が悪いため生検は行われなかった。癌胎児性抗原は 1.3 ng/mL，癌抗原は 19.9：8.9 U/mL（基準範囲は提供されなかった），及び前立腺特異性抗原は 47.39 ng/mL（基準範囲：< 5.4 ng/mL）であった。その他の治療薬として Oxa B12 が投与された。呼吸困難，発熱及び腸管穿孔のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 329 日目）。投与 341 日目，腸管穿孔及び麻痺性イレウスは消失したと判断された。被験者の身体状態が悪いため，緩和ケアのみが行われ，追加の検査は行われなかった。投与 407 日目（最終投与後 78 日目），心肺停止により被験者は死亡した。剖検報告書及び死亡診断書は入手できなかった。

治験責任医師は，呼吸困難及び発熱は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

治験責任医師及び治験依頼者は，麻痺性イレウス，脊椎圧迫骨折及び腸管穿孔は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

治験依頼者は，麻痺性イレウスの他の病因として，麻痺性イレウスの発現が治験薬の作用機序と一致しないことを挙げた。

治験依頼者は，脊椎圧迫骨折の他の病因として，既存の脊椎骨折を含むリスク因子を挙げた。前立腺癌のリスク因子には年齢が含まれる。更に，転移性事象が推定される前の治験薬の投与期間は 11 ヵ月間のみであり，時間的な関連性は考えにくいことを挙げた。

治験依頼者は，腸管穿孔の他の病因として，麻痺性イレウスによる合併症である可能性を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
帯状疱疹				X
脊柱管狭窄症	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 15 MG QD	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DEGENERATIVE DISC DISEASE: DISC PROLAPSE OCCURED IN 20[redacted].	20[redacted]
DEPRESSION	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
MENISCUS LESION KNEE RIGHT	[redacted]20[redacted]
THYROIDITIS	[redacted]20[redacted]
GASTROINTESTINAL: APPENDECTOMY	
GENITOURINARY: HYSTERECTOMY	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (ONGOING, P35Y 0.5 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98

ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
LEVOTHYROXINE	25 UG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
TRAMADOL	150 MG	PRN	-21	ONGOING
TRAMADOL	50 MG	PRN	-14	ONGOING
CANDESAR A	16MG / 5MG MG	QD	238	ONGOING
GABAPENTIN	300 MG	PRN	423	539
METAMIZOLE	500 MG	TID	526	531
TRAMADOL	100 MG	TID	526	539
ACICLOVIR	800.00 MG	TID	549	564
METAMIZOLE	30.00 GTT	TID	549	564
NEUROBION	100.00 MG	TID	549	564

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	WORSENING OF SPINAL CANAL STENOSIS
Preferred term	脊柱管狭窄症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 524
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	529
Duration of AE	6 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	DEGENERATIVE DISC DISEASE
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER, LOWER RIGHT BACK & UNDER RIGHT BREAST
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 549

Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	567
Duration of AE	19 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート（以下「MTX」）群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び椎間板変性疾患（20[redacted] 年～）であった。水痘及び帯状疱疹の病歴，又は帯状疱疹ワクチンの接種歴はなかった。MTX（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は脊柱管狭窄症の悪化及び帯状疱疹を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 524 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は背部痛を発現し，脊柱管狭窄症の悪化のため入院した。翌日，減圧術が行われ成功した。治療薬として，metamizole が投与された。投与 518 日目，本事象のため治験薬の投与は中断され，投与 536 日目に再開された。投与 529 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，脊柱管狭窄症の悪化は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，既存の椎間板変性疾患，被験者の年齢及び既存の関節リウマチを含むリスク因子を挙げた。

Clinical Course of Event 2:

投与 549 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は右側下背部及び右乳房下の単一の皮膚分節に帯状疱疹を発現した。帯状疱疹の診断は病歴及び身体検査の結果に基づき行われた。治療薬として，アシクロビル及び metamizole が投与された。投与 549 日目，本事象のため治験薬の投与は中断され，投与 567 日目に再開された。投与 567 日目，帯状疱疹は消失したと判断された。関連する臨床検査値を下表に示す。

治験責任医師は，帯状疱疹は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant labs

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count (Reference Range: 0.80 - 3.00 GI/L)	Absolute Neutrophil Count (Reference Range: 1.96 - 7.23 GI/L)
1	1.75	3.20
506	1.60	3.10

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
頭蓋内動脈瘤	X	X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 15 MG QD	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DRY EYE	20[redacted]
MENOPAUSE	20[redacted]
GASTROINTESTINAL: APPENDECTOMY	19[redacted]
GENITOURINARY: HYSTERECTOMY SECONDARY TO UTERINE MYOMATOSIS	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P28Y 0.01 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 99	99
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 100	[redacted]20[redacted] / 230	131

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ACETYLSALICYLIC ACID	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ATENOLOL	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALCIUM	315 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	400 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	500 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	222
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	253
HYPROMELLOSE	1 OTHER	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
METFORMIN	850 MG	QD	33	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	LEFT CEREBRAL ANEURYSM
Preferred term	頭蓋内動脈瘤
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 231 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	253 (23 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	23 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	HYPERTENSION
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION, CONGENITAL ANOMALY, LIFE THREATENING

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート（以下「MTX」）群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。喫煙者（0.01 箱／日を 28 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），高血圧であった。MTX 及びステロイド（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は頭蓋内動脈瘤を発現した。

Clinical Course of Event 1:

被験者は先行して糖尿病を発現しており，未消失であった。投与 231 日目（最終投与後 1 日目），被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は高度の頭痛を発現し，入院した。脳の経頭蓋交流電流刺激及び脳血管造影検査の結果，左脳動脈瘤が確認された。2 日後に行われた腰椎穿刺は正常で，出血は認められなかった。フローダイバーターを用いた塞栓術で，2 つの動脈瘤が検出され，1 つは 100%消失し，もう 1 つは 95%消失した。治療薬としてクロピドグレルが投与された。併用薬は，prednisone，アテノロール，acetylsalicylic acid 及びメトホルミンであった。投与 230 日目，本事象のため治験薬の投与は中止された。投与 253 日目（最終投与後 23 日目），被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，頭蓋内動脈瘤は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，既存の高血圧，喫煙歴（28 年間）及び閉経を含むリスク因子を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
出血性卒中	X	X	X	X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
FIBROMYALGIA	[redacted]20[redacted]
HYSTERECTOMY BY MYOMATOSIS	[redacted]19[redacted]
GASTROINTESTINAL: CHOLECYSTECTOMY	[redacted]20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: APPENDECTOMY	[redacted]19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: HEMORRHOIDECTOMY	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, P46Y 0.3 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 39	39

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
LEVOTHYROXINE	0.05 MG	QD	Y: 20[redacted]	39
CALCIUM	1053 MG	QD	Y: 20[redacted]	38
ERGOCALCIFEROL	800 IU	QD	Y: 20[redacted]	39
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	39
CELECOXIB	200 MG	QD	Y: 20[redacted]	39
ENALAPRIL	5 MG	QD	-334	39
PREDNISONE	5 MG	QD	-334	39
PARACETAMOL	325 MG	PRN	-113	39
TRAMADOL	37.5 MG	PRN	-113	39
LABETALOL	10 MG	OTHER (ONCE TIME)	39	39
OXYGEN	100 %	OTHER (PERMANENT)	39	39

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, DEATH, EVENT OF INTEREST*

Event Description	HEMORRHAGIC STROKE
Preferred term	出血性卒中
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 39
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	39
Duration of AE	1 DAY
Severity	LIFE THREATENING
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	HYPERTENSION
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。元喫煙者（0.3 箱／日を 46 年間，禁煙時期は不明）であり，体容量指数（以下「BMI」）は

33.9（肥満と判断された）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び高血圧（20[redacted] 年～）であった。被験者は出血性卒中を発現し，死亡した。

Clinical Course of Event 1:

投与 39 日目，被験者は頭痛，嘔吐及び高血圧クリーゼを発現した。Glasgow Coma Scale が 3 であり，入院した。入院時の心電図は正常であり，脳の断層画像で広範囲の出血性病変を認めた。動脈瘤破裂が脳卒中の原因と報告された。治療として，ラベタロールの投与及び酸素療法を行った。併用薬は prednisone，レボチロキシン，エナラプリル，paracetamol 及びトラマドールであった。同日（投与 39 日目），本事象のため治験薬の投与は中止され，被験者は死亡した。詳細な情報を要求したが，得られなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は，出血性卒中は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，慢性高血圧，肥満（スクリーニング時の BMI が 33.6）及び喫煙歴を有する 6[redacted] 歳の被験者の高血圧クリーゼを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
深部静脈血栓症	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERLIPIDEMIA	[redacted]20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DEEP VENOUS THROMBOSIS	[redacted]20[redacted]
DRY EYE	[redacted]20[redacted]
HERNIA LUMBAR	20[redacted]
INSOMNIA	[redacted]20[redacted]
OBESITY	20[redacted]
PERICARDITIS	[redacted]20[redacted]
PULMONARY EMBOLISM	[redacted]20[redacted]
GASTROINTESTINAL: CHOLECYSTECTOMY	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98

ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
LEVOTHYROXINE	100 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALCIUM	325 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	400 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
HYPROMELLOSE	20 OTHER	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
ATORVASTATIN	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	1 G	QD	-189	ONGOING
AMITRIPTYLINE	25 MG	PRN	-139	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	DEEP VENOUS THROMBOSIS
Preferred term	深部静脈血栓症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 580
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	589
Duration of AE	10 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	DEEP VENOUS THROMBOSIS
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）のヒスパニック系女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），高脂血症（20[redacted] 年），心膜炎（20[redacted] 年），深部静脈血栓症（20[redacted] 年），肺塞栓症（20[redacted] 年），及び肥満（BMI は 37）であった。メトトレキサート（20[redacted] 年）及び prednisone（20[redacted] 年）の曝露歴があった。被験者は深部静脈血栓症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 580 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は左脚の疼痛及び腫脹を発現し，救急科を受診し入院した。胸部 angiotac 検査では，肺動脈性肺高血圧症に関連する可能性のある肺動脈幹拡張が認められ，両側肺血栓塞栓症（亜急性～慢性）が確認された。エコー／ドップラー検査では，左膝窩静脈の深部静脈血栓症が確認された。治療薬として，ダルテパリン及び acenocoumarol が投与された。投与 589 日目，心エコー検査で軽度の左室不全を伴う繊維石灰化した大動脈弁疾患が確認されたが，収縮機能は保たれており，肺高血圧症の間接的な徴候は認められなかった。プロトロンビン時間国際標準比は 1.91（基準範囲：2～3［単位不明］）であった。深部静脈血栓症のため治験薬の投与が中断されることはなかった。治療後は疼痛及び発赤は認められず，投与 590 日目に被験者は退院した。投与 589 日目，深部静脈血栓症は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，深部静脈血栓症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，既存の深部静脈血栓症及び肺塞栓症を挙げた。また，リスク因子として肥満を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
悪性黒色腫	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	7[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
HYPOTHYROIDISM: THYEREOPATHY	20[redacted]
PERIPHERAL NERVE DISORDER: NEURALGIA OF TRIGEMINUS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
TONSILLECTOMY	19[redacted]
GENITOURINARY: HYSTERECTOMY- MYOMA	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: ARTROSCOPY OF LEFT KNEE	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: ARTROSCOPY OF RIGHT SHOULDER	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: OPERATION OF CARPAL TUNNEL RIGHT	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 99	99
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 100	[redacted]20[redacted] / 275	176

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
LEVOTHYROXINE	50 UG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALCIUM	500 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	10 000 IU	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
MELOXICAM	15 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
GABAPENTIN	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
RAMIPRIL	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	MELANOMA IN CLAVICULAR REGION
Preferred term	悪性黒色腫
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 275
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	293 (18 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	19 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION, LIFE THREATENING

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。非喫煙者であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。メトトレキサート（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は悪性黒色腫を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 275 日目，被験者は鎖骨部の黒色腫を発現した。被験者は，鎖骨に沿って暗色の斑点を認め，皮膚科を受診した。斑点は完全に切除された。組織学的検査の結果，垂直方向に増大中の表在性黒色腫で，ブレスローの厚みは 0.57 mm であった。リンパ又は循環系への浸潤は認められなかった。本事象のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 275 日目）。投与 293 日目（最終投与後 18 日目），本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，悪性黒色腫は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，本事象発現前の治験薬の投与期間は 9 ヵ月間のみであり，時間的な関連性は考えにくいことを挙げた。また，高齢であることもリスク因子である。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
腸閉塞	X			
筋骨格系胸痛	X			
肺炎	X	X		X
腎機能障害	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 15 MG QD	5[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: OSTEOARTHRITIS KNEE BILATERAL	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
COMMINUTED FRACTURE OF MIDDLE FINGER OF RIGHT HAND	
THE SHADOW RIGHT ANGLE,POSSIBLY FLUID	[redacted]20[redacted]
GASTROINTESTINAL: HERNIA INQUINALIS	

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (ONGOING, P20Y 1 PACK QD)	
CIGARS (ONGOING)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98

ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99	[redacted]20[redacted] / 271	173

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
TELMISARTAN	80 MG	QD	Y: 20[redacted]	5
FOLIC ACID	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	8 MG	QD	Y: 20[redacted]	273
CALCIUM CARBONATE	600 MG	QD	-152	ONGOING
GLYCERYL TRINITRATE	0.4 MG	QD	3	3
METAMIZOLE	500 MG	TID	3	5
TELMISARTAN	40 MG	QD	6	272
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	183	267
OXAZEPAM	10 MG	QD	271	276
SODIUM CHLORIDE	500 ML	QID	271	276
UNACID	3 G	TID	271	280
LEVOFLOXACIN	500 MG	BID	271	284

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	CHEST PAIN ETIOLOGY MYOSKELETAL
Preferred term	筋骨格系胸痛
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 3
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	6
Duration of AE	4 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	STATE PARTIAL BLOCAGE OF INTESTINE
Preferred term	腸閉塞
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 271
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	273 (2 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	3 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	THE CAUSE OF THIS DISORDER WAS NOT FIND
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #3: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	PLEUROPNEUMONIA RIGHT SIDE
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 271
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	346 (75 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	76 DAYS
Severity	LIFE THREATENING
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, LIFE THREATENING

EVENT #4: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	TEMPORARY RENAL DYSFUNCTION
Preferred term	腎機能障害
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 271
Age at AE Onset	5[redacted]

AE Stopped Rx Day	276 (5 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	6 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	HYPOTENSION,DEHYDRATATION
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人男性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。喫煙者（1 箱／日を 20 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び高血圧であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は筋骨格系胸痛，腸閉塞，腎機能障害及び肺炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 3 日目，被験者は胸痛，息切れ及び精神活動不活発を発現し，入院した。入院時の血圧は 100/70 mmHg，脈拍数は 73，酸素飽和度は 98%であった。ニトログリセリンの舌下投与を受けたが，効果はなかった。入院時の心電図変動は非特異的であり，心エコー検査の結果は正常であった。胸部 X 線検査の結果，肺実質に浸潤性又は局所変化は認められず，右横隔膜は鈍化して，横隔膜角は体液貯留によるものと考えられる影で覆われていた（胸水の疑い）。心臓の大きさは正常であった。3 日後の追跡調査で実施した心電図検査では，冠状静脈洞症候群が疑われた。トロポニン I を反復測定した結果はすべて陰性であり，その他の臨床検査値に問題は認められなかった。投与 6 日目，被験者は退院し，筋骨格系胸痛は消失したと判断された。退院時に筋骨格系胸痛と診断された。治療薬として，スピロノラクトン及びニトログリセリンが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，メチルプレドニゾロンであり，併用薬はテルミサルタンであった。筋骨格系胸痛のため治験薬の投与が中断されることはなかった。

治験責任医師は，筋骨格系胸痛は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，筋骨格系胸痛は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，胸痛は心エコー図で認められた心膜周辺の体液貯留に，筋骨格不快感は筋骨格の酷使又は他の損傷に起因した可能性を挙げた。筋骨格痛とヤヌスキナーゼ阻害の関連はない。

Clinical Course of Events 2, 3, and 4:

投与 271 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は，発熱，息切れ及び嘔吐を訴え，入院した。入院時に低血圧（血圧 90/50 mmHg），頻脈（心拍数 100 拍/分）が認められ，体温は 37.1°C 及び呼吸数は 12 回/分であった。入院時の胸部 X 線検査の結果，胸腔内の体液及び右肺の肺炎が認められた。入院時の腹部 X 線検査の結果，腸の部分閉塞が認められた。投与 272 日目（最終投与後 1 日目），腹部超音波検査の結果，膵臓の脂肪腫が認められた。腎臓は正常であった。胸部コンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査の結果，左右の胸腔内の体液及び右肺下葉の肺炎が認められた。投与 273 日目，気管支鏡検査の結果，萎縮性気管支炎が認められた。投与 286 日目，再度，胸部 CT 検査が行われ，右胸腔内に体液の残留及び排液が認められた。投与 287 日目，心エコー検査の結果は正常であり，再度行われた腹部超音波検査では膵臓及び肝臓の脂肪腫が認められた。投与 290 日目，胸部 X 線検査の結果，可塑的変化を伴う胸腔内の体液の減少がみられ，投与 295 日目に再度行われた胸部 X 線検査の結果で右壁側胸膜の可塑的変化（右胸腔内の排液）が認められた。胸腔内体液の微生物学的検査の結果，黄色ブドウ球菌及び緑膿菌が陽性であった。被験者は蓄膿を伴う肺炎と診断された。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，メチルプレドニゾロン，Unacid，レボフロキサシン，Bactrim，nadroparin，メトロニダゾール，pantoprazole，アミノフィリン，erdosteine 及び parenteral hydration が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，メチルプレドニゾロンであった。投与 271 日目，蓄膿及び肺炎のため治験薬の投与は中止された。投与 273 日目（最終投与後 2 日目），腸閉塞は消失したと判断された。投与 276 日目（最終投与後 5 日目），腎機能障害は消失したと判断された。投与 346 日目（最終投与後 75 日目），肺炎は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，肺炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

治験責任医師及び治験依頼者は，腸閉塞は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，腸閉塞はヤヌスキナーゼ阻害に共通する既知の作用又はウパダシチニブの特定されたリスクではないことを挙げた。

治験責任医師及び治験依頼者は，腎機能障害は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，低血圧及び嘔吐による血液量減少症を挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	White Blood Cells (Reference Range: 3.8 - 10.7 GI/L)	Lymphocytes (Reference Range: 15.4 - 48.5%)	Neutrophils (Reference Range: 40.5 - 75.0%)	Creatinine (Reference Range: 40 - 119 umol/L	C-reactive protein (Reference Range: 0 - 9.0 mg/L)
1	10.02	10.1	79.5	58	Not provided
260	12.32	19.8	72.1	71	Not provided
271	5.827 (Reference Range: 4.0 - 10.0 × 10^9/L)	14.44 (Reference Range: 20.0 - 45.0%)	79.61 (Reference Range: 45.0 - 70.0%)	123 (Reference Range: 64 - 104 umol/L)	85
277	17.08	16.59	75.88	71	46
357	12.16 (reference Range: 3.8 - 10.7 GI/L)	33 (Reference Range: 15.4 - 48.5%)	57.1 (Reference Range: 40.5 - 75.0%)	74 (Reference Range: 40 - 119 umol/L	Not provided

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
坐骨神経痛	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DEGENERATIVE DISC DISEASE: SPONDYLARTHROSIS LUMBALIS,SPONDYLOLISTESIS L3,HOSPITALISATION DUE TO LUMBOISCHIALGIA L5 LEFT ON 20[redacted]	[redacted]19[redacted]
HYPERTENSION: PRIMARY	[redacted]20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: COXARTHROSIS	[redacted]20[redacted]
OSTEOPOROSIS: OSTEOPENIA NECK OF HIP	[redacted]20[redacted]
PERIPHERAL NERVE DISORDER: CHRONIC NEUROPATIC PAIN	[redacted]19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
HYPERURICEMIA	[redacted]20[redacted]
HYPOKALEMIA	[redacted]20[redacted]
LYME DISEASE	[redacted]19[redacted]
GENITOURINARY: HYSTERECTOMY DUE TO BLEEDING- ENDOMETRIAL POLYPOSIS	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: INCONTINETIA URINAE	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: STERILISATIO	[redacted]19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: ARTROSCOPY LEFT KNEE,PARTIAL MED.MENISECTOMY,SYNOVIALECTOMY	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (BEFORE, P20Y 1 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
DOSULEPIN	25 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
POTASSIUM	500 MG	OTHER (EVERY TWO DAYS)	Y: 20[redacted]	ONGOING
RAMIPRIL	5/25 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
NIMESULIDE	200 MG	OTHER (ON DEMAND)	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	2 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEKOVIT CA	500 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ALLOPURINOL	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ATORVASTATIN	10 MG	QD	458	ONGOING
LEVOTHYROXINE	50 UG	QD	458	ONGOING
GABAPENTIN	300 MG	BID	539	ONGOING
GUAIFENESIN	500 MG	QD	539	546
METAMIZOLE	1000 MG	QD	539	546
TRIMECAINE	100 MG	QD	539	546
DICLOFENAC	75 MG	BID	539	554
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	539	554
ULTRACET	37,5/325 MG	TID	539	567

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	LUMBOISCHIALGIA L3,L4 LEFT
Preferred term	坐骨神経痛
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 539
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	567
Duration of AE	29 DAYS
Severity	SEVERE

Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	WORSENING OF CHRONIC LUMBAR PAIN
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（19[redacted] 年～），肥満（BMI は 38.5），変形性関節症（変形性股関節症），骨粗鬆症，椎間板変性疾患（腰椎脊椎関節症，脊椎すべり症），及びライム病であった。被験者は坐骨神経痛を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 539 日目，被験者は下背部及び左下肢に強い痛みを認め，入院した。下部脊柱の X 線検査では，側弯症，第 4 及び第 5 腰椎の骨端症及び脊椎関節症が認められた。左股関節の X 線検査では，グレード II の変形性股関節症が認められた。腰椎のコンピュータ断層撮影検査では，脊椎関節症，第 3 及び第 4 腰椎の椎間板ヘルニア（9 mm），及び骨端症が認められた。治療薬として，ジクロフェナク，ultracet，及び metamizole が投与された。坐骨神経痛のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 546 日目，被験者は退院した。投与 567 日目，坐骨神経痛は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，坐骨神経痛は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，本事象は既存の腰椎脊椎関節症，第 3 腰椎の脊椎すべり及び肥満に関連している可能性が高いことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
心房細動	X			
心房粗動	X			
関節リウマチ		X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	5[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
EYE DISEASE/DISORDER: PRESBYOPIA	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION: ARTERIAL HYPERTENSION	20[redacted]
OBESITY	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ARTHROSCOPY OF RIGHT KNEE JOINT	[redacted]20[redacted]
CERVICAL SPONDYLOSIS WITH RADICULOPATHY	[redacted]20[redacted]
POST-TRAUMATIC GONARTHROSIS OF RIGHT KNEE JOINT	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (BEFORE, P3Y 0.5 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 99	99
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 100	[redacted]20[redacted] / 337	238

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
IBUPROFEN	400 MG	BID	Y: 20[redacted]	339
AMLODIPINE BESILATE W/INDAPAMIDE/PE	1 OTHER	QD	167	321
BLOPRESS PLUS	16/12.5 MG	QD	322	375

EVENT #1: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	RHEUMATOID ARTHRITIS FLARE
Preferred term	関節リウマチ
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 281
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ATRIAL FIBRILLATION/ATRIAL FLUTTER
Preferred term	心房細動; 心房粗動
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 338 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	413 (76 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	76 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	ARTERIAL HYPERTENSION

Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人男性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，右膝の外傷後変形性膝関節症，神経根障害を伴う頚部脊椎炎，高血圧，肥満（BMI は 42.9）及び関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。被験者は関節リウマチ再燃，並びに心房細動及び心房粗動を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 281 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は関節リウマチ再燃を発現した。投与 342 日目，治療薬としてメトトレキサートの投与を開始した。併用薬はイブプロフェンであった。関節リウマチのため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 337 日目）。最終診察時点で，関節リウマチは未消失と判断された。

治験責任医師は，関節リウマチ再燃は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Clinical Course of Event 2:

投与 338 日目（最終投与後 1 日目），被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は心電図検査で心房細動及び心房粗動と診断された。治療薬として，ワルファリン，メトプロロール，並びにアムロジピン及びインダパミド併用を投与された。投与 412 日目，被験者は選択的冠動脈造影検査及び電気的除細動を受けるため入院した。クレアチンキナーゼ MB 及び高感度心筋トロポニン T は，いずれも正常範囲内であった。N 末端プロ B 型ナトリウム利尿ペプチドは 777 pg/mL（基準範囲：0～125 pg/mL）であった。経食道心エコー検査及び選択的冠動脈造影検査の結果は正常であった。心臓除細動により洞調律に回復した。投与 414 日目，被験者は退院した。投与 413 日目（最終投与後 76 日目），心房細動及び心房粗動は消失したと判断された。

治験責任医師は，心房細動及び心房粗動は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，心房細動／心房粗動は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，動脈性高血圧，病的肥満（スクリーニング時の BMI が 42）及び性別（男性）を含むリスク因子を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
関節リウマチ	X	X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 15 MG QD	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ONYCHOMYCOSIS	[redacted]20[redacted]
POSTMENOPAUSE	20[redacted]
VAGINITIS	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 97	97
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 98	[redacted]20[redacted] / 115	18

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
METHYLPREDNISOLONE	4.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	115
FOLIC ACID	5.0 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	24 MG	EVERY WEEK	116	119
METHOTREXATE	2.5 MG	EVERY WEEK	116	122

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	RHEUMATOID ARTHRITIS FLARE
Preferred term	関節リウマチ
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 116 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	SPONTANEOUS EVENT. NO SPECIFIC CAUSE CAN BE IDENTIFIED.
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート（以下「MTX」）群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。MTX（20[redacted] 年～），sulfasalazine（1 年間）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は関節リウマチ再燃を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 116 日目（最終投与後 1 日目），被験者は関節リウマチを再燃し，3 日後に入院した。主な徴候及び症状は，大多数の関節に対する触診時の腫脹及び圧痛であった。手足の X 線検査の結果，関節リウマチの変化が認められた。臨床検査では，リウマチ因子は 95 KIU/L（基準範囲：0～< 14 KIU/L）であった。治療薬として，メチルプレドニゾロン，MTX，ヒドロキシクロロキン及び sulfasalazine が投与された。本事象のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は

投与 115 日目）。投与 124 日目，被験者は退院した。最終診察時点で，本事象は未消失であった。

治験責任医師及び治験依頼者は，関節リウマチ再燃は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，既存の関節リウマチの再燃を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
気管支炎	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 30 MG QD	7[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	19[redacted]
HYPOTHYROIDISM	19[redacted]
NEPHROLITHIASIS	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
TUBERCULOSIS: LATENS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
HOUSE DUST ALLERGY	19[redacted]
HYPERURICAEMIA	20[redacted]
POSTMENOPAUSAL	19[redacted]
TONSILLECTOMY	19[redacted]
METABOLIC: THYROID SURGERY	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98

ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
LEVOTHYROXINE	25 UG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
LEVOCETIRIZINE	5 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
METOPROLOL	50 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ALLOPURINOL	300 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MELOXICAM	15 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PANTOPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	2 MG	QD	-239	ONGOING
PARACETAMOL	500 MG	PRN	-50	ONGOING
RAMIPRIL	10 MG	QD	141	ONGOING
SPEKTRAMOX	1000 MG	BID	328	335
AMBROXOL	30 MG	TID	328	337

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	BRONCHITIS
Preferred term	気管支炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 328
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	338
Duration of AE	11 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	BRONCHITIS
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート（以下「MTX」）群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。非喫煙者であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），高血圧，家塵アレルギー及び潜伏結核であった。MTX（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は気管支炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 328 日目，被験者は咳嗽及び発熱を発現し，入院した。胸部コンピュータ断層撮影検査により気管支炎と確定診断された。治療薬として，アンブロキソール及び spektramox が投与された。併用薬は，メロキシカム，メチルプレドニゾロン，メトプロロール，レボセチリジン及び ramipril であった。投与 328 日目，本事象のため治験薬の投与は中断され，投与 340 日目に再開された。投与 338 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，気管支炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Neutrophil Count (Reference Range: 1.96 - 7.23 GI/L)	Absolute Lymphocyte Count (Reference Range: 0.80 - 3.00 GI/L)
–26 (Baseline labs not done)	5.04	1.48
338	4.69	1.54

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
肩回旋筋腱板症候群	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	6[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: HYPERCHOLESTERINEMIA	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BRONCHITIS CHRONIC	20[redacted]
PULMONARY: LEFT SIDED EMPYEMA SURGERY.	[redacted]19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
OLODATEROL HYDROCHLORIDE W/TIOTROPI	2,5 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SALBUTAMOL	100 UG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	3 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	1.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PRETERAX ARGININE	12.5 MG	QD	-239	ONGOING
ATORVASTATIN	10 MG	QD	357	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	IMPINGEMENT SY LEFT SHOULDER
Preferred term	肩回旋筋腱板症候群
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 418
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	429
Duration of AE	12 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	BAD MOVEMENT RELATED PAIN
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人男性であり，第 1 及び第 2 ピリオドにウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。非喫煙者であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。被験者は肩回旋筋腱板症候群を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 418 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は左肩インピンジメントを発現した。被験者は，左肩の動きが悪くなった後に疼痛を感じ，入院した。ニアインピンジメントテストの結果，左肩の外転角度は 30 度及び前屈角度は 40 度であった。治療薬として neodolpasse が投与され，理

学療法が行われた。併用薬はメチルプレドニゾロンであった。本事象のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 429 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，肩回旋筋腱板症候群は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，既存の関節リウマチに関連している可能性が高いこと及び追加のリスク因子として被験者の年齢を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
上腕骨骨折	X			
関節脱臼	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
CHOLELITHIASIS	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
OSTEOPOROSIS	
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CARPAL-TUNNEL SYNDROME	[redacted]20[redacted]
FRACTURE LEFT WRIST	[redacted]20[redacted]
HAEMOPHYLIA	[redacted]20[redacted]
HYPERURICAEMIA	20[redacted]
OBESITY	19[redacted]
VARICOSITAS (LOWER LIMB)	[redacted]20[redacted]
GASTROINTESTINAL: CHOLECYSTECTOMIA	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 107	107
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 108		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ALLOPURINOL	300.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BI PREDONIUM	4.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MELOXICAM	15 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5.0 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	100
CALCIUM	200.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	1000.0 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	DISLOCATED LEFT SHOULDER
Preferred term	関節脱臼
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 59
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	60
Duration of AE	2 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	PATIENT TRIPPED OVER A PIECE OF CONCRETE ON THE STREET.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	HILL SACKS LESION
Preferred term	上腕骨骨折

AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 99
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	126
Duration of AE	28 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	THE PATIENT TRIPPED OVER PIECE OF CONCRETE ON THE STREET. PIECE OF BONE WAS BROKEN FROM THE LEFT SHOULDER WHICH CAUSED THE RUPTURE OF THE LEFT SHOULDER LIGAMENT.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。BMI は 42（肥満と判断された）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），骨粗鬆症，左手首骨折，ヒル・サックス病変（有害事象）であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬であるメトトレキサート（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は関節脱臼及び上腕骨骨折を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 59 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は道でコンクリート片につまずき，左肩を脱臼した。同日入院し，左肩は問題なく整復された。治療薬として，ペチジン及びスルピリン水和物が投与された。関節脱臼のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 60 日目，被験者は退院し，関節脱臼は消失したと判断された。投与 66 日目，左肩の X 線検査の結果，軽度の亜脱臼及び骨片が認められた。投与 74 日目，コンピュータ断層撮影検査の結果，バンカート病変及びヒル・サックス病変が認められた。投与 99 日目，左肩の X 線検査の結果，上腕骨の軽度の亜脱臼及び鎖骨骨折の疑いが認められた。同日（投与 99 日目），被験者は入院し，投与 102 日目に Bristow 法による烏口突起移行術を受けた。投与 105 日目，左肩の X 線検査の結果，上腕骨頭の亜脱臼が認められた。投与 225 日目の左肩の X 線検査の結果は正常であった。治療薬として，ミダゾラム，フェンタニル，プロポフォール，atracurium が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬はメロキシカムであった。最終診察時点で理学療法及び電気療法を継続中であった。上腕骨骨折のため治験薬の投与は中断された（中断前の最終投与日は投与 102 日目）。投与 107 日目，治験薬の投与は再開され，再開後に上腕骨骨折の再発はなかった。投与 126 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 25 日目），上腕骨骨折は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，関節脱臼は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，外傷，肥満，及び力学的に転倒したことを挙げた。

治験責任医師及び治験依頼者は，上腕骨骨折は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，左肩の外傷（つまずいて転倒したことにより骨折し，骨片が靭帯を断裂させた）を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
上腕骨骨折	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 30 MG QD	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
MENOPAUSE	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, P10Y 0.1 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
BISOPROLOL	5 MG	QD	-359	ONGOING
RAMIPRIL	5 MG	QD	-359	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	2 MG	OTHER (EVERY OTHER DAY)	-240	ONGOING
LEVOTHYROXINE	75 UG	QD	-92	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	FRACTURE OF THE RIGHT HUMERUS
Preferred term	上腕骨骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 220
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	288
Duration of AE	69 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	PATIENT TRIPPED OVER A CARPET AT HOME AND BROKE HER RIGHT HUMERUS.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（19[redacted] 年～）であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は上腕骨骨折を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 220 日目，被験者は自宅でカーペットにつまずいて外傷を受け，それにより右上腕骨を骨折した。投与 223 日目，X 線検査により右上腕骨の骨折が確認された。右肩の疼痛及び可動域の制限の症状のため，投与 239 日目に再度 X 線検査が行われ，軽度の脱臼骨折が認められた。投与 244～245 日目，被験者は入院し，髄内釘固定による右上腕骨の安定化が行われた。治療薬

として，セファゾリン及びアルプラゾラムが投与された。関連する併用関節リウマチ薬は，メチルプレドニゾロンであった。投与 239～254 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 288 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，上腕骨骨折は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，被験者が自宅でカーペットにつまずいて受けた外傷に関連している可能性が高いことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
帯状疱疹				X
好中球減少症	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
EMPHYSEMA/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: HYPERCHOLESTERINAEMIA	20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
PERIPHERAL VASCULAR DISEASE-ARTERIAL: ATHEROSCLEROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHICKEN POX INFECTION	19[redacted]
MENOPAUSE	20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: TONSILLECTOMIA	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P30Y 0.5 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99	[redacted]20[redacted] / 420	322

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
LANSOPRAZOLE	30 MG	QD	Y: 20[redacted]	449
BUDESONIDE W/FORMOTEROL FUMARATE	9 UG	BID	Y: 20[redacted]	449
TIOTROPIUM	18 MG	QD	Y: 20[redacted]	449
CALCIUM	500 MG	BID	-337	449
COLECALCIFEROL	1000 IU	QD	-317	449
METHYLPREDNISOLONE	2 MG	QD	58	449
DICLOFENAC	75 MG	BID	373	374
ACICLOVIR	400 MG	OTHER (5 TIMES DAILY)	375	381
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	421	449
FOLIC ACID	3 MG	OTHER (TWICE EVERY WEEK)	422	449

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER INFECTION, RIGHT C2. ZONE. LOWER PART OF THE RIGHT C2 ZONE
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 375
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	401
Duration of AE	27 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	NEUTROPENIA
Preferred term	好中球減少症

AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 450 (30 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	METHOTREXATE THERAPY WAS STARTED
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。喫煙者（0.5 箱／日を 30 年間）であった。関連する病歴は，水痘及び関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。帯状疱疹の病歴又は帯状疱疹ワクチンの接種歴はなかった。被験者は帯状疱疹及び好中球減少症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 375 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は右側 C2 領域の単一の皮膚分節に帯状疱疹を発現した。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬としてアシクロビルが投与された。併用薬はメチルプレドニゾロンであった。投与 375～399 日目，帯状疱疹のため治験薬の投与は中断された。投与 401 日目，帯状疱疹は消失したと判断された。

治験責任医師は，帯状疱疹は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Clinical Course of Event 2:

投与 450 日目（最終投与後 31 日目），被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は好中球減少症を発現した。また，先行して非重篤な白血球減少症（消失）を発現していた。投与 437 日目，被験者は疲労を感じ始め，かかりつけ医を受診した。白血球数は 2.34 × 10^3/U（基準範囲：3.00～13.00 × 10^3/U），好中球は 51.2%（基準範囲は提供されなかった）であった。追加の臨床検査値を下表に示す。投与 451 日目，被験者は入院した。アフタ性口内炎，腹痛がみられたが，発熱又は咳嗽は認められなかった。赤血球沈降速度は 105 mm/h（基準範囲：3～20 mm/h）であった。被験者は，本試験組入れ前に胃食道逆流性疾患により飲食ができなかった。治療薬として，フィルグラスチム及び ringer lactate が投与された。併用薬の MTX は，投与 421 日目に開始され，投与 449 日目に好中球減少症のため中止された。投与 420 日目，好中球減少症の発現前に，治

験薬の投与は中止された。投与 458 日目，被験者は退院した。最終診察時点で，好中球減少症は未消失と判断された。

治験責任医師は，好中球減少症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，好中球減少症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，MTX の追加に関連している可能性が高いことを挙げた。更に，治験薬の最終投与日は好中球減少症発現の 1 ヵ月前であり，時間的な関連性は低いことを挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	WBC (Reference Range: 3.8 - 10.7 G/I)	Absolute Neutrophil Count (Reference Range: 0.80 - 3.00 GI/L)	Absolute Lymphocyte Count (Reference Range: 1.96 - 7.23 GI/L)
1	8.13	4.95	2.52
338	5.53	3.20	1.73
450	1.18	0.42	0.70
	WBC (Reference Range: 4.0 - 10.0 × 10^3/mm^3)	Absolute Neutrophil Count (Reference Range: 2.0 - 7.5 × 10^3/mm^3)	--
452	1.34	0.37	Not provided
454	8.34	6.72	Not provided
455	17.53	13.88	Not provided
458	4.4	1.19	Not provided

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
胸痛	X			
洞性頻脈	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	4[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
OSTEOARTHRITIS: OSTEOARTHROSIS GENERALIZED,INVOLVING HAND,BILATERAL	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
SICCA SYNDROME	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
MARVELON	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

FOLIC ACID	5.0 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	94
ULTRACET	37.5/325 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	CHEST PAIN (UNSPECIFIED), PALPITATIONS(SINUS TACHYCARDIA)
Preferred term	胸痛; 洞性頻脈
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 38
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	41
Duration of AE	4 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，4[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び乾燥症候群であった。メトトレキサートを含む既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は胸痛及び洞性頻脈を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 21 日目，被験者は先行して非重篤の食道炎（未消失）を発現した。投与 38 日目，被験者は心窩部痛，動悸感，胸部，首及び左肩の圧迫感を発現し，翌日入院した。入院時の血圧は 178/90 mmHg，脈拍数は 112/分及び体温は 36.8°C であった。心電図検査の結果は洞調律であり，虚血の徴候はみられなかった。血中トロポニン検査は陰性であった。治療薬は報告されなかった。併用薬は，acetylsalicylic acid，paracetamol 及びオメプラゾールであった。胸痛及び洞性頻脈のため，治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 41 日目，被験者は退院し，胸痛及び洞性頻脈は消失したと判断された。

治験責任医師は，胸痛及び洞性頻脈は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，胸痛及び洞性頻脈は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，胃食道逆流性疾患及び食道炎の病歴（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に有害事象として報告された），並びにヤヌスキナーゼ阻害と心臓性胸痛（狭心症）との関連が認められていないことを挙げた。更に，

被験者は後日，活動性の線維筋痛と診断され（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に有害事象として報告された），15 日前に既に発現していたが認識されていなかった可能性があった。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
鉄欠乏性貧血	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	4[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: ANEMIA IRON DEFICIENCY	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 102	102
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 103		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ETORICOXIB	60 MG	PRN	-174	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	QD	-174	ONGOING

METHOTREXATE	7.5 MG	EVERY WEEK	344	415

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	IRON DEFICIENCY ANEMIA-WORSENING
Preferred term	鉄欠乏性貧血
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 411
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	447
Duration of AE	37 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	MYOMA
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，4[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，鉄欠乏性貧血（20[redacted] 年～）であった。被験者は鉄欠乏性貧血を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 128 日目，被験者は貧血の悪化を発現し，投与 411 日目に重篤化した（重篤な有害事象発現時の年齢 4[redacted] 歳）。臨床検査値を下表に示す。被験者に症候はなく，胃内視鏡検査，結腸内視鏡検査及び腹部コンピュータ断層撮影検査はいずれも問題なかった。胃腸出血源は認められなかったが，大きな子宮平滑筋腫が確認され，投与 428 日目に切除された。治療薬として，saccharated iron oxide が投与された。投与 425 日目，本事象のため治験薬の投与は中断され，投与 434 日目に再開された。投与 447 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，鉄欠乏性貧血は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，既存の鉄欠乏性貧血の悪化に関連している可能性が高いこと及び追加のリスク因子として被験者の年齢及び性別を挙げた。

Relevant Laboratory Values:

Day	Hemoglobin (ref range: 11.6 - 16.4 g/dL)
–28	12.8
1	12.3
18	13
32	11.6
61	11.8
103	11.3
159	10.7
187	11
257	10.8
344	9.7
421	8.5
433	8
447	9.3 (ref range: 12.5 - 16 g/dL)

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
下肢骨折	X			
外傷性気胸	X			
肋骨骨折	X			
交通事故	X			
脛骨骨折	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DEPRESSION: NOT APPLICABLE	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: HYPERCHOLESTEROLEMIA	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
FIBROMIALGIA	20[redacted]
G6PD DEFICIENCY	[redacted]19[redacted]
POST MENOPAUSAL	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P30Y 1 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 97	97
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 98		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ALFACALCIDOL	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SIMVASTATIN	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DULOXETINE	60 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CYANOCOBALAMIN	1000 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MIRTAZAPINE	30 MG	QD	-108	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	QD	85	ONGOING
METAMIZOLE	500 MG	BID	184	ONGOING
DICLOFENAC	75 MG	OTHER (BID PRN)	184	189
ENOXAPARIN	40 MG	QD	184	189
IPRATROPIUM	0.125 MG	TID	184	189
OXYCOCET	5 MG	OTHER (TID PRN)	184	189
TARGIN	10/5 MG	BID	184	189

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	TRAUMATIC KNEE FRACTURE
Preferred term	下肢骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 184
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	189
Duration of AE	6 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	MOTORCYCLE ACCIDENT
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	TRAUMATIC CLOSED FRACTURE OF 3 RIBS
Preferred term	肋骨骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 184

Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	189
Duration of AE	6 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	MOTORCYCLE ACCIDENT
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #3: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	PNEUMOTHORAX DUE TO MOTORCYCLE ACCIDENT
Preferred term	外傷性気胸; 交通事故
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 184
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	189
Duration of AE	6 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	MOTORCYCLE ACCIDENT
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #4: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	TRAUMATIC CLOSED TIBIAL FRACTURE
Preferred term	脛骨骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 184
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	189
Duration of AE	6 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY

Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	MOTORCYCLE ACCIDENT
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。喫煙者（1 箱／日を 30 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は下肢骨折，肋骨骨折，脛骨骨折，並びに外傷性気胸及び交通事故を発現した。

Clinical Course of Events 1, 2, 3, and 4:

投与 184 日目，被験者はオートバイ事故にあい，投与 189 日目まで入院した。入院時の X 線検査で左脛骨の閉鎖性骨折，膝のコンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査で左膝の骨折が認められ，胸部 CT 検査で左肺の挫傷を伴う小さな気胸，小葉中心性肺気腫及び 3 本の左肋骨骨折が確認された。治療薬として，エノキサパリン，targin，metamizole，ジクロフェナク，ブデソニド，イプラトロピウム及び oxycet が投与された。下肢骨折，肋骨骨折，脛骨骨折，並びに外傷性気胸及び交通事故のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 189 日目，すべての事象（下肢骨折，肋骨骨折，脛骨骨折，並びに外傷性気胸及び交通事故）は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，下肢骨折，肋骨骨折，脛骨骨折，並びに外傷性気胸及び交通事故は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，オートバイ事故による外傷に関連している可能性が高いことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
耳痛	X			
脂肪肝				X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERLIPIDEMIA: HYPERTRIGLYCERIDEMIA	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
G6PD	[redacted]19[redacted]
LATENT TB	[redacted]20[redacted]
MENOPAUSA	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: SPONDYLOLISTHESIS	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99	[redacted]20[redacted] / 504	406

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
IBUPROFEN	200 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALCITE D	600 MG	TID	-237	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	QID	-237	ONGOING
AMOXICILLIN	500 MG	TID	316	326
CIPROFLOXACIN	750 MG	BID	354	358
PREGABALIN	75 MG	QD	354	358

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	FATTY LIVER
Preferred term	脂肪肝
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 264
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	OTALGIA LT
Preferred term	耳痛
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 354
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY

Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。非喫煙者及び非飲酒者であった。病歴は，潜伏結核及び高脂血症であった。ステロイド及びメトトレキサート（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は脂肪肝及び耳痛を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 264 日目，被験者は無症候性の脂肪肝を発現した。また，被験者は投与 143 日目からアラニンアミノトランスフェラーゼ増加を合併していた。関連する臨床検査値を下表に示す。脂肪肝に対する治療薬は報告されなかった。併用薬は，イソニアジドであった。脂肪肝のため治験薬の投与が中断されることはなかった。最終診察時点で，脂肪肝は未消失と判断された。

治験責任医師は，脂肪肝は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Alanine Aminotransferase Reference Range: 6 - 34 U/L	Aspartate Aminotransferase Reference Range: 9 - 34 U/L
1	17	24
253	48	33
337	40	29
424	38	32

Clinical Course of Event 2:

投与 354 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は左耳痛を発現し，入院した。治療薬として，シプロフロキサシン，プレガバリン及び etoricoxib が投与された。投与 358～366 日目，耳痛のため治験薬の投与は中断された。投与 358 日目，被験者は退院した。最終診察時点で，耳痛は未消失と判断された。

治験責任医師は，耳痛は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，耳痛は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，ヤヌスキナーゼ阻害と耳痛との関連を説明できる妥当な機序は存在しないことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
心房細動	X			
変形性関節症	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	7[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERLIPIDEMIA: HYPERCHOLESTEROLEMIA	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ATRIAL FIBRILLATION	20[redacted]
DYSPEPSIA	20[redacted]
POST MENOPAUSAL	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
SIMVASTATIN	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	32
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
IBUPROFEN	200 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
VALSARTAN	80 MG	QD	-28	ONGOING
APIXABAN	5 MG	BID	32	ONGOING
BISOPROLOL	2.5 MG	BID	32	ONGOING
AMOXICILLIN	500 MG	TID	132	138

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ATRIAL FIBRILATION CONVERTED TO SINUS
Preferred term	心房細動
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 32
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	34
Duration of AE	3 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	ATRIAL FIBRILATION ON 20[redacted]
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	WORSENING OF OSTEOARTHRITIS
Preferred term	変形性関節症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 156
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	554
Duration of AE	399 DAYS
Severity	MILD

Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	KNEE REPLACMENT SURGERY
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），変形性関節症（20[redacted] 年～），高血圧（20[redacted] 年～），高脂血症（20[redacted] 年～）及び心房細動（20[redacted] 年～）であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は心房細動及び変形性関節症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 32 日目，被験者は胸部不快感を訴え，救急治療室を受診し，翌日入院した。アミオダロンの投与により問題なく正常な洞調律に復した。治療薬として，アピキサバン，bisprolol 及びエノキサパリンが投与された。併用薬は，バルサルタン，シンバスタチン及び acetylsalicylic acid であった。投与 34 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。本事象のため，治験薬の投与が中断されることはなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は，心房細動は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，心房細動（20[redacted] 年），高血圧及び高脂血症の病歴を有する被験者（7[redacted] 歳女性）の基礎心疾患を挙げた。

Clinical Course of Event 2:

投与 156 日目，被験者は変形性関節症の増悪発を現した。投与 524 日目，翌日に予定された人工膝関節置換術のため被験者は入院した。投与 532 日目，被験者は退院した。治療薬として diprospan が投与された。投与 520 日目，変形性関節症のため治験薬の投与は中断され，投与 554 日目に投与が再開された。投与 554 日目，変形性関節症は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，変形性関節症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，既存の変形性関節症及び被験者の年齢（高齢）に関連している可能性が高いことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
人工流産	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 15 MG QD	3[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: IMPROVED SINCE [redacted]20[redacted]	20[redacted]
DIABETES MELLITUS	[redacted]20[redacted]
OBESITY	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
GASTROINTESTINAL: LAPAROSCOPIC GASTROENTEROSTOMY MINI GASTRIC BYPASS	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 74	74

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
IBUPROFEN	400 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING

PARACETAMOL	500 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	QID	-336	ONGOING
INSULIN DETEMIR	30 OTHER	QD	-176	ONGOING
ATORVASTATIN	20 MG	QD	15	ONGOING
BEZAFIBRATE	400 MG	QD	15	ONGOING
INSULIN ASPART	8 OTHER	QID	15	ONGOING
MISOPROSTOL	800 UG	OTHER (ONCE)	99	99

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ELECTIVE ABORTION
Preferred term	人工流産
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 99 (25 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	99 (25 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	1 DAY
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	ELECTIVE
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，3[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート（以下「MTX」）群にランダム化された。既知のリスク因子はなかった。被験者は人工流産を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 99 日目（最終投与後 25 日目），被験者は人工流産を発現した。被験者は，避妊薬を服用していなかったこと，最終月経日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であったこと，自宅での妊娠検査の結果が陽性であったことを医師に報告した。診断用のヒト絨毛性ゴナドトロピンは 3089.0 mIU/mL 及び陽性（閉経前の基準範囲：陰性又は< 5.0 mIU/mL，ボーダーライン 5.0～24.9 mIU/mL，陽性又は≥ 25.0 mIU/mL）であり，妊娠が確認された。治療薬としてミソプロストールが投与された。本事象のため MTX の投与は中止された（最終投与日は投与 74 日目）。投与 99 日目（最終投与後 25 日目），本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，人工流産は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，被験者が妊娠中絶を選択したことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
肺炎	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: HEARTBURN	[redacted]20[redacted]
OBESITY: OVERWEIGH	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
HALLUX VALGUS	20[redacted]
METABOLIC: GASTRIC BYPASS	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
LANSOPRAZOLE	30 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5.0 MG	QD	-102	372
CEFTRIAXONE	1 G	QD	370	372
AZITHROMYCIN	500 MG	QD	370	373

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	PNEUMONIA
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 370
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	375
Duration of AE	6 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	RECCURENT MICROASPIRATION DUE TO BARIATRIC SURGERY IN THE PAST
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び肥満（BMI は 32）であった。メトトレキサート（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は肺炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 370 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は発熱及び咳嗽を 3 日間発現し，入院した。胸部 X 線検査により肺炎と確定診断された。臨床検査値を下表に示す。治療薬として，セフトリアキソン，アジスロマイシン及びオーグメンチン配合錠が投与された。併用薬は，prednisone であった。投与 370 日目，本事象のため治験薬の投与は中断され，投与 372 日目に再開された。投与 372 日目，被験者は退院した。投与 375 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，肺炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Labs

Treatment Day	Absolute lymphocyte count (ref. range: 0.8 - 3.0 GI/L)	Absolute neutrophil count (ref. range: 1.96 - 7.23 GI/L)
–13	1.42	6.74
1	1.48	8.23
337	1.31	6.13
421	0.79	11.98

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
腰部脊柱管狭窄症	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 30 MG QD	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
OSTEOARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
PARKINSON'S DISEASE	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ANGIOMA IN THE LIVER	[redacted]20[redacted]
LATENT TB	[redacted]20[redacted]
MENOPAUSE	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: CURETTAGE OF THE CERVICAL CANAL AND THE UTERINE CAVITY	[redacted]20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: OPERATION OF THE HERNIA	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: REMOVAL OF BENIGN LESIONS IN THE RIGHT BREAST	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P27Y 0.25 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 97	97
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 98		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
MADOPAR	100/25 MG	OTHER (4 TIMES PER DAY)	Y: 20[redacted]	ONGOING
KETOPROFEN	100 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	6 MG	QD	-38	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	SPINAL CANAL STENOSIS L3-L4
Preferred term	腰部脊柱管狭窄症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 355
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	365
Duration of AE	11 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	WORSENING OSTEOARTHRITIS(EXACERBATION OF L-S SPINAL DEGENERATION)
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。喫煙者（0.25 箱／日を 27 年間）であった。関連する病歴は，変形性関節症及び関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。被験者は腰部脊柱管狭窄症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 355 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は脊柱管狭窄症を発現し，入院した。また，被験者は腰椎から仙椎の脊髄変性の増悪を伴う非重篤な変形性関節症の悪化（消失）を発現していた。坐骨神経痛の悪化が認められた。胸部 X 線検査で頚椎の側弯症が認められた。腰椎から

仙椎及び側棘の X 線検査で高度な右側弯症，脊椎症を伴わない第 3～第 4 腰椎の安定化，及び第 4～第 5 腰椎の右側内腔狭窄が認められた。投与 357 日目，第 3～第 4 腰椎の脊柱管の除圧及び第 4～第 5 腰椎の右脊柱管の除圧が行われた。併用薬は，メチルプレドニゾロン及びケトプロフェンであった。その他の治療薬は投与されなかった。投与 348～371 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 365 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，腰部脊柱管狭窄症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，既存の変形性関節症に関連している可能性が高いこと，及び既存の関節リウマチが追加のリスク因子であることを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
肝嚢胞				X
関節リウマチ	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	6[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	20[redacted]
OSTEOPOROSIS: SUSPICION OF OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
SUSPICION OF BORELIOSIS	20[redacted]
VARICOSE VEINS	20[redacted]
GASTROINTESTINAL: RIGHT-SIDED HERNIA SURGERY	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 47	47

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
LEVOTHYROXINE	12.5 UG	OTHER (EVERY OTHER DAY)	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVOTHYROXINE	25 UG	OTHER (EVERY OTHER DAY)	Y: 20[redacted]	ONGOING
CO-DIOVAN	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	80
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	-217	80
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	QD	-127	80
ERGOCALCIFEROL	2000 IU	QD	-84	80
AMLODIPINE	5 MG	QD	50	ONGOING
COLECALCIFEROL	2000 IU	QD	50	ONGOING
FOLIC ACID	15 MG	EVERY WEEK	50	ONGOING
METHOTREXATE	25 MG	EVERY WEEK	50	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	12 MG	QD	50	ONGOING
POTASSIUM	391 MG	QD	50	ONGOING
RAMIPRIL	5 MG	QD	50	ONGOING
ULTRACET	1 OTHER	PRN	50	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	EXACERBATION OF RHEUMATOID ARTHRITIS
Preferred term	関節リウマチ
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 54 (7 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	LACK OF EFICACY OF IMP/PLACEBO?
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	CYST OF THE RIGHT LOBE OF THE LIVER
Preferred term	肝嚢胞
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 58 (11 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人男性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は肝嚢胞及び関節リウマチの悪化を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 54 日目（最終投与後 7 日目），被験者は関節リウマチが悪化し，入院した。治療薬として，MTX，メチルプレドニゾロン及び ultracet が投与された。治験薬の投与は関節リウマチの発現前に中止された（最終投与日は投与 47 日目）。投与 65 日目（最終投与後 18 日目），被験者は退院した。最終診察時点で，関節リウマチは未消失と判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，関節リウマチの悪化は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，既存の関節リウマチとより関連がある可能性及びヤヌスキナーゼ阻害と関節リウマチの悪化に関連が認められていないことを挙げた。

Clinical Course of Event 2:

投与 58 日目（最終投与後 11 日目），腹部超音波検査で右肝葉に 10 mm の嚢胞が認められた。その他の情報は提供されなかった。最終診察時点で，肝嚢胞は未消失と判断された。

治験責任医師は，肝嚢胞は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
バルトリン腺膿瘍	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	3[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
GENITOURINARY: CESAREAN SECTION.	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: CESAREAN SECTION.	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	5.0 MG	EVERY WEEK	-308	93
ATROPINE	UN. MG	OTHER (UN.)	106	106

FENTANYL	UN. UG	OTHER (UN)	106	106
MIDAZOLAM	UN MG	OTHER (UN)	106	106
PROPOFOL	UN MG/KG	OTHER (UN)	106	106
CEFAZOLIN	1.0 G	OTHER (UNK)	106	108
DOXYCYCLINE	100.0 MG	OTHER (UNK)	106	108
GENERAL NUTRIENTS	500 ML	OTHER (UNK.)	106	108
SODIUM CHLORIDE	100 ML		106	108
CEFAZOLIN	1.0 G	OTHER (UNK)	453	455
DOXYCYCLINE	100.0 MG	OTHER (UNK)	453	455

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	BARTHOLIN　LEFT GLAND ABSCESS.
Preferred term	バルトリン腺膿瘍
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 106
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	108
Duration of AE	3 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	BACTERIAL INFECTION.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	BARTHOLIN LEFT GLAND ABSCESS.
Preferred term	バルトリン腺膿瘍
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 453
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	455
Duration of AE	3 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY

Other Cause of Event	BACTERIAL INFECTION.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，3[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，帝王切開であった。被験者は潜伏結核及びバルトリン腺膿瘍（2 回）を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 106 日目，被験者（発現時の年齢 3[redacted] 歳）はバルトリン腺膿瘍（1 回目）のため，入院した。同日に膿瘍の切開が行われた。治療薬として，ドキシサイクリン及びセファゾリンが投与された。関連する臨床検査値を下表に示す。投与 108 日目，被験者は退院し，バルトリン腺膿瘍（1 回目）は消失したと判断された。バルトリン腺膿瘍（1 回目）のため，治験薬の投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 105 日目），投与 120 日目に再開された。再開後に再発は認められなかった。

治験責任医師は，バルトリン腺膿瘍（1 回目）は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，バルトリン腺膿瘍（1 回目）は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Clinical Course of Event 2:

投与 453 日目，被験者（発現時の年齢 3[redacted] 歳）は左バルトリン腺膿瘍（2 回目）を発現し，膿瘍の切開術及び造袋術のため，入院した。肛径部の疼痛及び不快感が認められた。C-反応性蛋白は 11.2 mg/L（基準範囲：0.0～5.0 mg/L）であった。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬としてドキシサイクリンが投与された。投与 455 日目，被験者は退院し，バルトリン腺膿瘍（2 回目）は消失したと判断された。バルトリン腺膿瘍（2 回目）のため，治験薬の投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 453 日目），投与 461 日目に再開された。再開後に再発は認められなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は，バルトリン腺膿瘍（2 回目）は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，バルトリン腺膿瘍は女性ではよくみられることを挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count (Reference Range: 0.91 - 4.28 GI/L)	Absolute Neutrophil Count (Reference Range: 1.96 - 7.23 GI/L)
1	1.51	5.78
99	1.65	5.80
155	1.81	5.65
423	1.73	6.49
507	1.55	5.12
590	1.27	8.24
674	0.99	3.26

Clinical Course of Event 3:

投与 682 日目，被験者（発現時の年齢 3[redacted] 歳）は結核菌検査陽性発現した。胸部 X 線検査で問題は認められず，活動性結核の徴候はなかった。過去の結核検査及び胸部 X 線検査は正常であった。本事象発現時又は試験期間中，被験者に新規の結核リスク因子はなかった。投与 711 日目，イソニアジドの投与を開始した。本事象のため治験薬の投与が中断されることはなかった。最終診察時点で，本事象は未消失と判断された。

治験責任医師は，潜伏結核は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
心房細動	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
PERIPHERAL VASCULAR DISEASE-VENOUS: VARICOSE VEINS OF THE LOWER LIMBS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHOLECYSTOLITHIASIS	[redacted]20[redacted]
DEGENERATIVE DISEASE OF JOINTS AND SPINE	[redacted]20[redacted]
NODULAR GOITER INDIFFERENT	[redacted]20[redacted]
POST MENOPAUSAL STATUS	[redacted]20[redacted]
SCOLIOSIS OF SECTION TH	[redacted]20[redacted]
GASTROINTESTINAL: LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 100	100
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 101		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	2 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	102	ONGOING
AMLODIPINE	5 MG	QD	417	ONGOING
METOPROLOL	47.5 MG	QD	417	ONGOING
RAMIPRIL	5 MG	QD	417	ONGOING
RIVAROXABAN	20 MG	QD	417	ONGOING
ROSUVASTATIN	20 MG	QD	417	ONGOING
OTHER RESPIRATORY SYSTEM PRODUCTS	UNKNOWN OTHER	OTHER (ONCE)	417	417

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION
Preferred term	心房細動
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 417
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	437
Duration of AE	21 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	STRONG STRESS IS CAUSE OF EVENT.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。飲酒者であった。関連する病歴は，肥満（BMI は 32.0），関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。被験者は心房細動を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 417 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は胸痛を伴わない動悸を発現し，発作性心房細動のため，入院した。心電図検査で心房細動が認められ，心室応答は 150 拍/分であった。心エコー検査でわずかな左心房の拡大，並びにわずかな僧帽弁不全及び三尖弁閉鎖不全症が認められた。駆出率は 60%であった。胸部 X 線検査に問題はなかった。治療薬として，リバーロキサバン，メトプロロール及びその他の呼吸器系薬剤が投与された。電気的除細動は行われなかった。併用薬は prednisone であった。本事象のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 420 日目，被験者は退院した。投与 437 日目，本事象は消失したと判断された。被験者は，他の事象として高血圧及び高コレステロール血症を併発していた。

治験責任医師及び治験依頼者は，心房細動は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，被験者の年齢，肥満及び強いストレスを含むリスク因子を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
医療機器のゆるみ	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	4[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
EMPHYSEMA/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: RIGHT SIDED EMPHYSEMA	[redacted]20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: OSTEOARTHRITIS OF THE SPINE AND JOINTS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CERVIX EROSION	[redacted]20[redacted]
DYSCOPATHY L5/S1 WITH ACUTE PAIN SYNDROME L/S	[redacted]20[redacted]
FRACTURE OF TENTH RIBS ON RIGHT SIDE	[redacted]20[redacted]
HAIR LOSS AFTER METHOTREXATE	[redacted]20[redacted]
LEFT KNEE JOINT ARTHROSIS	[redacted]20[redacted]
POST-DRUG DYSPEPSIA	[redacted]20[redacted]
RIGHT KNEE JOINT ARTHROSIS	[redacted]20[redacted]
TOOTH DECAY	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT KNEE ARTHROPLASTY	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT KNEE ARTHROPLASTY	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 99	99
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 100		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
PANTOPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
INTRAUTERINE CONTRACEPTIVE DEVICE	OTHER	OTHER (NOT APPLICABLE)	Y: 20[redacted]	ONGOING
DICLOFENAC	100 MG	QD	-186	ONGOING
METHOTREXATE	10 MG	EVERY WEEK	101	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	PROSTHESIS LOOSENING OF THE RIGHT KNEE JOINT
Preferred term	医療機器のゆるみ
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 101
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	168
Duration of AE	68 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	MECHANICAL WEAR PROSTHESIS
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，4[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，両膝の関節症及び関節形成，並びに関節リウマチ（20[redacted] 年）であった。被験者は医療機器のゆるみを発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 101 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は過度なトレーニングによる疲労及び側方への膝の歪みによる右膝の人工関節のゆるみが認められた。投与 154 日目，被験者は入院した。4 日後，セメント固定による右膝の人工関節再建を行い，問題なく完了した。投与 168 日目，本事象は消失したと判断された。投与 153～168 日目，本事象のため治験薬の投与が中断された。治療薬の記録はなかった。投与 168 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，医療機器のゆるみは治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，既存の人工関節及びその自然摩耗を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
喘息	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 30 MG QD	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ASTHMA: BRONCHIAL ASTHMA	[redacted]19[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ACUTE APPENDICTIS	[redacted]19[redacted]
POST MENOPAUSAL	[redacted]20[redacted]
POST-DRUG DYSPEPSIA	[redacted]20[redacted]
GASTROINTESTINAL: APPENDECTOMY	[redacted]19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 95	95
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 96		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FORMOTEROL	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVOTHYROXINE	25 UG	EVERY WEEK	-230	ONGOING
LEVOTHYROXINE	50 UG	OTHER (SIX DAYS PER WEEK)	-230	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	-230	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	2 MG	QD	-138	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	102	ONGOING
AUGMENTIN	1 G	BID	119	125
BUDESONIDE	OTHER	OTHER (UNKNOWN)	126	135
CEFUROXIME	OTHER	OTHER (UNKNOWN)	126	135
CLEMASTINE	OTHER	OTHER (UNKNOWN)	126	135
FORMOTEROL	OTHER	OTHER (UNKNOWN)	126	135
HYDROCORTISONE	UNKNOWN OTHER	OTHER (UNKNOWN)	126	135
IPRATROPIUM	OTHER	OTHER (UNKNOWN)	126	135
KETOPROFEN	OTHER	OTHER (UNKNOWN)	126	135
LACTULOSE	OTHER	OTHER (UNKNOWN)	126	135
LEVOFLOXACIN	OTHER	OTHER (UNKNOWN)	126	135
NATURES WAY PRIMADOPHILUS ORIGINAL	OTHER	OTHER (UNKNOWN)	126	135
OTHER RESPIRATORY SYSTEM PRODUCTS	OTHER	OTHER (UNKNOWN)	126	135
POTASSIUM	OTHER	OTHER (UNKNOWN)	126	135
THEOPHYLLINE	OTHER	OTHER (UNKNOWN)	126	135
THIOCODIN	OTHER	OTHER (UNKNOWN)	126	135

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	EXACERBATION OF BRONCHIAL ASTHMA
Preferred term	喘息
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 126
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	135
Duration of AE	10 DAYS
Severity	SEVERE

Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	VIRUS INFECTION
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート（以下「MTX」）群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。非喫煙者であった。関連する病歴は，気管支喘息であった。被験者は喘息を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 126 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は気管支喘息が悪化し，同日に入院した。被験者は先行して上気道感染（消失）を発現していた。胸部 X 線検査で右の脊柱湾曲異常が認められた。腹部超音波検査に問題はなかった。治療薬として抗生物質，気管支拡張薬，非ステロイド系抗炎症薬，ステロイド及び抗ヒスタミン薬が投与された。併用薬はホルモテロール，メチルプレドニゾロン及び MTX であった。投与 135 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。本事象のため治験薬の投与が中断されることはなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は，喘息は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，被験者は 6[redacted] 歳の喘息患者で，2 週間にわたり慢性的に上気道の炎症（ウイルス性と考えられる）が続いたことにより喘息が悪化したことを挙げた。胸部 X 線検査では肺炎の所見は認められなかった。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
大腸炎	X			
腸憩室	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 15 MG QD	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERLIPIDEMIA	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ARTHROSCOPIC SYNOVECTOMY RIGHT KNEE	[redacted]20[redacted]
ARTHROSIS RIGHT KNEE	[redacted]20[redacted]
BAKER'S CYST ON THE RIGHT SIDE	[redacted]20[redacted]
DEGENERATIVE SPINE DISEASE	[redacted]20[redacted]
DISCOPATHY L4/L5	[redacted]20[redacted]
DISCOPATHY LS/S1	[redacted]20[redacted]
DRUG-INDUCED HAIR LOSS	20[redacted]
INSTABILITY OF THE RIGHT KNEE PATELLA	[redacted]20[redacted]
OSTEOPENIA	[redacted]20[redacted]
POST DRUG DYSPEPSIA	20[redacted]
POST MENOPAUSAL STATUS	[redacted]20[redacted]
POST-TRAUMATIC ARTHRALGIA OF RIGHT KNEE	[redacted]20[redacted]
RIGHT KNEE INJURY	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: ARTHROPLASTY OF RIGHT KNEE PATELLA	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: ARTHROPLASTY RIGHT JOINT KNEE	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: ARTHROSCOPY SURGERY RIGHT KNEE	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (BEFORE, P21Y 1 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
NIMESULIDE	100 MG	QD	-51	ONGOING
DICLOFENAC	100 MG	QD	-34	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	99	ONGOING
CIPROFLOXACIN	500 MG	BID	583	584

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ACUTE INFLAMMATION OF THE COLON
Preferred term	大腸炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 583
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	589
Duration of AE	7 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	RESULTS OF BACTERIAL INFECTION AS A COMPLICATION DIVERTICULOSIS

Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	DIVERTICULOSIS OF THE LARGE INTESTINE
Preferred term	腸憩室
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 583
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	HOSPITALIZATION DUE TO EXTENDED DIAGNOSTICS GASTROINTESTINAL TRACT
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。BMI は 28.5（過体重と判断された），元喫煙者（1 箱／日を 21 年間，20[redacted] 年に禁煙），飲酒者（2 杯／日）であった。被験者は大腸炎及び腸憩室を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 583 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は左側の腹痛を発現し，2 日後に入院した。腹部超音波検査で大腸の急性炎症が認められた。治療薬として，シプロフロキサシン，paracetamol，クリンダマイシン，及びリファキシミンが投与された。投与 589 日目，被験者は退院した。投与 601 日目，被験者は結腸憩室症のため入院した。約 1 週間後，結腸内視鏡検査及び多相コンピュータ断層撮影検査のいずれでも S 状結腸憩室が認められ，胃内視鏡検査の結果はヘリコバクター・ピロリ陽性であった。治療薬として，リファキシミンが投与された。投与 607 日目，被験者は退院した。大腸炎及び腸憩室に関連する臨床検査値に問題は認められなかった。大腸炎及び腸憩室のため治験薬の投与が中止されることはなかった。投与 589 日目，大腸炎は消失したと判断された。最終来院時点で，腸憩室は未消失と判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，大腸炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，本事象の病因として，大腸炎の発現が治験薬の作用機序と一致しないことを挙げた。また，リスク因子として被験者の年齢を挙げた。

治験責任医師及び治験依頼者は，腸憩室は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，被験者の年齢及び過体重を含むリスク因子を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
心房細動	X	X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 15 MG QD	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DEPRESSION: DEPRESSION AND ANXIETY DISORDERS	20[redacted]
DIABETES MELLITUS	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	20[redacted]
KIDNEY DISORDER: KIDNEY CYST	20[redacted]
OBESITY	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ARTERIOSCLEROSIS	20[redacted]
DEGENERATIVE DISEASE (HANDS, FEET, KNEES)	20[redacted]
DEGENERATIVE DISEASE OF THE SPINE (CURVATURE OF THE SPINE AND DISCOPATHY OF THE SPINE)	20[redacted]
HYPERCHOLESTEROLAEMIA	20[redacted]
MENOPAUSE	20[redacted]
MYOPIA	20[redacted]
VARICOSE VEINS OF LOWER LIMBS	20[redacted]
METABOLIC: MULTINODULAR GOITER	[redacted]20[redacted]
WHOLE BODY: APPENDECTOMY	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 64	64

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
LEVOTHYROXINE	75 OTHER	OTHER (5 TIMES PER WEEK)	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVOTHYROXINE	88 OTHER	OTHER (2 TIMES PER WEEK)	Y: 20[redacted]	ONGOING
GLICLAZIDE	60 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MAGNESIUM PLUS	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	2000 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
INDAPAMIDE	1.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
NEBIVOLOL	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ROSUVASTATIN	5 MG	OTHER (3-4 TIMES PER WEEK)	Y: 20[redacted]	ONGOING
TORASEMIDE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
VALSARTAN	80 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
AZITHROMYCIN	500 MG	QD	56	58
DABIGATRAN	150 MG	BID	65	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	ATRIAL FIBRILLATION
Preferred term	心房細動
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 65 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	

Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート（以下「MTX」）群にランダム化された。BMI は 38.5（肥満）であった。病歴は，高血圧，甲状腺機能低下症，糖尿病，動脈硬化症及び高コレステロール血症であった。被験者は心房細動を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 65 日目（MTX の投与中止後 1 日目），心電図検査で心房細動が確認された。治療薬として，ダビガトランが投与された。本事象のため MTX の投与は中止された（最終投与日は投与 64 日目）。投与 106 日目，被験者は同意を撤回した。最終診察時点で，本事象は未消失と判断された。

治験責任医師は，心房細動は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，被験者が複数の心房細動のリスク因子（高齢，高血圧，甲状腺障害，糖尿病，肥満及び動脈硬化症のいずれも心房細動を生じさせやすい）を有していたことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
発熱	X	X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
CHOLELITHIASIS	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
GALLBLADDER POLYP	20[redacted]
HASHIMOTO DISEASE	20[redacted]
REMOVAL OF VARICOSE VEINS (RIGHT LEG)	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: APPENDECTOMY	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (BEFORE, P8Y 0.5 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 51	51

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ERGOCALCIFEROL	2000 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
INDAPAMIDE	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MAGNESIUM W/POTASSIUM	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
QUINAPRIL	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVOTHYROXINE	65 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	49
PARACETAMOL	1 OTHER	QD	35	38

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	FEVER OF UNKNOWN ORIGIN
Preferred term	発熱
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 35
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	54 (3 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	20 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は発熱を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 35 日目，被験者は原因不明の発熱を発現した。投与 45～49 日目，被験者は敗血症の疑いのため入院した。入院時の体温は 39°C であった。心電図，胸部 X 線画像，心エコー図及び白血球数はいずれも正常であった。治療薬として，paracetamol が投与された。投与 51 日目，本事

象のため治験薬の投与は中止された。投与 54 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 3 日目），本事象は消失したと判断された。

Relevant Inpatient Laboratory Values

Treatment Day	C-reactive Protein (Reference Range: 0 – 6 mg/L)	White Blood Cell Count (Reference Range: 4 – 10 × 10^3 u/L)
45	13.1	7.42

Relevant Outpatient Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count (Reference Range: 0.91 - 4.28 × 10^3 u/L)	Absolute Neutrophil Count (Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3 u/L)	White Blood Cell Count (Reference Range: 3.80 - 10.70 × 10^3 u/L)
29	1.91	2.20	4.38
58 (Post-Treatment Day 7)	1.48	4.53	6.57

治験責任医師は，原因不明の発熱は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，一過性の発熱であること並びに治験薬の免疫抑制による感染症の局所的徴候又は症状が認められていないこと，及び 4 日間以上の入院検査で感染症又は他の診断は認められていないことを挙げた。これまで，ウパダシチニブを含むヤヌスキナーゼ阻害と原因不明の発熱との関連は認められていない。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
変形性関節症	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	4[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
OSTEOARTHRITIS: LEFT HIP ARTHROSIS	[redacted]20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: RIGHT COXARTROSIS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]
TUBERCULOSIS: LATENT TB	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
MUSCULOSKELETAL: RIGHT HIP REPLACEMENT	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (ONGOING, P10Y 0.5 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
DICLOFENAC	150 MG	QD	-158	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	-158	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	-35	ONGOING
VITAMINS, OTHER COMBINATIONS	TWO OTHER	BID	115	ONGOING
PERINDOPRIL	5 MG	QD	183	ONGOING
ATORVASTATIN	20 MG	QD	338	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	WORSENING LEFT COXARTHROSIS
Preferred term	変形性関節症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 515
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	526
Duration of AE	12 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	SURGERY FOR LEFT COXARTHROSIS
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，4[redacted] 歳（登録時）の白人男性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。病歴は，左股関節症（20[redacted] 年），右人工股関節置換（20[redacted] 年），及び関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。被験者は変形性関節症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

被験者は先行して非重篤な左変形性股関節症を発現していたが，左変形性股関節症の悪化（重篤）の発現前日に消失していた。投与 515 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は左変形性股関節症の悪化を発現した。同日，被験者は stryker 製人工関節を用いた左股関節形成術のため入院した。投与 520 日目，左股関節形成術を行った。投与 510 日目，本事象のため治験薬の投

与が中断され，投与 539 日目に投与が再開された。治療薬として，nadroparin 及び etoricoxib が投与された。投与 526 日目，被験者は退院した。最終来院時点で，本事象は未消失と判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，変形性関節症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，本事象は既存の変形性関節症に関連している可能性が高いことを挙げた。また，リスク因子として関節リウマチを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
帯状疱疹	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHRONIC BRONCHITIS	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: UTERINE AMPUTATION	[redacted]20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: TONSILLECTOMY	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING

ACECLOFENAC	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
AZITHROMYCIN	500 MG	QD	305	308
ACICLOVIR	G	QD	305	315
ACICLOVIR	800 MG	QID	305	315
CARBAMAZEPINE	100 MG	BID	305	315
DICLOFENAC	75 MG	QD	305	315
KETOPROFEN	100 MG	QD	305	315
SPIRONOLACTONE	50 MG	QD	305	315

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER, V1 ON RIGHT SIDE
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 305
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	315
Duration of AE	11 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。メトトレキサート（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。帯状疱疹及び水痘の病歴，又は帯状疱疹ワクチンの接種歴はなかった。被験者は帯状疱疹を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 305 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は右側 V1 領域の単一の皮膚分節に帯状疱疹を発現し，入院した。頭皮及び顔面に小水疱性皮疹が認められた。既往歴及び身体検査から確定診断された。治療薬としてアシクロビル，ケトプロフェン，ジクロフェナク，カルバマゼピン，スピロノラクトン及びアジスロマイシンが投与された。投与 310～320 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 315 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，帯状疱疹は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count (Reference Range: 0.91 - 4.28 GI/L)	Absolute Neutrophil Count (Reference Range: 1.96 - 7.23 GI/L)
1	0.91	4.18
253	1.28	3.70
335	1.25	2.66

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
心筋梗塞	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ASTHMA	19[redacted]
CHOLECYSTITIS	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: DYSLIPIDEMIA	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	19[redacted]
OSTEOPOROSIS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHRONIC GASTRITIS	[redacted]20[redacted]
POST MENOPAUSAL	20[redacted]
GASTROINTESTINAL: APPENDECTOMY	[redacted]19[redacted]
GASTROINTESTINAL: DISSECTION OF ADHESIONS	[redacted]19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 19[redacted]	258
MELOXICAM	15 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
ROSUVASTATIN	20 MG	QD	-362	250
DILTIAZEM	90 MG	QD	-332	ONGOING
LOSARTAN	50 MG	QD	-332	250
ACETYLSALICYLIC ACID	100 MG	QD	250	ONGOING
ATORVASTATIN	40 MG	QD	250	ONGOING
CLOPIDOGREL	75 MG	QD	250	ONGOING
ENALAPRIL	5 MG	BID	250	254
ENOXAPARIN	40 MG	BID	250	254

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	MYOCARDIAL INFARCTION
Preferred term	心筋梗塞
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 250
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	254
Duration of AE	5 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	DYSLIPIDEMIA HYPERTENSIVE CRISIS
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（19[redacted] 年～），高血圧（19[redacted] 年～）及び脂質異常症（20[redacted] 年～）であった。被験者は心筋梗塞を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 250 日目，被験者は 1 時間以上持続する強い胸痛を自覚して救急車を呼び，入院した。心電図検査で洞調律が認められた。心エコー検査で左上行動脈の拡張及び左室機能低下が認められた。駆出率は 56%であった。冠動脈造影検査では，冠動脈に異常所見は認められなかった。被験者は急性非 Q 波前壁心筋梗塞及び左冠動脈左心室瘻孔と診断された。治療薬として，エノキサパリン，acetylsalicylic acid，クロピドグレル，アトルバスタチン，エナラプリル，ペリンドプリル，オメプラゾール及び ivabradine が投与された。併用薬はメチルプレドニゾロン，ジルチアゼム，メロキシカム，ロスバスタチン及びインダパミドであった。本事象のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 254 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，心筋梗塞は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，本事象は高血圧，高脂血症及び被験者の年齢に関連している可能性が高いことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
血中クレアチンホスホキナーゼ増加				X
リンパ球減少症				X
混合性難聴	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 15 MG QD	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERLIPIDEMIA: HYPERCHOLESTEROLEMIA	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION: LABILE ARTERIAL HYPERTENSION	20[redacted]
KIDNEY DISORDER: STAGE 2	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DIFFUSE CHANGES IN THE LIVER	[redacted]20[redacted]
DIFFUSE CHANGES IN ULTRASOUND IN THE PANCREAS	[redacted]20[redacted]
GASTRITIS	20[redacted]
HERPES LABIALIS	20[redacted]
MENOPAUSE	20[redacted]
OSTEOPENIA	[redacted]20[redacted]
PYELOECTASIA IN THE RIGHT KIDNEY	[redacted]20[redacted]
RUBELLA	19[redacted]
SCARLET FEVER	19[redacted]
WEIGHT LOSS 10 KG	[redacted]20[redacted]
GASTROINTESTINAL: APPENDECTOMY	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 97	97
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 98		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
CALCIUM CARBONATE	500.0 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	200.0 IU	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
ACECLOFENAC	100.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	16
FOLIC ACID	10.0 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	95
CAPTOPRIL	25 MG	QD	10	27
ACECLOFENAC	100.0 MG	BID	17	219
PERINDOPRIL	4.0 MG	QD	91	105
INDAPAMIDE	2.5 MG	QD	91	158
ACECLOFENAC	100.0 MG	QD	220	335
METHOTREXATE	7.5 MG	EVERY WEEK	221	228
FOLIC ACID	5.0 MG	EVERY WEEK	222	229
ACECLOFENAC	100.0 MG	BID	336	ONGOING
BETAHISTINE	16.0 MG	TID	344	372
METHYLETHYLPIRIDINOL	125 MG	TID	344	372
PREDNISOLONE	1 OTHER	PRN	344	390
PARACETAMOL	500.0 MG	TID	370	373
AZITHROMYCIN	500 MG	QD	372	374
AMBROXOL	30.0 MG	TID	372	385

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	LYMPHOPENIA
Preferred term	リンパ球減少症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 16
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	28

Duration of AE	13 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	LYMPHOPENIA
Preferred term	リンパ球減少症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 98
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	107
Duration of AE	10 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #3: EVENT OF INTEREST*

Event Description	INCREASED CREATINE PHOSPHOKINASE
Preferred term	血中クレアチンホスホキナーゼ増加
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 252
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	260
Duration of AE	9 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	

Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #4: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ACUTE MIXED CONDUCTIVE AND SENSORINEURAL HEARING LOSS RIGHT-SIDED
Preferred term	混合性難聴
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 400
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	427
Duration of AE	28 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	PROBABLY ACUTE TRACHEITIS IN [redacted] 20[redacted]
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート（以下「MTX」）群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び腎障害（第 2 期）であった。MTX（20[redacted] 年～）及びステロイド（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は血中クレアチンホスホキナーゼ増加，混合性難聴及びリンパ球減少症（2 回）を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 16 日目，被験者はリンパ球減少症（1 回目）を発現した。リンパ球減少症（1 回目）に対する治療薬又は医療介入の報告はなく，リンパ球減少症（1 回目）の発現中に感染の報告はなかった。リンパ球減少症（1 回目）のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 28 日目，リンパ球減少症（1 回目）は消失したと判断された。投与 98 日目，被験者はリンパ球減少症（2 回目）を再発した。9 日後の再検査でリンパ球数は基準範囲内に復した。関連する臨床検査値を下表に示す。治験薬の投与に変更はなかった。リンパ球減少症（2 回目）に対する治療薬又は医療介入の報告はなく，リンパ球減少症（2 回目）の再発中に感染の記録はなかった。投与 107 日目，リンパ球減少症（2 回目）は消失したと判断された。

治験責任医師は，リンパ球減少症（1 及び 2 回目）は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count (Reference Range: 0.91 - 4.28 GI/L)	Lymphocyte % (Reference Range: 15.4 - 48.5%)
1	1.58	29.4
16	0.65	18.4
28	1.24	25.4
56	0.97	23.4
98	0.52	17.0
107	1.91	34.1

Clinical Course of Event 3:

投与 252 日目，被験者は症状を伴わない血中クレアチンホスホキナーゼ増加を発現した。血中クレアチンホスホキナーゼ増加のため治験薬の投与が中断されることはなく，治療薬又は介入の報告はなかった。関連する臨床検査値を下表に示す。投与 260 日目，血中クレアチンホスホキナーゼ増加は消失したと判断された。

治験責任医師は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Treatment Day	CPK Reference Range: 26 - 192 U/L)
1	27
184	77
252	680
260	176

Clinical Course of Event 4:

投与 400 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は右耳に伝音及び感音，急性混合性難聴を発現した。被験者は先行して浮動性めまい及び急性気管炎（いずれも非重篤，消失）を発現していた。右耳の難聴及び耳鳴が認められた。耳鼻咽喉科の診察が行われ，被験者は入院した。白血球数は基準範囲内であり，好中球は 46.7%（基準範囲：50%～77%）であった。治療薬として，vinpocetine，ピラセタム，ピリドキシン及びチアミンが投与された。混合性難聴のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 427 日目，被験者は退院し，混合性難聴は消失したと判断された。

治験責任医師は，混合性難聴は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，混合性難聴は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，混合性難聴の発現が治験薬の作用機序と一致しないことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
狭心症	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 30 MG QD	7[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DIABETES MELLITUS: TYPE 2	[redacted]20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: HALLUX VALGUS	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: HIP, BILATERAL	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: KNEE, BILATERAL	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHRONIC GASTRITIS	[redacted]20[redacted]
LATENT TB	[redacted]20[redacted]
MENOPAUSE	20[redacted]
MYOMA UTERI	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
INDAPAMIDE	2.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BISOPROLOL	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	459
MELOXICAM	15 MG	QD	-213	453
OMEPRAZOLE	20 MG	BID	-178	ONGOING
PREDNISOLONE	10 MG	QD	-178	420
FOLIC ACID	7 MG	EVERY WEEK	3	ONGOING
AMLODIPINE	10 MG	QD	222	ONGOING
LOSARTAN	100 MG	QD	222	ONGOING
ATORVASTATIN	40 MG	QD	406	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	100 MG	QD	406	459

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	STABLE ANGINA PECTORIS
Preferred term	狭心症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 406
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	468
Duration of AE	63 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	CORONARY ATHEROSCLEROSIS
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。非喫煙者であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），肥満（BMI は 30.7），潜伏結核，高血圧及び心電図 T 波異常（ベースライン時）であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は狭心症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

被験者は冠動脈アテローム硬化症を併発していた。投与 406 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は安定狭心症を発現した。投与 460 日目，被験者は予定された冠動脈ステント留置術のため入院した。翌日，2 本の冠動脈ステントが留置された。心臓バイオマーカー検査及び心電図検査は行われなかった。冠動脈造影検査で冠動脈アテローム硬化症が認められた。治療薬として，メトプロロール，クロピドグレル，acetylsalicylic acid 及びアトルバスタチンが投与された。併用薬はインダパミド，ビソプロロール，ロサルタン及びアムロジピンであった。狭心症のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 468 日目，被験者は退院し，狭心症は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，狭心症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，本事象は被験者の年齢（高齢），既存の高血圧及び肥満に関連している可能性が高いことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
心突然死	X		X	X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 15 MG QD	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERLIPIDEMIA: HYPERCHOLESTEROLEMIA	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
MYOCARDIAL INFARCTION	[redacted]20[redacted]
OSTEOPOROSIS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
MENOPAUSE	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99	[redacted]20[redacted] / 179	81

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ACETYLSALICYLIC ACID	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	179
ATORVASTATIN	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	179
BISOPROLOL	2.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	179
ENALAPRIL	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	179
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	-301	179
PREDNISOLONE	10 MG	QD	-288	179
ALENDRONIC ACID	70 MG	EVERY WEEK	-225	179
LEKOVIT CA	2 OTHER	QD	-225	179
NIMESULIDE	200 MG	QD	-107	179
FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	2	179

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, DEATH, EVENT OF INTEREST*

Event Description	SUDDEN CARDIAC DEATH
Preferred term	心突然死
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 179
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	179
Duration of AE	1 DAY
Severity	LIFE THREATENING
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	PROBABLE FATAL CARDIAC ARRHYTHMIA
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート（以下「MTX」）群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。BMI は 25.9（過体重と判断された）であった。関連する病歴は，心筋梗塞（20[redacted] 年），高血圧（20[redacted] 年），高脂血症（20[redacted] 年）及び関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。MTX（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は心突然死を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 179 日目，被験者は就寝後に死亡しているのを家族に発見された。診断に関わる処置，臨床検査及び治療薬の投与に関する情報は得られなかった。剖検報告書及び死亡診断書は入手できなかった。併用薬はアトルバスタチン，エナラプリル，ビソプロロール，プレドニゾロン，nimesulide 及び alendronic acid であった。投与 179 日目，被験者が死亡したため，治験薬の投与は中止された。詳細情報は入手できなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は，心突然死は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，被験者（6[redacted] 歳女性）は虚血性心疾患（20[redacted] 年の心筋梗塞）の病歴があり，高血圧，高脂血症及び軽度の過体重（BMI が 25.9）のリスク因子を有していたことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
真菌性食道炎				X
帯状疱疹				X
腎結石症	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 15 MG QD	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
EMPHYSEMA/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	19[redacted]
NEPHROLITHIASIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHRONIC GASTRITIS	[redacted]20[redacted]
MENOPAUSE	20[redacted]
PNEUMOFIBROSIS	[redacted]20[redacted]
GASTROINTESTINAL: LAPAROSCOPIC CHOLECYCTECTOMY	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 99	99

ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 100	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
AMLODIPINE	5 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
LOSARTAN	100 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
NIMESULIDE	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	131
OMEPRAZOLE	20 MG	BID	Y: 20[redacted]	76
FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	2	101
ACICLOVIR	1 OTHER	PRN	34	39
OMEPRAZOLE	40 MG	QD	336	ONGOING
ACICLOVIR	500 MG	QID	547	553

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	FUNGAL ESOPHAGITIS
Preferred term	真菌性食道炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 58
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	105
Duration of AE	48 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	NEPHROLITHIASIS
Preferred term	腎結石症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 64
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	72

Duration of AE	9 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	HISTORY OF KIDNEY STONES
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #3: EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 547
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	553
Duration of AE	7 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート（以下「MTX」）群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，肺線維症（20[redacted] 年），関節リウマチ（20[redacted] 年～），高血圧及び腎結石症であった。水痘及び帯状疱疹の病歴，又は帯状疱疹ワクチンの接種歴はなかった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～），ステロイド（20[redacted] 年～）及び MTX（20[redacted] 年）の曝露歴があった。被験者は真菌性食道炎，腎結石症及び帯状疱疹を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 58 日目，被験者は上腹部不快感を発現し，内視鏡検査による可視化が行われ，真菌性食道炎と診断された。処置及び臨床検査の結果は提供されなかった。治療薬として，フルコナゾ

ールが投与された。併用薬はニメスリドであった。真菌性食道炎のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 105 日目，真菌性食道炎は消失したと判断された。

治験責任医師は，真菌性食道炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Clinical Course of Event 2:

投与 64 日目，被験者は断続的な下背部の疼痛を発現し，腎結石症と診断された。体外経皮的腎結石砕石術が行われた。治療薬は報告されなかった。併用薬はニメスリドであった。腎結石症のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 72 日目，腎結石症は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，腎結石症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，既存の状態及び治験薬投与後 8 週間が経過していることから時間的な関連性が考えにくい点を挙げた。

Clinical Course of Event 3:

投与 547 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は左側 L4-L5 領域の皮膚分節に帯状疱疹を発現した。治療薬としてアシクロビルが投与された。関連する臨床検査値を下表に示す。本事象のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 553 日目，帯状疱疹は消失したと判断された。

治験責任医師は，帯状疱疹は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count (Reference Range: 0.80 - 3.00 GI/L)	Absolute Neutrophil Count (Reference Range: 1.96 - 7.23 GI/L)
1	2.71	3.54
506	3.02	4.26
590	2.67	4.10

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
末梢動脈瘤	X	X		
末梢動脈血栓症	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	5[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: ALLERGY TO PENICILIN	
HYPERTENSION	20[redacted]
NEPHROLITHIASIS	20[redacted]
OBESITY	
PERIPHERAL VASCULAR DISEASE-VENOUS: VARICOSE VEINS IN THE GREAT SAPHENOUS VEIN TRIBUTARIES	
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BONE FRACTURE OF LEFT CALCANEUS	20[redacted]
LATENT TUBERCULOSIS	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (UNKNOWN)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P37Y 1 PACK QD)	
CIGARS (UNKNOWN)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99	[redacted]20[redacted] / 286	188

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
SALUTEC	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	-204	ONGOING
PARACETAMOL	1000 MG	TID	-84	ONGOING
CLARITHROMYCIN	250 MG	BID	246	252

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	ANEURYSM OF LEFT POPLITEAL ARTERY
Preferred term	末梢動脈瘤
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 281
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	303 (17 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	23 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	POSSIBLE CONGENITAL ANOMALY OF BLOOD VESSELS
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	THROMBOSIS OF LEFT POPLITEAL ARTERY
Preferred term	末梢動脈血栓症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 281
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	303 (17 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	23 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY

Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人男性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。喫煙者（1 箱／日を 37 年間）であった。関連する病歴は，高血圧，末梢血管疾患，肥満（BMI は 30.7）及び関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。被験者は末梢動脈瘤及び末梢動脈血栓症を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 281 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は左膝窩動脈に血栓症及び動脈瘤を発現した。また，クレアチンホスホキナーゼ増加（非重篤）を併発していた。投与 293 日目，被験者は入院した。虚血性安静時痛，左足首腫脹及び左下腿にいくつかの静脈瘤が認められた。投与 293 日目，マルチスライスコンピュータ断層撮影検査による血管造影で血栓症／動脈瘤と確定診断された。翌日，動脈瘤切除術及び血管グラフトの埋込みが行われた。その後，術後の膝窩血栓症により安静時に急性虚血の徴候が認められたため，同日に別の手術が行われた。治療薬として nadroparin，midol，アピキサバン及びモキシフロキサシンが投与された。併用薬は ramipril，prednisone 及び paracetamol であった。投与 286 日目，末梢動脈瘤及び末梢動脈血栓症のため治験薬の投与が中止された。投与 300 日目，被験者は退院した。投与 303 日目（最終投与後 17 日目），動静脈の 3D ドップラー検査で血栓症の徴候は認められず，末梢動脈瘤及び末梢動脈血栓症は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，末梢動脈瘤は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，喫煙習慣（1 箱／日を 37 年間），既存の高血圧及び性別（男性）を含むリスク因子を挙げた。

治験責任医師は，末梢動脈血栓は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，末梢動脈血栓は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，左膝窩動脈の動脈瘤に関連している可能性が高いことを挙げた。その他のリスク因子として喫煙習慣を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
腓骨骨折	X			
上腕骨骨折	X			
交通事故	X			
脛骨骨折	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	4[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
LATENT TUBERCULOSIS	[redacted]20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: OVARIAN CYST	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
MELOXICAM	15 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	100 MG	QD	101	ONGOING
NADROPARIN	0.6 ML	QD	389	465

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	LEFT TIBIA,FIBULA AND HUMERI FRACTURE CAUSED BY BIKE ACCIDENT.
Preferred term	腓骨骨折; 上腕骨骨折; 交通事故; 脛骨骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 389
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	BIKE ACCIDENT
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，4[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。被験者は交通事故，脛骨骨折，上腕骨骨折及び腓骨骨折を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 389 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）はバイク事故で左脛骨，腓骨及び上腕骨を骨折し，入院した。投与 399 日目，骨折に対して Ilizarov 創外固定が行われ，問題なく完了した。治療薬として，nadroparin が投与された。投与 392 日目，脛骨骨折，上腕骨骨折及び腓骨骨折のため治験薬の投与が中断され，投与 413 日目に投与が再開された。投与 404 日目，被験者は退院した。投与 447 日目，上腕骨骨折は消失したと判断された。最終来院時点で，その他の骨折は未消失と判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，交通事故，脛骨骨折，腓骨骨折及び上腕骨骨折は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，脛骨骨折，腓骨骨折，及び上腕骨骨折はバイク事故による外傷に関連している可能性が高いことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
乳癌	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DEPRESSION: EASILY WORRIED	[redacted]20[redacted]
OSTEOARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ALLERGIC RHINITIS	[redacted]20[redacted]
BACK PAIN	[redacted]20[redacted]
FULL THICKNESSS RUPTURE RIGHT SUPRASPINATUS TENDON	[redacted]20[redacted]
MENOPAUSE	20[redacted]
MORTON NEURINOMA	[redacted]20[redacted]
MULTIPLE UNIDENTIFIED PUNCTIFORME LESIONS FINGERS AND FEET	[redacted]20[redacted]
RIB FRACTURES	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (ONGOING, P47Y 0.5 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 19	19

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FLUTICASONE	27.5 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	6 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	18
ESCITALOPRAM	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PIROXICAM	20 MG	PRN	-28	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	CANCER RIGHT BREAST　BIRADS 4C
Preferred term	乳癌
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 11
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	34 (15 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	24 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	GENDER, AGE AND SMOKING HISTORY
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。喫煙者（0.5 箱／日を 47 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。メトトレキサート（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は乳癌を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 11 日目，被験者は右乳房にしこりを認めた。同日，右乳房のエコー検査で，進行性の異形成乳房組織がみられ，主に右腋窩リンパ節に認められた。マンモグラフィー検査で，右乳房の外側に直径 15 mm の腫瘤が確認された。翌日，乳房生検が行われ，グレード II の浸潤性乳管癌が強く疑われた。免疫組織化学的検査によって乳癌の確定診断がされ，ヒト上皮成長因子受容体 2（以下「HER2」）／第 17 番染色体セントロメア用プローブの比が 1 及び HER2 遺伝子数

が 1.85 であった。腫瘍の切除術が行われ，放射線療法が開始される予定であった（当該時点では未確定）。治療薬は報告されなかった。投与 19 日目，本事象のため治験薬の投与は中止された。投与 34 日目（最終投与後 15 日目），被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，乳癌は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，被験者の性別，年齢及び喫煙歴が素因である可能性を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
尿路感染	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	4[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
INSOMNIA	20[redacted]
GENITOURINARY: CONIZATION PAPILLOMA	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P16Y 1 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 97	97
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 98		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLINIC ACID	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
DESOGESTREL	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	697

DIAZEPAM	1 OTHER	PRN	-199	ONGOING
RANITIDINE	300 MG	QD	-157	ONGOING
LORAZEPAM	1 OTHER	PRN	-78	ONGOING
NAPROXEN	500 MG	TID	-29	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	URINARY TRACT INFECTION
Preferred term	尿路感染
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 282
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	285
Duration of AE	4 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，4[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。喫煙者（1 箱／日を 16 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。被験者は尿路感染を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 282 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は右下腹部痛，悪心，嘔吐及び発熱を訴え，2 日後に精査のため入院した。被験者は，頻発月経を併発していた。尿培養検査では白血球及び亜硝酸塩が陽性であった。白血球数は 13580 × 10^3/L，好中球は 82.7%（基準範囲は提供されなかった）であった。治療薬として amoxi-clavulanico，spektramox 及び dexketoprofen が投与された。投与 282～293 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 285 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，尿路感染は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count (Reference Range: 0.91 - 4.28 GI/L)	Absolute Neutrophil Count (Reference Range: 1.96 - 7.23 GI/L)
1	2.63	7.93
251	2.10	6.75
336	2.57	3.78

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
潜伏結核				X
食道炎	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERLIPIDEMIA: HYPERCHOLESTEROLEMIA	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
PEPTIC ULCER DISEASE	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
GASTRIC POLYP	[redacted]20[redacted]
OESOPHAGITIS TYPE B	[redacted]20[redacted]
POSTMENOPAUSAL STATE	20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: RANULA	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: CARPAL TUNNEL SYNDROME	

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (BEFORE, P2Y 0.25 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98

ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
INDAPAMIDE	1.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
TELMISARTAN	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SIMVASTATIN	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
POTASSIUM	750 MG	QD	189	ONGOING

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	LATENT TB
Preferred term	潜伏結核
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 338
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	OESOPHAGITIS
Preferred term	食道炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 371
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	373
Duration of AE	3 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY

Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	PEPTIC ULCER DISEASE
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。飲酒者であった。関連する病歴は，食道炎及び消化性潰瘍疾患であった。メトトレキサート（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は潜伏結核及び食道炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 338 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は結核検査が陽性であった。胸部 X 線検査に問題はなく，活動性結核の徴候も認められなかった。スクリーニング時の結核検査は陰性で，胸部 X 線検査も正常であった。潜伏結核の発現時又は試験期間中に，本被験者に結核のリスク因子は認められなかった。治療薬としてイソニアジドが投与され，被験者はすべて服用した。潜伏結核のため治験薬の投与が中断されることはなかった。

治験責任医師は，潜伏結核は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Clinical Course of Event 2:

投与 371 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は心窩部痛及び前胸部の疼痛を発現し，入院した。翌日，胃内視鏡検査が行われ，食道炎が認められた。治療薬の記録はなかった。併用薬はオメプラゾール及びカリウムであった。食道炎のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 373 日目，被験者は退院し，食道炎は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，食道炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，食道炎は既存の食道炎の再燃／再発に関連している可能性が高いことを挙げた。また，リスク因子として飲酒歴及びカリウム補助剤を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
表在性血栓性静脈炎	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
PERIPHERAL NERVE DISORDER: TRIGEMINAL NEURALGIA	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
METATARSAL FRACTURE	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: DISCOPATHY C4-C5-C6 DISC REMOVAL	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
EVRA	1 IU	QD	98	253

COLECALCIFEROL	2000 IU	QD	141	ONGOING
CALCIUM	500 MG	QD	141	252
ENOXAPARIN	80 MG	BID	213	225
KETOPROFEN	100 MG	BID	213	226
PANTOPRAZOLE	40 MG	QD	213	240

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	SUPERFICIAL THROMBOPHLEBITIS BELOW R KNEE
Preferred term	表在性血栓性静脈炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 213
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	324
Duration of AE	112 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	VEIN THROBOSIS SUPERPHICIAL
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。BMI は 30.9（肥満と判断された），非喫煙者であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であり，血栓塞栓症の病歴はなかった。メトトレキサート（20[redacted] 年～），sulfasalazine 及びレフルノミド（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，ステロイド（20[redacted] 年～）及びホルモン避妊薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は表在性血栓性静脈炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 213 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は右膝の下に表在性血栓性静脈炎を発現した。右脚の腫脹が認められ，投与 316 日目に被験者は入院した。超音波検査で右伏在静脈に血栓後の変化が認められた。両下肢の深部静脈血栓症の徴候は認められなかった。治療薬として，ヘパリン，リバーロキサバン，sulodexide，エノキサパリン及びケトプロフェンが投与された。併用薬は Evra で，投与が中止された。投与 316～333 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 320 日目，被験者は退院した。投与 324 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，表在性血栓性静脈炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，表在性血栓性静脈炎の一般的なリスク因子として肥満（スクリーニング時の BMI は 30.9）及びホルモン避妊薬（Evra 配合パッチ）を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
冠動脈疾患	X			X
低ナトリウム血症	X			
胸膜炎	X	X		
肺炎	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ASTHMA	20[redacted]
CORONARY ARTERY DISEASE: SYMPTOM WAS CHEST PAIN.WAS BYPASSED WITH THE CAUSE OF VASCULAR OCCLUSION	20[redacted]
DIABETES MELLITUS	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: HIGH OF CHOLESTEROL	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
POST MENOPAUSAL	

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 97	97

ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 98	[redacted]20[redacted] / 527	430

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
PREDNISOLONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	528
CLOPIDOGREL	75 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FUROSEMIDE	40 MG	OTHER (ONCE IN TWO DAYS)	Y: 20[redacted]	440
ATORVASTATIN	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	528
CARVEDILOL	6.25 MG	QD	Y: 20[redacted]	528
HUMALOG MIX	26 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	460
HUMALOG MIX	28 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	460
ESOMEPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	382
BREO ELLIPTA	100/25 OTHER	QD	118	528
TRANDOLAPRIL	0.5 MG	QD	250	378
ISOSORBIDE MONONITRATE	20 MG	BID	250	528
ENOXAPARIN	60 MG	BID	336	341
GEMIFLOXACIN	320 MG	QD	343	350
ACETYLSALICYLIC ACID	100 MG	QD	382	528
PANTOPRAZOLE	40 MG	QD	382	573
ALLOPURINOL	300 MG	QD	431	528
FUROSEMIDE	40 MG	OTHER (TWICE A WEEK)	445	528
INSULIN ASPART	8 OTHER	TID	460	ONGOING
INSULIN GLARGINE	24 OTHER	QD	460	ONGOING
LOSARTAN	50 MG	QD	460	528
METFORMIN	1000 MG	BID	460	528
BUDESONIDE W/FORMOTEROL FUMARATE	12/400 OTHER	BID	491	528
ERDOSTEINE	300 MG	BID	491	528
MONTELUKAST	10 MG	QD	491	528
TETRACYCLINE	200 MG	BID	491	528
ALBUMIN HUMAN	200 ML	BID	528	528
CEFTRIAXONE	1 G	BID	528	529
MOXIFLOXACIN	400 MG	QD	528	529
NAPROXEN	500 MG	PRN	540	ONGOING

CEFIXIME	400 MG	QD	540	547
FUSIDIC ACID	500 MG	BID	540	547
SPIRONOLACTONE	25 MG	QD	540	547
AMLODIPINE	10 MG	QD	540	557
FUROSEMIDE	40 MG	BID	540	557
THEOPHYLLINE	200 MG	BID	540	557
METOPROLOL	25 MG	BID	540	573

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	WORSENING CORONARY ARTERY DISEASE
Preferred term	冠動脈疾患
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 370
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	382
Duration of AE	13 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	CORONARY DISEASE ARTERY
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	PNEUMONIA PLEURITIS
Preferred term	胸膜炎; 肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 528 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	539 (12 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	12 DAYS
Severity	LIFE THREATENING
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	

Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, LIFE THREATENING

EVENT #3: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	HYPONATREMIA
Preferred term	低ナトリウム血症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 557 (30 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	573 (46 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	17 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	IMMMUNE SYSTEM SUPPRESION DUE TO PNEUMONIA
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, LIFE THREATENING

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。BMI は 30.7（肥満と判断された），非喫煙者であった。関連する病歴は，冠動脈疾患，糖尿病，高血圧，高脂血症，喘息及び関節リウマチ（19[redacted] 年～）であった。メトトレキサート（20[redacted] 年～）及びステロイド（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は冠動脈疾患，肺炎，胸膜炎及び低ナトリウム血症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 370 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は冠動脈疾患増悪を発現した。被験者は，糖尿病及び高脂血症の悪化（いずれも非重篤）を併発していた。胸痛が認められた。トロポニン値を下表に示す。投与 381 日目，血管造影検査のため，被験者は入院した。血管造影検査で，左前下行枝狭窄（100%），左回旋枝狭窄（98%），右冠動脈狭窄（40%～50%），及び後下行枝狭窄（60%）が認められた。回旋枝の経皮的冠動脈形成及びステント留置が行われ，問題なく完了した。治療薬として，エノキサパリン及び acetylsalicylic acid が投与された。併用薬はカルベジロール，クロピドグレル，フロセミド，アトルバスタチン，インスリン及びイソソルビドであ

った。投与 378～383 日目，本事象のため治験薬の投与は中断され，再発は認められなかった。投与 382 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，冠動脈疾患は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，既存の冠動脈疾患に関連している可能性が高いことを挙げた。また，リスク因子として被験者の年齢，既存の糖尿病，高血圧及びコレステロール高値を挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Troponin I (Reference Range: 0.02 - 0.06 ng/mL)
370	0.04
374	0.28
375	1.39

Clinical Course of Event 2:

投与 528 日目（最終投与後 1 日目），被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は胸痛及び息切れを訴え入院し，人工呼吸器が装着された。胸部コンピュータ断層撮影検査で，両肺の気管支肺動脈束の変化を伴う肺炎が認められた。両肺にすりガラス陰影が認められ，肺水腫が示唆された。両半胸郭の広範囲におよぶ胸水及び圧迫性無気肺が認められた。また両肺に気管支血管周囲鞘の肥厚及び下葉に気泡が認められた。関連する臨床検査値については下表に示す。治療薬としてセフトリアキソン，アルブミン及びモキシフロキサシンが投与された。投与 527 日目，本事象のため治験薬の投与は中止された。投与 539 日目（最終投与後 12 日目），被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，肺炎及び胸膜炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Labs

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count (Reference Range: 0.80 - 3.00 GI/L)	Absolute Neutrophil Count (Reference Range: 1.96 - 7.23 GI/L)
1	2.49	5.21
507	1.86	4.06
538	(Reference Range: 0.6 - 4 × 10^3/uL)	(Reference Range: 2 - 7 × 10^3/uL)

Clinical Course of Event 3:

投与 557 日目（最終投与後 30 日目），被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は下痢が認められ，低ナトリウム血症のため入院した。関連する臨床検査値については下表に示す。治療として生理

食塩水が投与された。本事象発現前に治験薬の投与は中止していた。投与 573 日目（最終投与後 46 日目），被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，低ナトリウム血症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，治験薬の最終投与は本事象発現の約 30 日前であり，時間的な関連性はないことを挙げた。

Relevant Laboratory Value

Treatment Day	**Sodium (Reference Range: 135 - 145 nmol/L)**
1	139
507	141
557	117 (Reference Range: 136 - 145 nmol/L)
573	146 (Reference Range: 136 - 145 nmol/L)

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
慢性閉塞性肺疾患	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 30 MG QD	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: HGB VALUE IS LOW	20[redacted]
DEPRESSION	[redacted]20[redacted]
DIABETES MELLITUS	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
TUBERCULOSIS: LATENT TB	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ALLERGIC ASTHMA	[redacted]20[redacted]
POST MENOPAUSAL	

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
RAMIPRIL	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LANSOPRAZOLE	30 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
EUCREAS	50/1000 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
GLICLAZIDE	30 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALCIUM CARBONATE	600 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DICLOFENAC	75 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISOLONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CYANOCOBALAMIN	1 ML	OTHER (EVERY MONTH)	Y: 20[redacted]	ONGOING
DULOXETINE	60 MG	QD	-42	ONGOING
LERCANIDIPINE	10 MG	QD	-42	ONGOING
IRON	100 MG	QD	37	417
FUROSEMIDE	40 MG	OTHER (2 TIMES A WEEK)	343	ONGOING
ERDOSTEINE	300 MG	BID	386	393
ROXITHROMYCIN	500 MG	BID	386	393
SERETIDE	25/250 OTHER	QD	386	393
MONTELUKAST	10 MG	QD	388	393
THEOPHYLLINE	300 MG	QD	388	393

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	WORSENING OF COPD
Preferred term	慢性閉塞性肺疾患
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 393
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	WORSENING OF COPD
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。非喫煙者であった。関連する病歴は，アレルギー性喘息であった。被験者は慢性閉塞性肺疾患を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 393 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は慢性閉塞性肺疾患増悪を発現し，入院した。被験者は先行して慢性閉塞性肺疾患（非重篤，消失）を発現していた。胸痛，息切れ及び咳嗽が認められた。胸部 X 線検査は正常であった。治療薬として，輸液（静脈内），erdosteine，ロキシスロマイシン，seretide，モンテルカスト，テオフィリン，メチルプレドニゾロン，ブデソニド，pantoprazole 及びエノキサパリンが投与された。本事象のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 399 日目，被験者は退院した。最終診察時点で，本事象は未消失と判断された。

治験責任医師は，慢性閉塞性肺疾患は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，既存のアレルギー性喘息を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
関節リウマチ	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	3[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P5Y 1 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 101	101
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 102		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
LANSOPRAZOLE	30 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
NAPROXEN	550 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
TRAMADOL	100 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING

NAPROXEN	500 MG	PRN	-121	ONGOING
PREDNISOLONE	5 MG	BID	-121	ONGOING
ALL OTHER NON-THERAPEUTIC PRODUCTS		QD	1	16

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	WORSENING OF RHEUMATOID ARTHRITIS PAIN
Preferred term	関節リウマチ
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 1
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	17
Duration of AE	17 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	RHEUMATOID ARTHRITIS
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，3[redacted] 歳（登録時）の白人男性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。喫煙者（1 箱／日を 5 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。メトトレキサート（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は関節リウマチ増悪を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 1 日目（治験薬初回投与前），被験者は腫脹を伴う高度の関節痛を訴え，安静及び疼痛管理のため，同日入院した。被験者は疼痛のため，経皮的末梢神経電気刺激及び冷感療法を受けた。関連する併用関節リウマチ治療薬は，プレドニゾロン，トラマドール及びナプロキセンであった。本事象のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 17 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，関節リウマチは治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，既存の関節リウマチを挙げ，本事象は盲検下の治験薬投与前に発現したことも挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
慢性腎盂腎炎	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 15 MG QD	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
KIDNEY DISORDER: CHRONIC PYELONEPHRITIS	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CERVICAL-THORACIC OSTEOCHONDROSIS	[redacted]20[redacted]
FIBROMYOMA	20[redacted]
GENITOURINARY: SURGICAL STERILIZATION	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
METHYLPREDNISOLONE	8 MG	QD	-83	ONGOING
ORNIDAZOLE	0.5 G	QD	589	591
CEFTAZIDIME	1.0 G	BID	589	593
LEVOFLOXACIN	0.5 G	QD	589	593

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	EXACERBATION OF CHRONIC PYELONEPHRITIS
Preferred term	慢性腎盂腎炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 589
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	594
Duration of AE	6 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	PT HAD SYMPTOMS OF DYSURIA AND DID NOT TAKE TREATMENT
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート（以下「MTX」）群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，慢性腎盂腎炎（19[redacted] 年～）及び関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。MTX（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は慢性腎盂腎炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 589 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は排尿困難及び発熱（38.2℃）を発現し，慢性腎盂腎炎の悪化のため入院した。被験者は右側水腎症（グレード 1）を併発していた。尿検査の結果，尿中白血球陽性，尿蛋白 0.165 g/L（基準範囲：0～0.033）及び尿中赤血球数 45～50（基準範囲：0～2）であった。治療薬として，レボフロキサシン，セフタジジム，及び ornidazole が投与された。併用関節リウマチ治療薬は，メチルプレドニゾロンであった。投与 589～591 日目，

本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 594 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，慢性腎盂腎炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
心筋梗塞	X	X	X	X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	7[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: CHRONIC ANEMIA	19[redacted]
DIABETES MELLITUS: DIABETES TYPE 2	19[redacted]
HYPERLIPIDEMIA	20[redacted]
HYPERTENSION: HIGH BLOOD PRESSURE	20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	19[redacted]
KIDNEY DISORDER: STAGE THREE	20[redacted]
MIGRAINE HEADACHE: SINUS HEADACHES	20[redacted]
PNEUMONIA	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BASAL CELL CARCINOMA	20[redacted]
DIZZINESS	20[redacted]
OBESITY	19[redacted]
PERIPHERAL NEUROPATHY	20[redacted]
POST MENOPAUSAL	19[redacted]
RAPID HEARTBEAT	19[redacted]
SEASONAL ALLERGIES	20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: LEFT EYE CATARACTS	[redacted]20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: RIGHT EYE CATARACTS	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	

PIPES (NEVER)

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99	[redacted]20[redacted] / 296	198

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
HYDROCHLOROTHIAZIDE	25 MG	QD	Y: 20[redacted]	296
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	QD	Y: 20[redacted]	296
ASCORBIC ACID	500 MG	QD	Y: 20[redacted]	296
CYANOCOBALAMIN	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	296
LEKOVIT CA	600 MG	QD	Y: 20[redacted]	296
TOCOPHEROL	400 MG	QD	Y: 20[redacted]	296
CENTRUM SILVER	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	296
FOSINOPRIL	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	296
HUMAN MIXTARD	70/30 OTHER	OTHER (AS NEEDED)	Y: 20[redacted]	296
LEVOTHYROXINE	88 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	296
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	296
PRAVASTATIN	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	296
IBUPROFEN	200 MG	PRN	Y: 20[redacted]	296
CARVEDILOL	3.125 MG	QD	77	296
FUROSEMIDE	40 MG	QD	77	296
POTASSIUM	10 MEQ	QD	77	296
NITROFURANTOIN	100 MG	BID	261	296

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, DEATH, EVENT OF INTEREST*

Event Description	MI
Preferred term	心筋梗塞
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 297 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	297 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)

Duration of AE	1 DAY
Severity	LIFE THREATENING
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	CARDIO PULMONARY ARREST
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。非喫煙者であった。関連する病歴は，高血圧，心拍増加，糖尿病，甲状腺機能低下症，高脂血症，肥満（BMI は 45.2），腎臓病（第 3 期）及び関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。被験者は心筋梗塞を発現し，死亡した。

Clinical Course of Event 1:

投与 297 日目（最終投与後 1 日目），被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は心筋梗塞を発現した。被験者は，うっ血性心不全及び尿路感染を併発していた。被験者は胸部不快感を訴えた。救急医療班が心室細動を発現した被験者を発見し，対応した。その後，被験者は無反応になり，心肺蘇生は効果がなかった。被験者は病院に向かう途中で死亡したと報告された。併用薬はヒドロクロロチアジド，acetylsalicylic acid，レボチロキシン，fosinopril，インスリン，プラバスタチン，カルベジロール及びフロセミドであった。死亡診断書では，死因は心肺停止，心室細動及び急性心筋梗塞であった。剖検が行われたかは不明であった。死亡時，被験者は治験薬の投与を継続していた。

治験責任医師は，心筋梗塞は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，リスク因子である高血圧，糖尿病，腎臓病（第 3 期）及び高脂血症を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
骨髄炎	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DEPRESSION: SEVERE MANIC	20[redacted]
DIABETES MELLITUS	19[redacted]
DIABETES MELLITUS: DIABETIC NEUROPATHY	20[redacted]
DIABETES MELLITUS: HYPERGLYCEMIA	[redacted]20[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: HYDROCODONE	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: CATARACTS BILATERALLY	[redacted]20[redacted]
HEARING DISORDER: HEARING LOSS RIGHT EAR	20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
KIDNEY DISORDER: CYST ON LEFT KIDNEY	[redacted]20[redacted]
LIVER DISEASE (EXCLUDING HEPATITIS): HEPATOMEGALY	[redacted]20[redacted]
OBESITY	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BENIGN CALCIFICATIONS LEFT BREAST	[redacted]20[redacted]
BILATERAL OVARIAN SIMPLE CYSTS	[redacted]20[redacted]
DEGENERATIVE BONE DISEASE	[redacted]20[redacted]
DRY MOUTH	[redacted]20[redacted]
ENLARGEMENT OF RIGHT PAROTID GLAND	[redacted]20[redacted]
HYPERCHOLESTEROLISM	[redacted]20[redacted]
PANIC ATTACK	20[redacted]
SCHIZOPHRENIA	20[redacted]
GENITOURINARY: HYSTERECTOMY	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (BEFORE, P1Y 0.25 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 96	96
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 97		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
NAPROXEN	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	659
METFORMIN	500 MG	QID	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	800 OTHER	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	678
TRAMADOL	50 MG	PRN	-58	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	QD	-30	ONGOING
CARIPRAZINE	3 MG	QD	-30	ONGOING
CYANOCOBALAMIN	1000 OTHER	QD	-30	ONGOING
DAPAGLIFLOZIN	5 MG	QD	-30	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	50000 IU	QD	-30	ONGOING
FISH OIL	1200 OTHER	BID	-30	ONGOING
GABAPENTIN	100 MG	TID	-30	ONGOING
PRAVASTATIN	20 MG	QD	-30	ONGOING
INSULIN GLARGINE	25 MG	QD	-30	172
LOSARTAN	100 MG	QD	-30	565
BACTRIM	160/800 MG	BID	170	171

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	OSTEOMYELITIS OF LEFT HALLUX
Preferred term	骨髄炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 171
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	177
Duration of AE	7 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	DIABETES MELLITUS
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。元喫煙者（0.25 箱／日を 1 年間，19[redacted] 年に禁煙）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（19[redacted] 年～），糖尿病，糖尿病性ニューロパチー，変性骨疾患，肥満（BMI は 35.0）であった。メトトレキサート（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は骨髄炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 171 日目，被験者は悪寒，浮動性めまい，脱力，悪心，嘔吐，及び 2 週間前から左母趾の感染があり，救急科を受診し，入院した。被験者は創傷治療を受けており，入院の数日前から Bactrim を投与していた。被験者は糖尿病性足感染と診断された。被験者の糖尿病はコントロール不良であり，薬剤のコンプライアンスも不良であった。核磁気共鳴画像法検査で母趾の末節骨の近くに異常な液貯留が認められ，骨髄炎を明確に否定することできなかった。創傷の嫌気培養検査で bacteroid staphylococcus fragilis 属 β-ラクタマーゼ陽性のわずかな増殖が認められた。治療薬として，クリンダマイシン及び Vicodin が投与された。併用薬はメトホルミン，ダパグリフロジン及びガバペンチンであった。投与 178 日目，左母趾が切断された。投与 171 日目，本事象のため治験薬の投与は中断され，投与 201 日目に再開された。投与 177 日目，本事象は消失したと判断され，2 日後に被験者は退院した。

治験責任医師は，骨髄炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，本事象は既存の糖尿病，糖尿病性ニューロパチー及び肥満に関連している可能性が高いことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
胃腸炎	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	5[redacted]	FEMALE	BLACK OR AFRICAN AMERICAN

Medical History*	Onset Date
ANEMIA	19[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: VICODIN---ITCHING	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHICKEN POX	19[redacted]
DEHYDRATION	20[redacted]
INFLAMED UTERINE FIBROIDS	20[redacted]
MENOPAUSE	[redacted]20[redacted]
NEAR SIGHTED	19[redacted]
WHOLE BODY: FATTY TUMOR REMOVED FROM LEFT RIBS	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 97	97

ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 98	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	-57	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	GASTROENTERITIS
Preferred term	胃腸炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 350
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	365
Duration of AE	16 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の黒人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。非喫煙者であった。ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は胃腸炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 350 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は胃腸炎を発現し，翌日に入院した。被験者は魚介類の摂取後，腹痛，悪心，嘔吐及び下痢を発現した。胸痛，息切れ，発熱又は悪寒は認められなかった。腹部及び骨盤のコンピュータ断層撮影検査で，小腸遠位部から盲腸及び回腸末端部にかけて軽度から中等度の炎症性変化が認められた。白血球数は 16.1 K/UL（基準範囲：4.2～11.1 K/UL），好中球は 80%（基準範囲：57%～69%），単球は 2%（基準範囲：4%～13%），及びリンパ球は 18%（基準範囲：25%～33%）であった。便検査では潜血が陽性であったが，細

菌は検出されなかった。治療薬として，輸液（静脈内），シプロフロキサシン及びメトロニダゾールが投与された。併用薬は prednisone であった。投与 350～365 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。症状は改善し，投与 351 日目に被験者は退院した。投与 365 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，胃腸炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，本事象は一般集団でよくみられることを挙げた。また，本事象発現前に摂取した魚介類の料理をリスク因子として挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
肺炎	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	7[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DIABETES MELLITUS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BLADDER INFECTIONS	19[redacted]
CHRONIC URINARY TRACT INFECTION	19[redacted]
CHRONIC UTI	19[redacted]
COMPRESSION FRACTURE L1	[redacted]20[redacted]
OVERACTIVE BLADDER	20[redacted]
SEASONAL ALLERGIES	20[redacted]
STOMACH CANCER	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: GASTRIC BYPASS	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: HYSTERECTOMY	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: STOMACH RESECTION	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: TUBAL LIGATION	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 101	101
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 102	[redacted]20[redacted] / 505	404

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ESTROGENS CONJUGATED	1 G	OTHER (Q2W)	Y: 20[redacted]	ONGOING
METFORMIN	500 MG	QD	Y: 20[redacted]	295
OXYBUTYNIN	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FLUTICASONE	2 OTHER	PRN	-252	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	-100	ONGOING
CYANOCOBALAMIN	1000 UG	OTHER (EVERY 14 DAYS)	295	ONGOING
CLINDAMYCIN	300 MG	TID	295	302
PARACETAMOL	1 G	PRN	295	302
SODIUM CHLORIDE	1000 ML	OTHER (UNKNOWN)	295	302

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	PNEUMONIA
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 295
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	312
Duration of AE	18 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	BACTERIAL INFECTION
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。非喫煙者であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），糖尿病であった。また，胸部 X 線検査で軽度な慢性間質性病変が認められ，スクリーニング時に左側の胸水があった。被験者は肺炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 295 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は咳嗽，疲労，脱力，発熱，悪心及び嘔吐が認められ，肺炎のため入院した。治療薬としてクリンダマイシンが投与された。投与 296～302 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 302 日目，被験者は退院した。投与 312 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，肺炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
うっ血性心筋症	X		X	X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 15 MG QD	5[redacted]	MALE	BLACK OR AFRICAN AMERICAN

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: IRON DEFICIENT ANEMIA	20[redacted]
COGNITIVE OR PSYCHIATRIC DISORDER: ANXIETY	20[redacted]
COGNITIVE OR PSYCHIATRIC DISORDER: DEPRESSION - SITUATIONAL	20[redacted]
DIABETES MELLITUS: TYPE 2 DIABETES MELLITUS	20[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: ALLERGIC ADALAT CC - HYPOTENSION	20[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: ALLERGIC LISINOPRIL - SYNCOPE	20[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: ALLERGIC PENICILLIN - SWELLING	19[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: ALLERGIC STATIN MEDICATIONS - MUSCLE PAIN	20[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: SEASONAL ALLERGIES - SNEEZING, CONGESTION	19[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: DRY EYE	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ATTENTION DEFICIT DISORDER	[redacted]20[redacted]
ERECTILE DYSFUNCTION	20[redacted]
HYPERCHOLESTEROLEMIA	20[redacted]
INSOMNIA	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2 DRINKS QD)

CIGARETTES (BEFORE, P20Y 1 PACK QD)

CIGARS (NEVER)

PIPES (NEVER)

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99	[redacted]20[redacted] / 418	320

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FLUTICASONE	2 OTHER	PRN	Y: 20[redacted]	585
METFORMIN	1000 MG	BID	Y: 20[redacted]	585
ARIPIPRAZOLE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	585
CITALOPRAM	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	585
MULTIVITAMIN	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	585
NAPROXEN	500 MG	PRN	Y: 20[redacted]	585
SAXAGLIPTIN	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	585
SILDENAFIL	100 MG	PRN	Y: 20[redacted]	585
METHYLPHENIDATE	20 MG	OTHER (5X/WEEK)	124	585
ERGOCALCIFEROL	50000 IU	OTHER (QW)	275	585
FISH OIL	3000 MG	QD	292	585
ZOLPIDEM	10 MG	PRN	305	585
ADALIMUMAB	40 MG	EVERY WEEK	350	580
CARVEDILOL	25 MG	QD	458	585
INSULIN ASPART	SLIDING SCALE IU	TID	458	585
INSULIN GLARGINE	30 IU	BID	458	585
LOSARTAN	50 MG	QD	458	585
ROSUVASTATIN	20 MG	BID	458	585
COLECALCIFEROL	5000 IU	QD	581	585

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, DEATH, EVENT OF INTEREST*

Event Description	WORSENING DILATED CARDIOMYOPATHY
Preferred term	うっ血性心筋症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 583 (165 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	586 (168 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	4 DAYS
Severity	LIFE THREATENING
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	SUBJECT'S HISTORY OF DILATED CARDIOMYOPATHY, WITH OTHER SIGNIFICANT CONDITIONS OF HYPERTENSIVE CARDIOVASCULAR DISEASE, DIABETES MELLITUS, AND RHEUMATOID ARTHRITIS
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	DEATH OF SUBJECT

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の黒人男性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。BMI は 29.1（過体重と判断された），元喫煙者（1 箱／日を 20 年間，19[redacted] 年に禁煙），元飲酒者であった。関連する病歴は，高脂血症，高コレステロール血症，2 型糖尿病，高血圧及び関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。被験者はうっ血性心筋症を発現し，死亡した。

Clinical Course of Event 1:

投与 330 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）に心電図異常が確認された。被験者は軽度の胸痛を 2 回発現しており，本人は胃食道逆流が原因だと考えていた。その後，治験実施施設を来院した際，被験者に自覚症状はなかった。投与 586 日目（最終投与後 168 日目），被験者の死亡が発見された。被験者は，先行して血中クレアチンホスホキナーゼ増加，血中トリグリセリド増加，汗腺炎及び糖尿病増悪（いずれも非重篤，消失）を発現していた。併用薬はメトホルミン，サキサグリプチン，ロサルタン，ロスバスタチン，カルベジロール，アダリムマブ及びインスリンであった。剖検では，死因は拡張型心筋症であり，その要因として高血圧性心血管疾患，糖尿病及び関節リウマチを挙げた。投与 418 日目，治験薬の投与を中止した。

治験責任医師は，うっ血性心筋症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，本事象は既存の糖尿病，高血圧及び高脂血症に関連している可能性が高いことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
急性腎障害				X
帯状疱疹				X
肺塞栓症	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	7[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ANEMIA	19[redacted]
HYPOTHYROIDISM	19[redacted]
OSTEOARTHRITIS: OSTOEARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ABDOMINAL BLOATING	[redacted]20[redacted]
ANXIETY	19[redacted]
BILATERAL UPPER EXTREMITY PARESTHESIA	20[redacted]
BOUCHARD"S NODES	20[redacted]
CERVICALGIA	20[redacted]
CHICKEN POX	19[redacted]
CHRONIC FATIGUE	19[redacted]
CHRONIC HAIR LOSS	[redacted]20[redacted]
CHRONIC HEADACHES	20[redacted]
CHRONIC KNEE PAIN	20[redacted]
DEGENERATIVE JOINT DISEASE	19[redacted]
HEBERDEN'S NODES	20[redacted]
INSOMNIA	19[redacted]
IRRITABLE SKIN SENSATION	[redacted]20[redacted]
NECK PAIN	19[redacted]
NIGHT SWEATS	20[redacted]

PHLEBITIS	19[redacted]
PRURITUS	20[redacted]
SEASONAL ALLERGIES	19[redacted]
TEMPERATURE INTOLERANCE	[redacted]20[redacted]
TEMPOROMANDIBULAR JOINT DYSFUNCTION	19[redacted]
UNINTENTIONAL WEIGHT GAIN	[redacted]20[redacted]
UTICARIA	20[redacted]
VARICOSE VEINS	19[redacted]
VITAMIN D DEFICIENCY	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: HYSTERECTOMY TOTAL	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
DIPHENHYDRAMINE	12.5 MG	OTHER (ONCE)	Y: 20[redacted]	608
VICODIN	10/325 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DICLOFENAC	75 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
DICLOFENAC	4 G	QID	Y: 20[redacted]	ONGOING
CYANOCOBALAMIN	1000 OTHER	OTHER (MONTHLY)	Y: 20[redacted]	ONGOING
PROGESTERONE	1 OTHER	QD	-225	370
PREDNISONE	5 MG	QD	-223	ONGOING
CYCLOBENZAPRINE	5 MG	OTHER (QHS)	-188	ONGOING
SPIRONOLACTONE	50 MG	QD	-187	ONGOING

THYROID	90 MG	QD	-138	ONGOING
BIOTIN	10000 OTHER	QD	-135	ONGOING
COLECALCIFEROL	1000 IU	QD	-135	ONGOING
ALPRAZOLAM	0.25 MG	PRN	-6	ONGOING
ALENDRONIC ACID	70 MG	EVERY WEEK	198	ONGOING
IOHEXOL	75 ML	OTHER (ONCE)	368	368
KETOROLAC	15 MG	OTHER (ONCE)	368	368
PROMETHAZINE	12.5 MG	OTHER (ONCE)	368	368
SODIUM CHLORIDE	1000 ML	OTHER (ONCE)	368	368
RIVAROXABAN	20 MG	QD	390	ONGOING
OXYCOCET	10/325 MG	PRN	493	500
VALACICLOVIR	1 G	TID	493	500

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	PULMONARY EMBOLI
Preferred term	肺塞栓症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 368
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	HORMONE REPLACEMENT THERAPY AND DECREASED PHYSICAL ACTIVITY
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	ACUTE RENAL FAILURE
Preferred term	急性腎障害
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 421
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	462
Duration of AE	42 DAYS
Severity	MODERATE

Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #3: EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER LEFT MID BACK
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 493
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	500
Duration of AE	8 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。非喫煙者であった。関連する病歴は，静脈瘤，静脈炎，子宮全摘及び関節リウマチ（19[redacted] 年～）であり，深部静脈血栓症又は肺塞栓症の病歴はなかった。また，水痘の病歴があった。帯状疱疹の病歴，又は帯状疱疹ワクチン接種歴はなかった。被験者は肺塞栓症，急性腎障害及び帯状疱疹を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 368 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は悪心，嘔吐，下痢及び微熱を発現した。胸痛又は息切れは認められなかった。被験者は先行して，高血圧（消失）を発現していた。両下肢のドップラー検査では，深部静脈血栓症の所見は認められなかった。腹部及び骨盤のコンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査で，右肺に動脈塞栓が認められた。被験者は入院し，治療薬として輸液（静脈内），エノキサパリン及びリバーロキサバンが投与された。CT 肺血管造影検

査で，両肺下葉の肺塞栓が認められた。関連する併用薬はプロゲステロン（クリーム）で，投与が中止された。投与 365～385 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 372 日目，被験者は退院した。最終診察時点で，本事象は未消失と判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，肺塞栓症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，被験者の年齢，既存の静脈瘤及び基礎疾患の関節リウマチを含むリスク因子を挙げた。

Clinical Course of Event 2:

投与 421 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は，急性腎不全を発現した。関連する臨床検査値を下表に示す。症状又は治療についての報告はなかった。投与 449 日目，本事象のため治験薬の投与は中断され，投与 463 日目に投与が再開された。投与 462 日目，本事象は消失したと判断された。追加の情報は提供されなかった。

治験責任医師は，急性腎障害は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Relevant labs

Treatment Day	GFR by MDRD (Reference range: No range provided mL/min/1.73m^2)	Creatinine (Reference range: 31 - 110 umol/L)
–8	70.7	71
449	14.8	274
462	44.2	106
526	44.2	106

Clinical Course of Event 3:

投与 493 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は，左中背部の単一の皮膚分節に帯状疱疹を発現した。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として oxycocet 及びバラシクロビルが投与された。投与 491 日目，本事象のため治験薬の投与は中断され，投与 502 日目に投与が再開された。投与 500 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，帯状疱疹は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant labs

Treatment Day	Absolute lymphocyte count (Reference range: 0.80 - 3.00 GI/L)	Absolute neutrophil count (Reference range: 1.96 - 7.23 GI/L)
1	1.26	11.78
421	3.06	6.75
505	3.00	5.18

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
うっ血性心不全	X	X		X
慢性閉塞性肺疾患		X		
高血圧		X		
悪心		X		
洞性頻脈		X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	7[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ASTHMA	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
GERD	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA	20[redacted]
LUMBAR PAIN	20[redacted]
MENOPAUSAL	19[redacted]
NEUROPATHIC PAIN	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LAMINECTOMY	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LAMINOPLASTY	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT SHOULDER SURGERY	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT SHOULDER SURGERY	[redacted]20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: LEFT KNEE REPLACEMENT	[redacted]20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: RIGHT KNEE	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: RIGHT KNEE REPLACEMENT	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	

PIPES (NEVER)

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 100	100
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 101	[redacted]20[redacted] / 345	245

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	5 MG	OTHER (5 DAYS A WEEK)	Y: 20[redacted]	ONGOING
PANTOPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SIMVASTATIN	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
GABAPENTIN	500 MG	QD	Y: 20[redacted]	336
SERETIDE	100-50 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ACLIDINIUM	400 OTHER	OTHER (Q12HRS)	338	ONGOING
ALUMINIUM W/MAGNESIUM HYDROXIDE/SIMETICONE	30 ML	OTHER (Q4HRS PRN)	338	ONGOING
ATROPINE	0.1 OTHER	PRN	338	ONGOING
GABAPENTIN	400 MG	QD	338	ONGOING
GLYCERYL TRINITRATE	0.4 MG	OTHER (EVERY 5 MINS PRN)	338	ONGOING
IPRATROPIUM	0.5/2.5 MG	OTHER (Q4HRS PRN)	338	ONGOING
PARACETAMOL	650 MG	PRN	338	ONGOING
SALBUTAMOL	2.5 OTHER	OTHER (Q4HRS)	338	ONGOING
TEMAZEPAM	15 MG	QD	338	ONGOING
ENOXAPARIN	40 MG	QD	338	341
LIDOCAINE	100 MG	PRN	338	341
SODIUM CHLORIDE	0.9 %	OTHER (Q8-10,HRS PRN)	338	341
LISINOPRIL	2.5 MG	QD	340	ONGOING
CARVEDILOL	3.125 MG	BID	341	ONGOING
MONTELUKAST	10 MG	QD	341	ONGOING

PARACETAMOL	325 MG	OTHER (Q6HRS PRN)	341	ONGOING
VICODIN	5-325 MG	OTHER (Q6HRS PRN)	341	ONGOING
DIAZEPAM	5 MG	OTHER (ONCE)	341	341
FUROSEMIDE	20 OTHER	QD	341	341
MECLOZINE	25 MG	PRN	341	341
MORPHINE	2 MG	OTHER (Q4HRS PRN)	341	341
ONDANSETRON	4 MG	OTHER (Q6HRS PRN)	341	341

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	CONGESTIVE HEART FAILURE
Preferred term	うっ血性心不全
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 333
Age at AE Onset	8[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	UNKNOWN AT THIS TIME
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY

EVENT #2: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE
Preferred term	慢性閉塞性肺疾患
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 333
Age at AE Onset	8[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	

Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	NONE

EVENT #3: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	SINUS TACHYCARDIA
Preferred term	洞性頻脈
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 338
Age at AE Onset	8[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	NONE

EVENT #4: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	HYPERTENSION
Preferred term	高血圧
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 340
Age at AE Onset	8[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	NONE

EVENT #5: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	SYMPTOMS OF NAUSE
Preferred term	悪心
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 341
Age at AE Onset	8[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	NONE

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。BMI は 32.8（肥満と判断された），非喫煙者であった。関連する病歴は，高脂血症，喘息及び関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。被験者はうっ血性心不全，洞性頻脈，悪心，慢性閉塞性肺疾患及び高血圧を発現した。

Clinical Course of Events 1, 2, 3, 4, and 5:

投与 333 日目，被験者（発現時の年齢 8[redacted] 歳）はうっ血性心不全及び慢性閉塞性肺疾患を発現し，4 日後に入院した。息切れ，アンギナ，浮動性めまい及び軽度の頻脈が認められた。投与 338 日目，心電図検査で不定期に発生する上室性期外収縮を伴う洞性頻脈が認められた。心臓バイオマーカーの検査は行われなかった。胸部 X 線検査では，血管形成増加及び少量の滲出液を伴う軽度のうっ血性心不全，及び気管支壁肥厚が認められたが，硬化はなかった。スクリーニング時の心電図検査及び胸部 X 線検査は正常であった。投与 340 日目，被験者は高血圧を発現した。血圧値を下表に示す。投与 341 日目，被験者は悪心を発現した。治療薬としてアクリジニウム，サルブタモール，alum-mag hydroxide，アトロピン，エノキサパリン，イプラトロピウム，glyceryl trinitrate，輸液（静脈内），リシノプリル，カルベジロール，フロセミド，モンテルカスト，モルヒネ及びオンダンセトロンが投与された。併用薬はシンバスタチン，pantoprazole，acetylsalicylic acid 及び seretide であった。投与 345 日目，うっ血性心不全，慢性閉塞性肺疾患，高血圧，悪心及び洞性頻脈のため治験薬の投与は中止された。投与 341 日目，被験者は退院した。最終診察時点で，うっ血性心不全，慢性閉塞性肺疾患，高血圧，悪心及び洞性頻脈は未消失と判断された。投与 367 日目，被験者は同意撤回し，治験は中止された。

治験責任医師は，うっ血性心不全，悪心，慢性閉塞性肺疾患及び高血圧は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

治験責任医師は，洞性頻脈は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

治験依頼者は，うっ血性心不全は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，被験者の年齢，閉経状態，肥満及び既存の高脂血症に関連している可能性が高いことを挙げた。

Treatment Day	Blood Pressure mmHg
1	136/80
186	140/82
254	138/78
340	Not Provided
367	109/74

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
脳血管発作	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 30 MG QD	4[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DEPRESSION	
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: PERCOCET ALLERGY	20[redacted]
HYPOTHYROIDISM: HYPOTHYROID	
MIGRAINE HEADACHE: CHRONIC MIGRAINE	
OBESITY	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
SLEEP APNEA: INSOMNIA	

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ANXIETY	20[redacted]
COLONOSCOPY	20[redacted]
HYPERMOBILITY SYNDROME	
LOW BACK PAIN	
NON ACTIVE FIBROMYALGIA	20[redacted]
SICCA SYNDROME	
TELANGIECTASIA	[redacted]20[redacted]
NEUROLOGIC AND PSYCHIATRIC SYSTEM: SPINAL CORD STIMULATOR IMPLANT	
OTHER BODY SYSTEM: TOE AMPUTATION	
OTHER BODY SYSTEM: TOTAL HYSTERECTOMY	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P20Y 1 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 99	99
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 100	[redacted]20[redacted] / 184	85

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
GABAPENTIN	100 MG	PRN	-290	ONGOING
TOPIRAMATE	200 MG	BID	-158	ONGOING
THYRAR	90 MG	QD	-131	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	BID	-131	198
FOLIC ACID	400 OTHER	EVERY WEEK	-41	ONGOING
TRAZODONE	50 MG	OTHER (QHS)	-13	ONGOING
CYCLOBENZAPRINE	10 MG	PRN	4	ONGOING
NAPROXEN SODIUM W/SUMATRIPTAN SUCCINATE	85/500 MG	PRN	4	ONGOING
VICODIN	10/325 MG	PRN	25	ONGOING
CELECOXIB	200 MG	BID	51	ONGOING
VENLAFAXINE	50 MG	BID	51	ONGOING
FUROSEMIDE	40 MG	QD	149	ONGOING
OXYCODONE	15 MG	TID	156	ONGOING
DICLOFENAC	1 %	TID	167	ONGOING
METOPROLOL	25 MG	BID	167	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	LEFT HEMISPHERIC STROKE
Preferred term	脳血管発作
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 195 (11 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	198 (14 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	4 DAYS
Severity	SEVERE

Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION, LIFE THREATENING

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，4[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。喫煙者（1 箱／日を 20 年間）であった。関連する病歴は，慢性片頭痛であった。被験者は脳血管発作を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 195 日目（最終投与後 11 日目），被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は起床後に会話中の単語の思考困難を訴え，精査のため同日に病院を受診した。脳の核磁気共鳴画像法検査（造影剤なし）で，左側頭葉に急性虚血が認められた。頭部コンピュータ断層撮影検査（造影剤なし）では，頭蓋内に急性所見は認められなかった。胸部 X 線検査（ポータブル撮影）の正面撮影像は正常であった。心電図検査では，洞調律，心拍数 73 拍，正常軸が確認され，ST 部分上昇型心筋梗塞は認められなかった。被験者は，不全失語症が認められる左半球の脳卒中，失語症並びに左顔面の運動及び／又は感覚消失と診断された。長期の後遺症は認められなかった。障害尺度は中等度であり，多少の介助を必要とするが，補助なしでの歩行は可能であった。治療薬として acetylsalicylic acid 及びアトルバスタチンが投与された。投与 184 日目，本事象の発現前に治験薬の投与は中止された。投与 198 日目（最終投与後 14 日目），被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，脳血管発作は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，脳血管発作は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，基礎疾患の脳血管障害（片頭痛の病歴があり，血管攣縮が疑われた）を挙げた。また，治験薬の最終投与日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（本事象発現の 11 日前）であり，ウパダシチニブの消失半減期はわずか 10 時間なので時間的な関連性は考えにくいことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
肺炎	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DEPRESSION	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
HYPOTHYROIDISM: TAKING SYNTHROID	20[redacted]
MIGRAINE HEADACHE	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
INSOMNIA	20[redacted]
RESTLESS LEG SYNDROME	20[redacted]
GASTROINTESTINAL: CHOLESYSTECTOMY	19[redacted]
GENITOURINARY: BILATERAL TUBAL LIGATION	19[redacted]
METABOLIC: THYROIDECTOMY	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT KNEE ARTHROSCOPIC SURGERY FOR TORN LIGAMENT	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT KNEE ARTHROSCOPIC SURGERY FOR TORN LIGAMENT	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (BEFORE, P25Y 1 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 95	95
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 96	[redacted]20[redacted] / 183	88

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ARIPIPRAZOLE	15 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SUVOREXANT	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SERTRALINE	100 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVOTHYROXINE	112 UG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PRAMIPEXOLE	4 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
CYCLOBENZAPRINE	10 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
NABUMETONE	500 UG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
TIZANIDINE	4 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
IBUPROFEN	200 MG	OTHER (ONCE)	139	139
IBUPROFEN	200 MG	PRN	139	139

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	PNEUMONIA
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 142
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	145
Duration of AE	4 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO

SAE Criteria HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。元喫煙者（1 箱／日を 25 年間，20[redacted] 年に禁煙）であった。メトトレキサート（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は肺炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 142 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は発熱，並びに呼吸時の胸痛及び全身の疼痛を発現し，救急科を受診した。被験者は肺炎と診断され，同日に入院した。治療薬として prednisone 及び抗生物質（詳細不明）が投与された。投与 145 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。投与 142～145 日目，本事象のため治験薬の投与を中断した。詳細情報を要求したが，入手できなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は，肺炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count (Reference Range: 0.91 - 4.28 GI/L)	Absolute Neutrophil Count (Reference Range: 1.96 - 7.23 GI/L)
1	1.42	3.65
141	1.26	9.77
183	1.62	6.35

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
虚血性脳卒中	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	7[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DEPRESSION	19[redacted]
DIABETES MELLITUS: DIABETES MELLITUS TYPE 2	19[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: REFLUX	[redacted]20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHRONIC COUGH	20[redacted]
DENTAL ABCESS	[redacted]20[redacted]
DISTAL RIGHT FIBULA AND TIBULA INJURY	19[redacted]
HOT FLUSHES	20[redacted]
LIGAMENT INJURY RIGHT KNEE	20[redacted]
POST MENOPAUSAL	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: FIBROMA REMOVAL LEFT BREAST	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 27	27

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
CALCIUM CARBONATE	1.0 OTHER	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
INSULIN DEFALAN	96 IU	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
INSULIN GLULISINE	26.0 IU	TID	Y: 19[redacted]	ONGOING
LEVOTHYROXINE	100 UG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
LITHIUM	400.0 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
CALCIUM WITH VITAMIN D	1.0 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
TIBOLONE	1.0 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CELECOXIB	200.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	50000 OTHER	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
GAVISCON	1.0 OTHER	PRN	-48	ONGOING
AUGMENTIN	1.0 G	BID	1	6
DICLOFENAC	50.00 OTHER	TID	1	6
PROBIOTICS	1.0 OTHER	BID	1	6

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	LEFT TRANSISCHAEMIC CEREBROVASCULAR ACCIDENT
Preferred term	虚血性脳卒中
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 23
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	24
Duration of AE	2 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	DIABETES

Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, LIFE THREATENING

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び糖尿病であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は虚血性脳卒中を発現した。

Clinical Course of Events 1:

投与 23 日目，被験者は左側の顔面，腕及び脚に運動消失及び感覚消失のいずれか又は両方を発現し，入院した。トロポニンは 22 ng/L（基準範囲：lower range ≥ 15 - ≤ 15 ng/L）であった。脳の核磁気共鳴画像法検査で，全般的な萎縮及び右頭頂部に急性出血を伴わない活動性の小さい梗塞領域が認められた。頚動脈超音波検査で，頚動脈洞領域（コンピュータ断層血管造影検査［造影剤あり］で 19%～20%）に両側性の非閉塞性疾患が認められた。心エコー検査では，最低程度の僧帽弁閉鎖不全を伴う僧帽弁前尖の逸脱が認められ，境界の駆出率は 40%～50%であった。心電図検査の結果は洞調律（V4～V6 誘導で± T in 1）であった。心電図遠隔測定では，24 時間のモニタリング中，重大な不整脈は認められなかった。低比重リポ蛋白コレステロールは，投与 1 日目で 60 mg/dL（基準範囲：96～206 mg/dL）及び投与 14 日目で 87 mg/dL であった。治療薬としてペリンドプリル，acetylsalicylic acid 及びアトルバスタチンが投与された。併用薬はセレコキシブであった。投与 26 日目，被験者は退院し，長期の後遺症又は他の症状はなかった。投与 27 日目，本事象のため治験薬の投与は中止された。投与 24 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，虚血性脳卒中は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，年齢（7[redacted] 歳）及び糖尿病（インスリン使用中）がアテローム性動脈硬化症のリスク因子である可能性を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
細菌性関節炎	X			X
肩回旋筋腱板症候群	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
CORONARY ARTERY DISEASE: DYSLIPIDEMIA	20[redacted]
DEPRESSION	20[redacted]
HYPERTENSION	19[redacted]
PERIPHERAL NERVE DISORDER: SENSORY PERIPHERAL NEUROPATHY	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
HYPERURICEMIA	[redacted]20[redacted]
MILD HYPERGLYCEMIA	[redacted]20[redacted]
MILD RENAL DYSFUNCTION	[redacted]20[redacted]
PERIPHERAL OEDEMA	20[redacted]
POST MENOPAUSAL	20[redacted]
GASTROINTESTINAL: APPENDICECTOMY	20[redacted]
GENITOURINARY: CESAREAN	19[redacted]
GENITOURINARY: CESAREAN SECTION	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: FRACTURE LEFT RADIAL HEAD SURGERY	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 96	96
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 97		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	5.00 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	10.0 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
SUPRAGESIC	2.00 OTHER	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
ATORVASTATIN	20.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	50000.0 OTHER	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
FLUOXETINE	20.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FUROSEMIDE	20.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METFORMIN	500.00 MG	QD	85	ONGOING
POTASSIUM	600.0 OTHER	QD	141	ONGOING
BISOPROLOL	5 MG	QD	288	ONGOING
ESOMEPRAZOLE	40 MG	QD	288	ONGOING
TIOTROPIUM	2.0 OTHER	QD	380	ONGOING
CO-DIOVAN	160/12.5 MG	QD	397	472
CEFAZOLIN	2.0 G	OTHER (ONCE)	474	474
CEFAZOLIN	1.0 G	OTHER (8 HOURLY)	474	475
PARACETAMOL	1.0 G	OTHER (6 HOURLY)	474	475
ENOXAPARIN	60.0 MG	QD	474	476
TRAMADOL	100.0 MG	OTHER (8 HOURLY)	474	476
OTHER ANALGESICS AND ANTIPYRETICS	2.00 OTHER	PRN	474	481
OTHER ANALGESICS AND ANTIPYRETICS	2.0 OTHER	TID	476	ONGOING
RIVAROXABAN	10.0 MG	QD	476	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ROTATOR CUFF SYNDROME
Preferred term	肩回旋筋腱板症候群
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 474
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	476
Duration of AE	3 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	RHEUMATOID ARTHRITIS
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	SEPTIC ARTHRITIS RIGHT WRIST AND FORE-ARM
Preferred term	細菌性関節炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 601
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	615
Duration of AE	15 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。BMI は 49.7 であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び軽度の高血糖であった。被験者は肩回旋筋腱板症候群及び細菌性関節炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

被験者は先行して非重篤な肩回旋筋腱板症候群を発現していたが，肩回旋筋腱板症候群（重篤）の発現前日に消失していた。投与 474 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は左肩の関節形成術のために入院した。治療薬として，リバーロキサバン，トラマドール，paracetamol，アヘンアルカロイド及びエノキサパリンが投与された。本事象のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 476 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，肩回旋筋腱板症候群は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，本事象は既存の関節リウマチに関連している可能性が高いことを挙げた。また，リスク因子として被験者の年齢を挙げた。

Clinical Course of Event 2:

投与 601 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は右手首及び前腕の化膿性関節炎を発現し，入院した。また，被験者は糖尿病を併発していた。尺側の腫脹，圧痛及び紅斑，並びに指を動かしたときに疼痛があり，被験者は腕を動かすことができなかった。C-反応性蛋白は 45.6 mg/L（基準範囲：< 5.0 mg/L）であり，リウマチ因子は正常範囲内であった。核磁気共鳴画像法検査では，前腕遠位に顕著な炎症の進行が認められた。造影剤投与後に，手首外側面に少量の液体貯留を伴う手首関節の滑膜領域の辺縁増強が認められるとともに，尺骨手根関節に顕著な増強が認められた。また，特に方形回内筋及び屈筋腱群の周囲全体を覆う前腕腹側面に顕著な軟部組織の炎症が認められた。更に，皮下組織の顕著な浮腫も認められ，比較的拡散した強調画像から軟部組織の拡散性炎症／感染過程が示唆された。治療薬として，paracetamol，トラマドール，ペチジン，ヒドロコルチゾン及びゲンタマイシンが投与された。併用関節リウマチ治療薬は，prednisone であった。投与 601～603 日目，細菌性関節炎のため治験薬の投与は中断された。投与 615 日目，細菌性関節炎は消失したと判断された。

治験責任医師は，細菌性関節炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，既存の関節リウマチ，高血糖，及び病的肥満（BMI は 49）と関連するインスリン抵抗性を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
浸潤性乳管癌	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 30 MG QD	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
IMMUNE DEFICIENCY DISEASE: POLYMYALGIA RHEUMATICA	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ACUTE DIZZINESS MRI HEAD NEGATIVE	[redacted]20[redacted]
LOWER LEG VARICOSITIES	20[redacted]
MAMMOGRAM	[redacted]20[redacted]
OA OF KNEE	
OBESITY	20[redacted]
POST MENAPAUSAL	20[redacted]
XEROSIS OF TOES NO FISSURING NOTED ON PE	[redacted]20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: TONSILLECTOMY	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: REMOVAL OF WISDOM TEETH	

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,2 - 4 DRINKS QD)
CIGARETTES (BEFORE, P1Y 1 PACK QD)	
CIGARS (ONGOING)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 99	99
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 100	[redacted]20[redacted] / 508	409

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
THERAGRAN	1 CAPSULE OTHER	QD	-344	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	-319	ONGOING
LEKOVIT CA	600 MG	QD	-298	ONGOING
GLUCOSAMINE	500 MG	OTHER (2 TIMES DAY)	-182	ONGOING
MONASCUS PURPUREUS	600 MG	BID	250	ONGOING
UBIDECARENONE	300 MG	QD	250	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	LOW GRADE INVASIVE DUCTAL CARCINOMA OF L BREAST ER/PR+/HER2 NEGATIVE/ NEU2+
Preferred term	浸潤性乳管癌
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 465
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	FAMILY HISTORY OF CANCER
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の閉経後の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。BMI は 36.3，元喫煙者（1 箱／日を 1 年間，19[redacted] 年に禁煙）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。前立腺癌，乳癌及び子宮癌の家族歴があった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）及びステロイド（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は浸潤性乳管癌を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 465 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は浸潤性乳管癌を発現した。被験者は，左乳頭の下部に痂皮を伴う腫瘤を発見した。マンモグラフィー検査で乳輪に不明瞭な陰影が認められ，超音波検査で乳輪後方部の 5 時の方向に 2 cm の真皮内腫瘤及び 1.4 cm の真皮下腫瘤が認められた。コア生検で浸潤性管癌が認められ，エストロゲン受容体は陽性及びヒト上皮成長因子受容体 2 は陰性であり，改訂 Scarff-Bloom-Richardson 分類は低グレード（3～4 点）と判定された。4 つのセンチネルリンパ節のうち，1 つに 5 mm の転移性病変が認められた。核磁気共鳴画像法検査で，左乳輪に 2.8 × 0.6 cm の真皮に達する腫瘤が認められた。左側の腋窩アデノパシーは認められなかった。投与 508 日目，本事象のため治験薬の投与が中止された。投与 525 日目（最終投与後 17 日目），単純乳房切断術が行われた。最終診察時点で，本事象は未消失と判断された。

治験責任医師は，浸潤性乳管癌は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，被験者の年齢，性別（女性）及び乳癌の家族歴（母親及び母方のおば）を含むリスク因子を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
急性胆嚢炎	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 30 MG QD	4[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: SKELAXIN ALLERGY	20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: WITH HEBERDEN'S AND BOUCHARD'S NODES	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
FIBROMYALGIA	[redacted]19[redacted]
HEADACHES	20[redacted]
INSOMNIA	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: TUBAL LIGATION	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 96	96
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 97	[redacted]20[redacted] / 516	420

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
PREGABALIN	75 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CYCLOBENZAPRINE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
TRAMADOL	100 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
ANOVLAR	0.02/1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVOTHYROXINE	100 UG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MELOXICAM	15 MG	QD	-147	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	-99	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	-76	ONGOING
MORPHINE	4 MG	OTHER (ONE DOSE)	7	7
ONDANSETRON	2 MG	OTHER (ONE DOSE)	7	7

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ACUTE CHOLECYSTITIS
Preferred term	急性胆嚢炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 7
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	10
Duration of AE	4 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	GALLSTONES LIKELY RELATED TO AGE, SEX, AND HORMONE THERAPY.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，4[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート（以下「MTX」）群にランダム化された。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。ホルモン系避妊薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は急性胆嚢炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 7 日目，被験者は腹痛の評価のため救急治療室を受診した。鎮痛薬を処方され，胆石症のため一般外科の診察を予約し帰宅した。投与 9 日目，胆石症を伴う急性胆嚢炎と診断され，入院した。翌日，胆嚢摘出術が行われた。治療薬として，オキシコドン及び ketorolac が投与された。併用薬は，loestrin 及び prednisone であった。本事象のため MTX の投与が中断されることはなかった。投与 10 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，急性胆嚢炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，年齢，性別及びホルモン系避妊薬がリスク因子となる胆石症を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
医療機器位置異常	X			
潜伏結核				X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 30 MG QD	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	[redacted]20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: CONTROLLED	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	20[redacted]
OSTEOPOROSIS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ALLERGIC CONJUNCTIVITIS	[redacted]20[redacted]
CONSTIPATION	[redacted]20[redacted]
HEADACHES	[redacted]20[redacted]
LEFT ANKLE FRACTURE	20[redacted]
OSTEOARTHROSIS	[redacted]20[redacted]
POST MENOPAUSAL	19[redacted]
VITAMIN D DEFICIENCY	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: BILATERAL KNEE REPLACMENT (REVISION)	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT TOTAL HIP REPLACEMENT	[redacted]20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: BILATERAL KNEE REPLACEMENT	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: BILATERAL TUBAL LIGATION	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: LEF HIP REPLACEMENT	[redacted]20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: LEFT HIP REPLACEMENT (REVISION)	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
TRAMADOL	50 MG	OTHER (EVERY 6 HRS)	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVOTHYROXINE	25 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	163
ERGOCALCIFEROL	50,000 IU	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
RANITIDINE	300 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DENOSUMAB	60 MG	OTHER (ONCE EVERY 6MONTHS)	Y: 20[redacted]	ONGOING
AXOTAL	50 MG	OTHER (EVERY 6HRS)	Y: 20[redacted]	ONGOING
CELECOXIB	200 MG	QD	-165	ONGOING
METOPROLOL	50 MG	QD	-165	ONGOING
DOCUSATE	100 MG	BID	163	ONGOING
HYDRALAZINE	UNK OTHER	PRN	163	ONGOING
LISINOPRIL	10 MG	QD	163	ONGOING
PANTOPRAZOLE	40 MG	QD	163	ONGOING
ENOXAPARIN	40 MG	OTHER (EVERY 24HRS)	163	170
MORPHINE	UNK OTHER	QD	163	170
SENNA ALEXANDRINA	UNK OTHER	QD	163	170

VICODIN	5-325 MG	OTHER (EVERY 4HRS)	163	220
LEVOTHYROXINE	25 UG	QD	172	795

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	DISLOCATED LEFT HIP PROSTHESIS
Preferred term	医療機器位置異常
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 163
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	171
Duration of AE	9 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	OSTEOARTHRITIS LEFT HIP
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	LATENT TB
Preferred term	潜伏結核
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 337
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート（以下「MTX」）群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。非喫煙者であった。関連する病歴は，骨粗鬆症，変形性関節症，左人工股関節置換及び再置換，並びに関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。MTX（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は医療機器位置異常及び潜伏結核を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 163 日目，被験者は座位から起立しようとした際，左股関節のポップ音を感じ，左人工股関節脱臼のため，入院した。起立不能及び歩行不能の症状が認められたが，疼痛はほとんどなかった。左人工股関節全置換の関節連結部の再置換，左股関節血腫の除去，及び大腿骨転子部のプレートの除去が行われた。医療機器位置異常のために投与された治療薬は報告されなかった。関連する併用薬はデノスマブであった。投与 164 日目，医療機器位置異常のため治験薬の投与は中断され，投与 171 日目に再開された。投与 170 日目，被験者は退院し，翌日に医療機器位置異常は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，医療機器位置異常は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，ヤヌスキナーゼ阻害は変形性関節症に関連はなく，股関節の変形性関節症は酷使又は外傷に関連することを挙げた。

Clinical Course of Event 2:

投与 337 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）はクォンティフェロン検査が陽性であった。胸部 X 線検査に問題はなく，活動性結核の徴候も認められなかった。スクリーニング時の結核検査は陰性であり，潜伏結核の発現時又は試験期間中に，本被験者に結核のリスク因子は認められなかった。治療薬としてイソニアジド及びピリドキシンが約 9 ヵ月間投与された。潜伏結核のため治験薬の投与が中断されることはなかった。

治験責任医師は，潜伏結核は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
心筋梗塞	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	5[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DEGENERATIVE JOINT DISEASE RIGHT HIP	20[redacted]
INGUINAL HERNIA	20[redacted]
PATENT FORAMEN OVALE (PFO)	19[redacted]
RIGHT HIP PAIN	20[redacted]
TONSILLITIS	19[redacted]
TORN MENISCUS RIGHT KNEE	20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: TONSILLECTOMY	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: ARTHROSCOPY RIGHT KNEE	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT TOTAL HIP REPLACEMENT	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (BEFORE)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (BEFORE, P20Y 0.5 PACK QD)	
CIGARS (BEFORE)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98

ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99	

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	QD	47	ONGOING
BIVALIRUDIN	UNKNOWN OTHER	OTHER (UNKNOWN)	47	47
GLYCERYL TRINITRATE	UNK OTHER	OTHER (ONE TIME)	47	48
MORPHINE	UNK OTHER	OTHER (ONE TIME)	47	48

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	MYOCARDIAL INFARCTION
Preferred term	心筋梗塞
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 47
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	50
Duration of AE	4 DAYS
Severity	LIFE THREATENING
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	CHEST PAIN
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION, LIFE THREATENING

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人男性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。元喫煙者（0.5 箱／日を 20 年間，20[redacted] 年に禁煙）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び卵円孔開存であり，スクリーニング時の心電図検査で左房拡大及び右脚ブロックの疑いがあった。副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は心筋梗塞を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 47 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は朝に胸痛を認め，痛みは高度かつ絶え間なくなったため，同日入院した。高度の血圧上昇が認められた。疼痛緩和のため，ニトログリセリン及び他の降圧薬並びにモルヒネが投与された。最初の心電図検査では，V2，V3 及び V4 誘導での R 波上昇を伴う前胸部誘導の顕著な ST 低下が認められた。ニトログリセリン投与後，心電図所見は改善した。その後の心電図検査では，最初の心電図所見は消失していた。左心カテーテル検査及び血管造影が行われ，遠位部の第 1 及び第 2 鈍縁枝に血栓による閉塞が認められ，術中に除去された。血管内及び左室超音波検査（造影剤あり）の結果は正常で，経食道心エコー検査（バブルテスト）の結果，卵円孔開存が認められた。トロポニンの最高濃度は 9.980 ng/mL であった（基準範囲：0.034 ng/mL 未満）。関連する併用関節リウマチ治療薬は，prednisone であった。投与 50 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。本事象のため治験薬の投与が中断されることはなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は，心筋梗塞は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，喫煙歴及び既存の心臓の状態（左房拡大及び右脚ブロックの心電図所見）を含む心筋梗塞のリスク因子を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
尿路感染		X		
尿路性敗血症	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 30 MG QD	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ASTHMA	19[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
MIGRAINE HEADACHE	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHRONIC SINUSITIS	19[redacted]
INSOMNIA	20[redacted]
JOINT PAIN	20[redacted]
POST MENOPAUSAL	[redacted]20[redacted]
SEASONAL ALLERGIES	19[redacted]
STIGMATA OF INFLAMMATION, RIGHT HAND SWELLING, AND RIGHT KNEE SWELLING AND RIGHT KNEE ANKLE SWELLING	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (ONGOING, P20Y 0.1 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (ONGOING)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 36	36

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
MELOXICAM	15 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	26
SALBUTAMOL	2 OTHER	PRN	-331	ONGOING
COLECALCIFEROL	1 OTHER	QD	-37	ONGOING
PREDNISONE	20 MG	QD	27	30
PREDNISONE	15 MG	QD	31	35
PREDNISONE	10 MG	QD	36	39
BACTRIM	400 MG	BID	40	41
DIPHENHYDRAMINE	50 MG	OTHER (ONE TIME DOSE)	41	41
FAMOTIDINE	20 MG	OTHER (ONE TIME DOSE)	41	41
METHYLPREDNISOLONE	125 MG	OTHER (ONE TIME DOSE)	41	41
PARACETAMOL	1000 MG	OTHER (SINGLE DOSE)	43	43
PIP/TAZO	3.375 %	OTHER (SINGLE DOSE)	43	43

EVENT #1: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	UTI
Preferred term	尿路感染
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 36
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	49 (13 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	14 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY

Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	SEPSIS SECONDARY TO UTI
Preferred term	尿路性敗血症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 43 (7 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	45 (9 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	3 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート（以下「MTX」）群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。MTX（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は尿路感染及び尿路性敗血症を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 36 日目，被験者は体調が悪いと感じ始め，3 日後に尿路感染と診断された。被験者は先行して関節リウマチ再燃を発現しており，投与 35 日目に消失していた。尿培養検査で，大腸菌が陽性であった。治療薬として Bactrim が投与されたが，Bactrim への反応は不明であった。Bactrim の投与は中止され，治療薬としてジフェンヒドラミン及びメチルプレドニゾロンが投与された。その後，尿路感染の治療薬は，レボフロキサシンに変更された。投与 49 日目（最終投与後 13 日目），尿路感染は消失したと判断された。尿路感染のため MTX の投与は中止された（最終投与日は投与 36 日目）。投与 43 日目（最終投与後 7 日目），被験者は発熱（39.8℃），悪寒，頻脈及び失見当識を発現し，救急治療室を受診した。翌日，尿路感染に続発した敗血症

のため入院した。尿検査の結果，白血球は 2+（基準範囲は提供されなかった）であり，血液培養検査で大腸菌が陽性であった。治療薬として，タゾバクタム／ピペラシリン及びレボフロキサシンが投与された。併用薬は，prednisone 及びデキサメタゾンであった。投与 45 日目（最終投与後 9 日目），尿路性敗血症は消失したと判断され，翌日，被験者は退院した。

治験責任医師は，尿路感染は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

治験責任医師及び治験依頼者は，尿路性敗血症は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count (Reference Range: 0.91 - 4.28 GI/L)	Absolute Neutrophil Count (Reference Range: 1.96 - 7.23 GI/L)
1	2.67	1.93
27	2.47	2.33
55	2.24	2.89

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
浸潤性乳管癌	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 15 MG QD	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ASTHMA	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
OBESITY	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CARPAL TUNNEL SYNDROME	[redacted]20[redacted]
OSTEOPENIA	[redacted]20[redacted]
POST MENOPAUSE	[redacted]20[redacted]
SHOULDER SYNOVITIS	[redacted]20[redacted]
SLEEP DISORDER	[redacted]20[redacted]
TUBAL LIGATION	20[redacted]
UTI	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99	[redacted]20[redacted] / 407	309

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
NAPROXEN	200 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	-183	ONGOING
PARACETAMOL	500 MG	OTHER (2 TABLETS PRN)	-183	ONGOING
MULTIVITAMIN	500 MG	QD	-28	ONGOING
BISACODYL	100 MG	PRN	56	ONGOING
LISINOPRIL	10 MG	QD	253	394
SPIRONOLACTONE	25 MG	OTHER (1 PO QD FOR 1 WEEK THAN 1 PO BID PRN)	337	394
HYDROCHLOROTHIAZIDE	12.5 MG	QD	394	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	INFILTRATING DUCTAL CARCINOMA
Preferred term	浸潤性乳管癌
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 411 (4 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	LIFE THREATENING
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	LIFE THREATENING

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート（以下「MTX」）群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。閉経後，非喫煙者であった。関連する病歴は，関節リウマチ（19[redacted] 年～）及び肥満（BMI は 31.6）であった。癌の家族歴はなかった。MTX（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は浸潤性乳管癌を発現した。

Clinical Course of Event 1:

被験者は，マンモグラフィー検査（日付不明）で異常が認められた。投与 411 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は右乳房のコア生検で，浸潤性管癌（第 3 期）が認められ，エストロゲン受容体は陽性（核染色で 90%超の細胞が陽性，高強度），プロゲステロン受容体は陰性（核染色で 1%未満の細胞が陽性，高強度），ヒト上皮成長因子受容体 2 は 1+であった。同日，右腋窩リンパ節の超音波ガイド下コア生検が行われ，浸潤性管癌の特徴と類似した腺癌が認められた。投与 407 日目，本事象のため治験薬の投与は中止された。最終診察時点で，本事象は未消失であった。

治験責任医師は，浸潤性乳管癌は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，被験者の年齢，性別（女性），肥満，及び閉経後をリスク因子として挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
蜂巣炎	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 30 MG QD	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
EYE DISEASE/DISORDER: DRY EYES	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
MIGRAINE HEADACHE	19[redacted]
OSTEOPOROSIS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
APPENDICITIS	19[redacted]
ENDOMETRIOSIS	19[redacted]
GALLSTONES	19[redacted]
OLECRANON BURSITIS	20[redacted]
SEASONAL ALLERGIES	20[redacted]
VITAMIN D DEFICIENCY	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: HYSTERECTOMY	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: APPENDECTOMY	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: CHOLECYSTECTOMY	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (ONGOING, P44Y 0.5 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 99	99
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 100	[redacted]20[redacted] / 443	344

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
CETIRIZINE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
VINCENTS	1000 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	-210	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	50000 IU	EVERY WEEK	-188	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	-188	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	-188	ONGOING
ALENDRONIC ACID	35 MG	EVERY WEEK	-142	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	60 MG	OTHER (ONCE)	363	363
ESOMEPRAZOLE	20 MG	QD	385	ONGOING
CEFTRIAXONE	1 G	QD	385	385
ONDANSETRON	4 MG	QD	385	385
OXYCOCET	1 OTHER	OTHER (UNKNOWN)	385	385
SODIUM CHLORIDE	1000 ML	QD	385	385
VANCOMYCIN	1500 MG	QD	385	385
VANCOMYCIN	1 OTHER	QD	385	387
HYDROMORPHONE	1 OTHER	OTHER (SINGLE DOSE)	386	386
HYDROMORPHONE	1 MG	OTHER (SINGLE DOSE)	386	386
SODIUM CHLORIDE	1000 MG	OTHER (ONCE)	386	386
OXYCOCET	5/325 MG	OTHER (Q4HRS)	386	388
CEFTRIAXONE	1 G	QD	386	390
ENOXAPARIN	40 MG	QD	386	390
LACTOBACILLUS RHAMNOSUS	1 OTHER	QD	386	390
NICOTINE	21 MG	QD	386	390
ONDANSETRON	4 MG	OTHER (Q4HR)	386	390
PANTOPRAZOLE	40 MG	QD	386	390

PARACETAMOL	325 MG	OTHER (2 TABS Q4HR)	386	390
SIMETICONE	30 ML	OTHER (Q6HR)	386	390
VICODIN	5/325 MG	OTHER (Q4HR)	386	390
NAPROXEN	500 MG	QD	386	396

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	TREATMENT FAILURE OF WORSENING OF RIGHT ARM CELLULITIS
Preferred term	蜂巣炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 386
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	419
Duration of AE	34 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート（以下「MTX」）群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。喫煙者（0.5 箱／日を 44 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。MTX（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は蜂巣炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 386 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted]歳）は先行して擦り傷からの右腕の蜂巣炎を発現しており，右腕の蜂巣炎が悪化し，入院した。右腕の腫脹，疼痛，発熱，嘔吐，軽度の指のしびれ感，及び肘の運動制限が認められた。右肘頭粘膜嚢を吸引し，培養検査が行われた。吸引物の培養では黄色ブドウ球菌が陽性で，血液培養ではグラム陽性球菌が陽性であった。末梢挿入型中心静脈カテーテルが挿入された。治療薬として，セフトリアキソン，バンコマイシン，Vicodin，オキシコドン，oxycocet，ヒドロモルフォン，モルヒネ，及びヒドロコルチゾンが投与

された。関連する併用関節リウマチ薬は，prednisone であった。投与 385～408 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 390 日目，被験者は退院し，自宅で抗生物質（静脈内）を受けた。投与 419 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，蜂巣炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，過去の擦過傷，被験者の年齢及び喫煙歴を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
肺塞栓症	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	5[redacted]	FEMALE	BLACK OR AFRICAN AMERICAN

Medical History*	Onset Date
ASTHMA	19[redacted]
DEPRESSION: DISEASE RELATED	[redacted]20[redacted]
DIABETES MELLITUS	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	[redacted]20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: DIAGNOSED PER PT ON LABS NEVER MEDICATED	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
OBESITY	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ABSENT RIGHT ANKLE AND BILATERAL BICEPS REFLEXES	[redacted]20[redacted]
ANXIETY	[redacted]20[redacted]
COLONOSCOPY	[redacted]20[redacted]
ENDOSCOPY	[redacted]20[redacted]
JOINT PAIN	20[redacted]
MENOPAUSAL SYNDROME	[redacted]20[redacted]
OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA	20[redacted]
SEASONAL ALLERGIES	20[redacted]
SOFT SYSTOLIC MURMER	[redacted]20[redacted]
TUBAL LIGATION	19[redacted]
VITAMIN D DEFICINCY	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 29	29

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
SALBUTAMOL	2 OTHER	OTHER (EVERY 4 HOURS)	Y: 19[redacted]	ONGOING
SERETIDE	100/50 OTHER	BID	Y: 19[redacted]	ONGOING
MULTIVITAMIN	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	27
METFORMIN	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
MONTELUKAST	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BUPROPION	150 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
TRAMADOL	50 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
ASCORBIC ACID	1000 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
LORAZEPAM	1 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	7.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
NAPROXEN	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	27
MAGNESIUM	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
BUDESONIDE W/FORMOTEROL FUMARATE	160/4.5 OTHER	OTHER (2 PUFFS BID PRN)	-177	ONGOING
SALBUTAMOL	90 OTHER	OTHER (2 PUFFS QID PRN)	-177	ONGOING
LANSOPRAZOLE	30 MG	QD	-163	ONGOING
FISH OIL	1600 MG	QD	-146	ONGOING
IODINE	5 MG	QD	-146	ONGOING
MIRTAZAPINE	45 MG	QD	-146	ONGOING

VICODIN	7.5/325 MG	BID	-115	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	800 IU	QD	-86	ONGOING
ESTRADIOL	2 G	OTHER (2 TIMES A WEEK)	-41	ONGOING
PAROXETINE	7.5 MG	QD	-41	26
FLUTICASONE	137 OTHER	QD	-36	ONGOING
LISINOPRIL	40 MG	QD	27	42

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	PULMONARY EMBOLISM
Preferred term	肺塞栓症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 27
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	32 (3 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	6 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	CONCOMITANT MEDICATION
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の黒人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。BMI は 44.9（肥満と判断された）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），糖尿病（20[redacted] 年）及び高血圧（20[redacted] 年）であった。肺塞栓症及び深部静脈血栓症の病歴はなかった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（メトトレキサート 25 mg）（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。副腎皮質ステロイドを使用中であり，エストロゲンホルモン療法中であった。被験者は肺塞栓症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 27 日目，被験者は全身脱力，頭部ふらふら感，発汗，疲労，頭痛，労作時呼吸困難，及び左側のしびれ感とピリピリ感を伴う異常感覚を発現し，入院した。胸部のコンピュータ断層撮影（以下「CT」）画像で，両側に複数の小さい肺動脈塞栓が認められた。胸部 X 線画像及び

頭部 CT 画像は正常であった。心エコー検査の結果，左室駆出分画率は 55%～60%で，左室肥大及び軽度の肺動脈高血圧が認められた。心電図検査の結果，T 波逆転を伴う洞性頻脈及び右心房の両側性肥大が認められた。下肢超音波検査の結果，深部静脈血栓症は認められなかった。試験期間を通して血小板数は正常範囲内であった。治療薬として，ワルファリンが投与された。併用薬は，エストラジオール及び prednisone であった。本事象のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 29 日目）。投与 32 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 3 日目），本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，肺塞栓症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，被験者が高い背景リスク（ホルモン療法を含む併用薬）を有していたことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
大腿骨骨折	X			
治癒不良	X			
潜伏結核				X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	7[redacted]	FEMALE	AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	[redacted]20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ACUTE APPENDICITIS	[redacted]20[redacted]
BILATERAL KNEE ARTHROCSOPY	[redacted]20[redacted]
BULGING DISCS	[redacted]20[redacted]
ENDOVENOUS LASER ABLATION	[redacted]20[redacted]
HYPERCHOLESTEROL	20[redacted]
LEFT FOOT BUNIONS	19[redacted]
NEPHROLITHIASIS	20[redacted]
PERICARDITIS	[redacted]20[redacted]
RIGHT FOOT PLANTAR FASCIA TEAR	[redacted]20[redacted]
RIGHT TOOTH IMPLANT (EXACT TOOTH UNKNOWN)	[redacted]20[redacted]
RIGHT UNICOMPARTMENTAL KNEE	[redacted]20[redacted]
SWEATING	[redacted]20[redacted]
UTERINE CYST	[redacted]20[redacted]
VARICOSE VEINS	20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: ADENOIDECTOMY	19[redacted]

EYE/EAR/NOSE/THROAT: TONISLECTOMY	19[redacted]
GENITOURINARY: HYSTERECTOMY	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LAMINECTOMY L4-L5	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT 2ND MTP CLAW TOE REPAIR	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT 2ND MTP CLAW TOE REPAIR-REPEAT	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT FOOT BUNIONECTOMY	[redacted]19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT TOTAL KNEE REPLACEMENT	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: PARTIAL RIGHT KNEE REPLACEMENT	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT FOOT LIPOMA REMOVAL	[redacted]19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: APPENDECTOMY	[redacted]20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: UMBILICAL HERNIA REPAIR	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,2 - 4 DRINKS QD)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 105	105
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 106		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ASCORBIC ACID	1000 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	2000 IU	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
CURCUMA LONGA	500 IU	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
CYANOCOBALAMIN	500 IU	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
FISH OIL	1000 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
HAIR, SKIN & NAILS	1 OTHER	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
FISH OIL	1000 IU	QD	Y: 19[redacted]	308
TRAMADOL	50 MG	PRN	Y: 20[redacted]	308

LISINOPRIL	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PRAVASTATIN	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	308
LEVOTHYROXINE	25 OTHER	QD	-185	308
BORON W/CALCIUM/CIMICIFUGA RACEMOSA EXTRACT/F	1 OTHER	QD	-52	308
ALENDRONIC ACID	70 MG	EVERY WEEK	-1	308
FOLIC ACID	2 MG	QD	61	308
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	QD	310	ONGOING
CALCIUM WITH VITAMIN D	UNKNOWN OTHER	QD	310	ONGOING
CYANOCOBALAMIN	500 OTHER	QD	310	ONGOING
LEVOTHYROXINE	0.025 OTHER	QD	310	ONGOING
LISINOPRIL	10 MG	QD	310	ONGOING
DICLOFENAC	10 MG	QID	310	455
OXYCOCET	10 MG	OTHER (Q4HRS PRN)	310	455
OXYCODONE	10 MG	BID	310	455
ALENDRONIC ACID	70 MG	EVERY WEEK	394	478
CALCIUM	1200 MG	BID	485	ONGOING
DENOSUMAB	60 MG	OTHER (EVERY 6 MONTHS)	485	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	FRACTURED LEFT FEMUR
Preferred term	大腿骨骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 307
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	425
Duration of AE	119 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	FALL
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	LATENT TUBERCULOSIS
Preferred term	潜伏結核
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 421
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #3: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	INCOMPLETE HEALING PREVIOUS REPAIR OF LEFT TROCHANTERIC HIP FRACTURE
Preferred term	治癒不良
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 513
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	513
Duration of AE	1 DAY
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	INCOMPLETE HEALING OF TROCHANTERIC HIP FRACTURE
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted] 歳（登録時）のアメリカ先住民／アラスカ先住民女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。非喫煙者であった。関連する病歴は，骨粗鬆症及び関節リウ

マチ（20[redacted] 年～）であった。メトトレキサート（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は大腿骨骨折，治癒不良及び潜伏結核を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 307 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は雨で滑って左臀部で着地し，その後に入院した。左臀部の X 線検査の結果，大腿骨転子部骨折が認められた。翌日，被験者は左髄内釘固定術を受けた。治療薬として，オキシコドン，oxycocet 及びジクロフェナクが投与された。併用薬はアレンドロン酸であった。投与 308～310 日目，大腿骨骨折のため治験薬の投与は中断された。投与 425 日目，大腿骨骨折は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，大腿骨骨折は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，骨粗鬆症の合併（アレンドロン酸を使用中）がある 7[redacted] 歳の女性の転倒を挙げた。

Clinical Course of Event 2:

投与 421 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は潜伏結核を発現した。胸部 X 線検査は正常で，活動性結核の徴候は認められなかった。スクリーニング時の胸部 X 線検査に問題はなく，潜伏結核の発現時又は試験期間中に，本被験者に結核のリスク因子は認められなかった。潜伏結核のため治験薬の投与が中断されることはなかった。

治験責任医師は，潜伏結核は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Clinical Course of Event 3:

投与 513 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は先行して大腿骨骨折（消失）を発現しており，治癒不良のため入院した。左臀部の X 線検査の結果は不明であった。投与 513 日目，整形外科医は左人工股関節置換術を行った。治療薬は報告されなかった。投与 513～533 日目，治癒不良のため治験薬の投与は中断された。投与 513 日目，治癒不良は消失したと判断された。投与 520 日目，被験者は退院した。

治験責任医師は，治癒不良は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，転倒による左大腿骨転子部骨折の合併症に関連している可能性が高いことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
穿孔性虫垂炎	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	4[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DEGENERATIVE DISC DISEASE: CERVICAL	[redacted]20[redacted]
DEPRESSION: HISTORY OF DEPRESSION	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	[redacted]20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	[redacted]20[redacted]
OBESITY	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ATROPHY OF THYROID	[redacted]20[redacted]
BENIGN FAMILIAL TREMOR OF BILATERAL HANDS	[redacted]20[redacted]
CARPAL TUNNEL SYNDROME	[redacted]20[redacted]
DEXTROSCOLIOSIS L3	[redacted]20[redacted]
HYPERHIDROSIS	[redacted]20[redacted]
INSOMNIA	20[redacted]
LUMBAR SPONDYLOSIS	[redacted]20[redacted]
POLYCYSTIC OVARY SYNDROME	20[redacted]
RIGHT LATERAL EPICONDYLITIS	[redacted]20[redacted]
SYNOVITIS OF THE METATARSOPHALANGEAL JOINTS	[redacted]20[redacted]
SYNOVITIS OF THE PROXIMAL IP JOINTS	[redacted]20[redacted]
THORACIC SPONDYLOSIS	[redacted]20[redacted]
TINNITUS	[redacted]20[redacted]
VITAMIN D DEFICIENCY	[redacted]20[redacted]
WATER RETENTION	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: TUBAL LIGATION	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: CARPAL TUNNEL RELEASE	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (ONGOING, P21Y 0.25 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
TRAZODONE	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BUPROPION	150 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	5000 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DULOXETINE	120 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVOTHYROXINE	100 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DICLOFENAC	75 MG	QD	-169	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	-125	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	-69	ONGOING
LISDEXAMFETAMINE	30 MG	QD	140	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	183	ONGOING
ENOXAPARIN	40 MG	QD	289	289
FAMOTIDINE	20 MG	OTHER (ONCE)	289	289
FENTANYL	100 OTHER	OTHER (ONCE)	289	289
MIDAZOLAM	2 MG	OTHER (ONCE)	289	289
MORPHINE	4 MG	OTHER (ONCE)	289	289
PROCHLORPERAZINE	10 MG	OTHER (ONCE)	289	289
RINGER-LACTATE	10 ML	OTHER (ONCE)	289	289
SODIUM CHLORIDE	1000 ML	OTHER (ONCE)	289	289
XYLOCAINE-EPINEPHRINE	30 ML	OTHER (ONCE)	289	289

HYDROMORPHONE	1 MG	PRN	289	290
KETOROLAC	30 MG	QD	289	290
PIP/TAZO	13.5 G	TID	289	291

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	RUPTURED APPENDIX
Preferred term	穿孔性虫垂炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 289
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	291
Duration of AE	3 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	BLOCKAGE IN THE LINING OF THE APPENDIX
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，4[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。BMI は 43.6（肥満と判断された），少量飲酒者（2 杯未満／日）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。ステロイド（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，メトトレキサート（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は穿孔性虫垂炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 289 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は虫垂破裂を発現し，入院した。被験者は救急治療室に入室し，下腹部の鋭い，痙攣性の痛みを訴えた。痛みは臀部まで放散し 30 分間持続した。悪心は認められたが，嘔吐はなかった。被験者は前日の夜から気分不良であり，少量しか摂食できなかった。排便量は少ないが正常で，血便はなかった。血尿，排尿困難，頻尿，又は膣分泌物若しくは出血もなかった。関連する臨床検査値を下表に示す。腹部及び骨盤のコンピュータ断層撮影検査（造影剤あり）の結果，急性虫垂炎が認められた。虫垂に 1 cm 未満の結石が 2 つ認められた。また，虫垂の壁外に袋状のガス像が隣接して 2 つ認められ，1 つ以上の微小穿孔が認められた。骨盤内の遊離液は反応性，感染性又は右卵巣嚢胞による可能性があり，子宮下部に細長い低濃度域が認められた。しかし，正確な原因又は臨床的な重要性は不明であった。同日，虫垂切除術が行われた。虫垂の外科病理学検査の結果，好中球浸出液，貫壁性の好

中球浸潤物，及び穿孔のある貫壁性の壊死を伴う広範囲の破裂が認められた。悪性腫瘍は認められなかった。治療薬として，モルヒネ及びタゾバクタム／ピペラシリンが投与された。投与 288 日目，本事象により治験薬の投与は中断され，投与 291 日目に再開された。投与 291 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，穿孔性虫垂炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，急性虫垂炎の合併症に関連している可能性が高いことを挙げた。なお，急性虫垂炎は一般集団でよくみられ，生涯で最大 10 人に 1 人の割合でみられることが報告されている（Martin, RF. Acute appendicitis in adults: Diagnostic evaluation in: Up to date, Waltham, MA (Accessed on March 23, 2018)）。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Bilirubin (Reference Range: 3 - 21 umol/L)	Aspartate Aminotransferase (Reference Range: 9 - 34 U/L)	Alanine Aminotransferase (Reference Range: 6 - 34 U/L)	Lactic Acid (Venous) (Reference Range: 0 - 2.0 mmol/L)	Absolute Lymphocyte Count (Reference Range: 0.91 - 4.28 GI/L)	Absolute Neutrophil Count (Reference Range: 1.96 - 7.23 GI/L)
1	7	30	26	Not Reported	1.65	5.17
	Bilirubin (Reference Range: 0.2 - 1.0 mg/dL)	**Aspartate Aminotransferase (Reference Range: < 38 U/L)**	**Alanine Aminotransferase (Reference Range: < 79 U/L)**		**Absolute Lymphocyte Count (Reference Range: 1.0 - 4.8 K/MCL)**	**Absolute Neutrophil Count (Reference Range: 1.8 - 7.7 K/MCL)**
289	0.7	23	16	4.4	2.8	16.6
290	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported	1.0	14.2
291	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported	1.3	11.0

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		X		
肋軟骨炎	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ASTHMA	20[redacted]
CHOLECYSTITIS	19[redacted]
DEPRESSION	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	19[redacted]
HEARING DISORDER: RIGHT EAR HEARING LOSS FROM CRANIOTOMY	20[redacted]
HYPERTENSION	19[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
SEIZURE DISORDER/CONVULSIONS: SEIZURES DUE TO ARNOLD CHIARI MALFORMATION	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ARNOLD CHIARI MALFORMATION	20[redacted]
CESAREAN SECTION	[redacted]19[redacted]
CHRONIC PAIN	20[redacted]
DYSLIPIDEMIA	19[redacted]
FIBROMYALGIA	20[redacted]
HIATAL HERNIA	20[redacted]
JOINT PAIN	20[redacted]
MENIERE'S	20[redacted]
MENNHORAGIA	19[redacted]
MILD CARDIOMEGALY	[redacted]20[redacted]
NAUSEA	20[redacted]
OVER ACTIVE BLADDER	20[redacted]
PRE DIABETIC	[redacted]20[redacted]

RIGHT ACL TEAR	19[redacted]
TOENAIL FUNGUS	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT CARPAL TUNNEL RELEASE	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT ACL RECONSTRUCTION	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT ACL REPAIR	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT CARPAL TUNNEL RELEASE	19[redacted]
NEUROLOGIC AND PSYCHIATRIC SYSTEM: ARNOLD CHIARI MALFORMATION DECOMPRESSION	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: CESAREAN SECTION	[redacted]19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: CHOLECYSTECTOMY	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: CRANIOTOMY	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: OOPHERECTOMY	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99	[redacted]20[redacted] / 497	399

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
VERAPAMIL	80 MG	TID	Y: 19[redacted]	ONGOING
BUDESONIDE W/FORMOTEROL FUMARATE	160/4.5 %	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
SALBUTAMOL	200 OTHER	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
LOSARTAN	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OXYBUTYNIN	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
RANITIDINE	150 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
VICODIN	10/325 MG	QID	Y: 20[redacted]	ONGOING

MELOXICAM	1.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	5000 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ALENDRONIC ACID	70 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
ATORVASTATIN	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CITALOPRAM	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
GABAPENTIN	300 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	-269	ONGOING
IBUPROFEN	800 MG	TID	-269	ONGOING
CYCLOBENZAPRINE	10 MG	OTHER (QHS)	-176	ONGOING
PREDNISONE	2.5 MG	QD	-129	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	181	483
AMBEREN	2 OTHER	QD	320	ONGOING
MULTIVITAMIN	1 OTHER	QD	320	ONGOING
CURCUMA LONGA	500 MG	QD	393	ONGOING
METFORMIN	750 MG	BID	393	ONGOING
TERBINAFINE	250 MG	QD	393	424
HYDROCHLOROTHIAZIDE	12.5 MG	QD	412	ONGOING
ONDANSETRON	8 MG	PRN	412	ONGOING
PENTOXIFYLLINE	400 MG	BID	412	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	OTHER (AS DIRECTED)	412	417

EVENT #1: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	ELEVATED ALT
Preferred term	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 421
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	COSTOCHONDRITIS
Preferred term	肋軟骨炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 423
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	426
Duration of AE	4 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	RHEUMATOID ARTHRITIS
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。非飲酒者であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び線維筋痛であった。メトトレキサート（以下「MTX」）及びステロイドを使用中であった。被験者はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び肋軟骨炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 421 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）はアラニンアミノトランスフェラーゼが増加（116 U/L）した。追加の臨床検査値を下表に示す。併用薬は，ヒドロクロロチアジド，テルビナフィン，メチルプレドニゾロン及びペントキシフィリンであった。投与 417 日目，メチルプレドニゾロンの投与は終了した。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加のため MTX 及びテルビナフィンの投与は中止された。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 497 日目）。最終診察時点で，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は未消失と判断された。

治験責任医師は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Clinical Course of Event 2:

投与 423 日目，被験者は胸痛及び息切れを発現し，翌日に肋軟骨炎のため入院した。被験者は前胸部に持続的な疼痛があり（深呼吸により再現），労作時に息切れが悪化した。吸入薬を使用しても効果はなかった。治療薬は報告されなかった。併用薬は MTX 及び prednisone であった。胸部コンピュータ断層撮影検査（造影剤あり）の結果，急性所見及び肺塞栓症のエビデンスは認められなかった。胸部 X 線の結果，急性の心肺疾患は認められなかった。心電図検査の結果，左脚後枝ブロックは消失していた。経胸壁心エコー検査の結果，軽度の同心円性左室肥大が認められた。左室収縮機能は保たれており，駆出率は 55%～60%であった。Lexiscan 負荷試験での駆出率は 70%であり，不明確な最小限の前部虚血が認められた。負荷試験の結果，安静時の心電図検査は正常であった。lexiscan は 10 秒超間隔で投与され，投与後に心拍数の著しい上昇が認められた。顕著な ST 部分変化は認められなかった。投与 426 日目，肋軟骨炎のため治験薬の投与は中断され，投与 427 日目に再開された。投与 426 日目，被験者は退院し，肋軟骨炎は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，肋軟骨炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，既存の関節リウマチに関連している可能性が高いことを挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Alanine aminotransferase (Reference Range: 6 - 34 U/L)	Aspartate aminotransferase (Reference Range: 9 - 34 U/L)	Total Bilirubin (Reference Range: 3 - 21 umol/L)
1	43	29	5
421	116	45	5
460	269	131	5
482	97	66	7

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
急性胆嚢炎	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 15 MG QD	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
CHOLELITHIASIS	[redacted]20[redacted]
DEGENERATIVE DISC DISEASE: OSTEOCHONDROSIS	
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
SCOLIOSIS	

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P30Y 0.5 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	-49	99
MELOXICAM	15 MG	QD	-49	183
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	QD	-49	183

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ACUTE CALCULOUS CHOLECYSTITIS.
Preferred term	急性胆嚢炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 4
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	9
Duration of AE	6 DAYS
Severity	LIFE THREATENING
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	ACUTE CALCULOUS CHOLECYSTITIS
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION, LIFE THREATENING

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート（以下「MTX」）群にランダム化された。喫煙者（0.5 箱／日を 30 年間）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び胆石症であった。被験者は急性胆嚢炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 4 日目，被験者は右季肋部に疼痛を認め，同日，胆嚢炎のため入院した。翌日，胆嚢摘出術が行われた。治療薬として，セフトリアキソンが投与された。本事象のため MTX の投与は投与 1 日目に中断され，投与 15 日目に再開された。併用関節リウマチ治療薬は，メロキシカムであった。投与 9 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，急性胆嚢炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，既存の胆石症を挙げた。特に，盲検下の治験薬投与後短期間

で本事象が発現したことから，胆汁性閉塞の悪化とヤヌスキナーゼ阻害の関連はない。本事象は一次感染事象ではなかった。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
腎盂腎炎	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 30 MG QD	3[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ANEMIA	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: MYOPIA	
OSTEOPOROSIS	
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
COLPITIS	
EUTHYROID GOITER	
HYSTEROMYOMA	

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
DICLOFENAC	75 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	7.5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	8 MG	QD	-48	ONGOING
COLECALCIFEROL	2000 IU	QD	-16	ONGOING
DURAPATITE	1660 MG	BID	-16	ONGOING
IRON	320 MG	BID	19	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	186	ONGOING
CYANOCOBALAMIN	500 OTHER	EVERY WEEK	193	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	PYELONEPHRITIS
Preferred term	腎盂腎炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 235
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	245
Duration of AE	11 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	NA
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，3[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート（以下「MTX」）群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，膣炎及び関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。MTX（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は腎盂腎炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 235 日目，被験者は排尿困難及び発熱を発現し，腎盂腎炎のため入院した。診断検査又は結果は報告されなかった。治療薬として，オーグメンチン配合錠及び furamag が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，メチルプレドニゾロンであった。投与 237～250 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 245 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，腎盂腎炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count (Reference Range: 0.91 - 4.28 GI/L)	Absolute Neutrophil Count (Reference Range: 1.96 - 7.23 GI/L)
1	4.45	3.31
186	4.46	5.28
256	4.52	5.26

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
胸部損傷	X			
足骨折	X			
胸水症	X			
脊椎圧迫骨折	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 15 MG QD	5[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
CHOLELITHIASIS	
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (BEFORE, P30Y 10 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	337
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	QD	184	289
AMBROXOL	75 MG	QD	216	225
AMOXI-CLAVULANICO	875/125 MG	BID	216	225
CEFTAZIDIME	NA OTHER	OTHER (NA)	249	275
CETIRIZINE	NA OTHER	OTHER (NA)	249	275
ESCIN	NA OTHER	OTHER (NA)	249	275
LEVOFLOXACIN	NA OTHER	OTHER (NA)	249	275
TRISOL	NA OTHER	OTHER (NA)	249	275

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	CATATRAUMA CLOSED UNSTABLE COMPRESSIVE-FRAGILE BODY FRACTURE TH 7 WITH RELATIVE SPINAL STENOSIS CLOSED FRACTURE OF THE HEEL BONE WITHOUT DISPLACEMENT CLOSED TRAUMA TO THE CHEST BILATERAL HYDROTHORAX
Preferred term	胸部損傷; 足骨折; 胸水症; 脊椎圧迫骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 249
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	275
Duration of AE	27 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	POLYTRAUMA
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人男性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート（以下「MTX」）群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。元喫煙者（10 箱／日を 30 年間，20[redacted] 年に禁煙）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であ

った。MTX（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は胸部損傷，胸水症，脊椎圧迫骨折及び足骨折を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 249 日目，被験者は第 7 胸椎の catatrauma 不安定な閉鎖性圧迫脆弱性骨折及び関連する脊柱管狭窄症，転位を伴わない踵骨の閉鎖骨折，並びに両側胸水症を伴う閉鎖性胸部外傷を発現し，入院した。投与 260 日目，第 6，第 8 及び第 9 胸椎の脊椎固定術が行われた。治療薬として，セチリジン，セフタジジム，及びレボフロキサシンが投与された。併用薬はメチルプレドニゾロン及びジクロフェナクであった。投与 250 日目，胸部損傷，足骨折，胸水症及び脊椎圧迫骨折のため治験薬の投与は中断され，投与 276 日目に再開された。投与 275 日目，被験者は退院し，胸部損傷，足骨折，胸水症及び脊椎圧迫骨折は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，胸部損傷，足骨折，胸水症及び脊椎圧迫骨折は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，外傷に関連している可能性が高いことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
四肢膿瘍	X			X
血中クレアチンホスホキナーゼ増加				X
肺炎	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERLIPIDEMIA: HYPERCHOLESTEROLEMIA	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
OSTEOPOROSIS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
OSTEOCHONDROSIS	20[redacted]
POST-MENOPAUSAL	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
MELOXICAM	15 MG	QD	Y: 20[redacted]	183
CALCEMIN	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
AMLODIPINE BESILATE W/INDAPAMIDE/PE	10/2.5/5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SIMVASTATIN	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	7.5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	99
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	QD	Y: 20[redacted]	183
CEFTRIAXONE	1 G	BID	51	55
METHYLPREDNISOLONE	1 MG	QD	255	337
ACETYLCYSTEINE	NA OTHER	OTHER (NA)	293	304
AMBROXOL	NA OTHER	OTHER (NA)	293	304
ASCORBIC ACID	NA OTHER	OTHER (NA)	293	304
METAMIZOLE	NA OTHER	OTHER (NA)	293	304
PEFLOXACIN	NA OTHER	OTHER (NA)	293	304

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	ABSCESS OF DISTAL FALANG 3TH FINGER OF THE LEFT FOOT
Preferred term	四肢膿瘍
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 46
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	56
Duration of AE	11 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	MEDICAL APPOINTMENT DELAY (DID TREATMENT BY YOURSELF)
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	INCREASED CREATINE PHOSPHOKINASE
Preferred term	血中クレアチンホスホキナーゼ増加

AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 57
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	62
Duration of AE	6 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #3: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	LEFT-SIDED COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 293
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	304
Duration of AE	12 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	INFECTION
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，高血圧，高脂血症及び関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。メトトレキサートを含む既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は四肢膿瘍，血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び肺炎を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 46 日目，被験者は左足の第 3 指の末節骨に膿瘍を認めた。関連する臨床検査値を下表に示す。5 日後に被験者は入院し，入院時に創部は切除された。治療薬として，セフトリアキソンが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，メチルプレドニゾロン 4 mg/日であった。投与 51～56 日目，四肢膿瘍のため，治験薬の投与は中断された。投与 56 日目，被験者は退院し，四肢膿瘍は消失したと判断された。投与 57 日目，被験者は血中クレアチンホスホキナーゼ増加を発現した。症状は報告されなかった。血中クレアチンホスホキナーゼ増加は，膿瘍による外傷と関連していると報告された。投与 59～64 日目，血中クレアチンホスホキナーゼ増加のため，治験薬の投与は中断された。投与 62 日目，血中クレアチンホスホキナーゼ増加は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，四肢膿瘍は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，6[redacted] 歳の本被験者は高血圧及び高脂血症を有し，長期的にステロイドの投与を受けており，末梢血管疾患のため下肢遠位部の創部治癒が不十分であったことを挙げた。

治験責任医師は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Clinical Course of Event 3:

投与 293 日目，被験者は左肺の市中感染性肺炎を発現し，入院した。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，アセチルシステイン，pefloxacin，アンブロキソール，アスコルビン酸及び metamizole が投与された。併用薬はメチルプレドニゾロンであった。胸部 X 線検査の結果，肺炎が認められた。また，3 日後に再度行われた胸部 X 線検査でも肺炎が確認された。投与 293 日目，肺炎のため治験薬の投与は中断され，投与 311 日目に再開された。投与 304 日目，被験者は退院し，肺炎は消失したと判断された。

治験責任医師は，肺炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，肺炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count (Reference Range: 0.80 - 3.00 GI/L)	Absolute Neutrophil count (Reference Range: 1.96 - 7.23 GI/L)	Creatine Phosphokinase (Reference Range: 26 - 192 U/L)
1	1.67	4.42	112
29	1.80	5.37	138
57	1.36	4.32	1891
62	Not Reported	Not Reported	93
337	2.03	4.10	Not Reported

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
急性腎障害		X		X
大球性貧血				X
蜂巣炎	X	X		X
脳症		X		
ICU 関連筋力低下	X			
敗血症症候群	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CYTOMEGALOVIRUS	19[redacted]
LUMBOSACRAL RADICULOPATHY	[redacted]20[redacted]
MORBID OBESITY	20[redacted]
NEUROPATHY	[redacted]20[redacted]
RESTLESS LEG SYNDROME	[redacted]20[redacted]
SEASONAL ALLERGIES	19[redacted]
VITAMIN B 12 DEFICIENCY	[redacted]20[redacted]
VITAMIN D DEFICIENCY	20[redacted]
GENITOURINARY: HYSTERECTOMY	19[redacted]
NEUROLOGIC AND PSYCHIATRIC SYSTEM: LUMBAR FUSION	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 101	101
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 102	[redacted]20[redacted] / 131	30

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
PRAMIPEXOLE	4.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALCIUM	500 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
VITAMIN B12 NOS	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	-222	ONGOING
PREDNISONE	10 MG	QD	-150	ONGOING
GABAPENTIN	300 MG	QD	-64	ONGOING
LISINOPRIL	10 MG	QD	-64	ONGOING
HYDROCHLOROTHIAZIDE	25 MG	PRN	29	ONGOING
CYCLOBENZAPRINE	10 MG	TID	60	ONGOING
SULFADIAZINE	1% %	BID	86	163
LIDOCAINE	1 OTHER	BID	101	ONGOING
PIP/TAZO	30375 MG	OTHER (ONE DOSE)	132	132
VANCOMYCIN	1 G	QD	132	135

EVENT #1: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	ACUTE KIDNEY INJURY
Preferred term	急性腎障害
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 132 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	166 (35 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	35 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	

Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	CELLULITIS RIGHT LOWER EXTREMITY
Preferred term	蜂巣炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 132 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	155 (24 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	24 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #3: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	ACUTE ENCEPHALOPATHY
Preferred term	脳症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 132 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	209 (78 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	78 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	NONE

EVENT #4: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	SEPSIS SYNDROME
Preferred term	敗血症症候群
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 132 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	166 (35 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	35 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, LIFE THREATENING

EVENT #5: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	CRITICAL ILLNESS POLYNEUROPATHY
Preferred term	ICU 関連筋力低下
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 152 (21 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	209 (78 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	58 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY

EVENT #6: EVENT OF INTEREST*

Event Description	MACROCYTIC ANEMIA
Preferred term	大球性貧血
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 153 (22 DAYS AFTER LAST TREATMENT)

Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），高血圧，病的肥満（BMI は 49.3），ビタミン B12 欠乏及びニューロパチーであった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は蜂巣炎，急性腎障害，脳症，敗血症症候群，ICU 関連筋力低下及び大球性貧血を発現した。

Clinical Course of Events 1, 2, 3, 4, 5 and 6:

投与 132 日目（最終投与後 1 日目），被験者は右脚の疼痛及び発赤，発熱並びに錯乱を訴え，救急科を受診した。被験者は病院到着までに 2 回転倒して，入院した。被験者は右下肢の蜂巣炎，急性腎障害，急性脳症及び敗血症症候群と診断された。白血球数は 14.1 × 10^u/L（基準範囲：3.80～10.80 × 103/uL），体温は 39.4°C，脈拍数は 116 拍であった。血液及び尿の培養検査は陰性だった。右下肢コンピュータ断層撮影検査では，軟部組織に蜂巣炎の臨床経過と一致する非特異的なびまん性浮腫が認められた。軟部組織の膿瘍又は骨髄炎は認められなかった。治療薬として，ピペラシリン／タゾバクタム及びバンコマイシンが投与された。急性腎障害，蜂巣炎，脳症及び敗血症症候群のため治験薬の投与が中止された（最終投与日は投与 131 日目）。投与 152 日目（最終投与後 21 日目），被験者は重症疾患多発ニューロパチーを発現し，理学療法及び作業療法を指示された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，prednisone であった。翌日，被験者は大球性貧血を発現した。最終診察時点で，大球性貧血は未消失と判断された。投与 155 日目（最終投与後 24 日目），蜂巣炎は消失したと判断された。投与 166 日目（最終投与後 35 日目），急性腎障害及び敗血症症候群は消失したと判断された。投与 209 日目（最終投与後 78 日目），脳症及び重症疾患多発ニューロパチーは消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，敗血症症候群及び蜂巣炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，急性腎障害，大球性貧血，脳症及び ICU 関連筋力低下は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

治験依頼者は，ICU 関連筋力低下は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，ICU 関連筋力低下は既存のニューロパチー及びビタミン B12 欠乏に関連している可能性が高いことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
帯状疱疹				X
低血圧	X			
尿路感染	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 15 MG QD	4[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHICKEN POX- CHILDHOOD	19[redacted]
KIDNEY STONES	20[redacted]
GENITOURINARY: URETEROSCOPY TO REMOVE KIDNEY STONE	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (BEFORE, P20Y 1 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
IBUPROFEN	800 MG	QD	-73	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	246	464
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	246	464
PREDNISONE	10 MG	QD	420	ONGOING
SODIUM CHLORIDE	2 L	OTHER (BOLUS)	464	464
CEFEPIME	1 G	BID	464	466
VALACICLOVIR	1 G	TID	464	477

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	URINARY TRACT INFECTION
Preferred term	尿路感染
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 462
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	470
Duration of AE	9 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER RIGHT SHOULDER
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 463
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	482
Duration of AE	20 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY

Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #3: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	HYPOTENSION
Preferred term	低血圧
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 464
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	464
Duration of AE	1 DAY
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，4[redacted] 歳（登録時）の白人男性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート（以下「MTX」）群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）水痘及び腎結石であった。帯状疱疹の病歴，又は帯状疱疹ワクチンの接種歴はなかった。MTX（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，ステロイド（スクリーニング時～）を使用中であった。被験者は尿路感染，低血圧及び帯状疱疹を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 462 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は自宅で失神した後，救急科を受診し，2 日後に血尿を伴う尿路感染及び低血圧のため入院した。尿中白血球は 182 HPF（基準範囲：≥ 0～< 5 HPF）であった。投与 468 日目，尿路感染のため治験薬の投与は中断され，投与 478 日目に再開された。投与 466 日目，被験者は退院した。治療薬として，セフェピム及び normal saline が投与された。投与 470 日目，尿路感染は消失したと判断された。投与 464 日目，低血圧は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，尿路感染は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，低血圧は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，本事象は尿路感染に関連している可能性が高いことを挙げた。

Clinical Course of Event 3:

投与 463 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は右肩の単一の皮膚分節に帯状疱疹を発現した。治療薬として，バラシクロビルが投与された。投与 468 日目，本事象のため治験薬の投与は中断され，投与 478 日目に再開された。投与 482 日目，本事象は消失したと判断された。関連する臨床検査値を下表に示す。

治験責任医師は，帯状疱疹は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count (Reference Range: 0.91 - 4.28 GI/L)	Absolute Neutrophil Count (Reference Range: 1.96 - 7.23 GI/L)
1	2.81	11.68
420	0.97	5.57
510	1.84	6.47

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		X		
胆石症	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	3[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ABORTION	
ABORTIONS	
OBESITY	

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, P4Y 1 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 42	42

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

DICLOFENAC	75 MG	QD	-131	ONGOING
PANTOPRAZOLE	40 MG	QD	-131	ONGOING
DROSPIRENONE	3 MG	QD	-48	42
ETHINYLESTRADIOL	0.02 MG	QD	-48	42

EVENT #1: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	ELEVATION OF ALT
Preferred term	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 30
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	215 (173 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	186 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	CHOLELITHIASIS
Preferred term	胆石症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 49 (7 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	51 (9 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	3 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	OBESITY
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，3[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。飲酒歴はなかった。関連する病歴は，肥満（BMI は 40.8），関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。メトトレキサートを含む既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び胆石症を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 30 日目，被験者はアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）が増加したが，症状は報告されなかった。関連する臨床検査値を下表に示す。投与 37 日目，ALT の再検査が行われ，疲労及び腹痛の症状が認められた。関連する併用関節リウマチ治療薬は，prednisone であった。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加のため，併用していたエチニルエストラジオール及びドロスピレノンの投与は中止された。投与 42 日目，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加のため，治験薬の投与は中止された。投与 215 日目（最終投与後 173 日目），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は消失したと判断された。投与 49 日目（最終投与後 7 日目），被験者は胆石症を発現し，入院した。主な症状として，腹痛及び嘔吐が認められた。追加の処置は報告されなかった。投与 51 日目（最終投与後 9 日目），被験者は退院し，胆石症は消失したと判断された。

治験責任医師は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

治験責任医師及び治験依頼者は，胆石症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，被験者が胆石症の典型的なリスク因子（女性，肥満，多産及び好発年齢）を有していたことを挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Alanine aminotransferase (Reference Range: 6 - 34 U/L)	Aspartate aminotransferase (Reference Range: 9 - 34 U/L)	Total Bilirubin (Reference Range: 3 - 21 umol/L)
1	66	20	7
16	76	27	3
30	157	38	3
37	205	58	5
49 (Post-Treatment Day 7)	255	64	7

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
口腔カンジダ症				X
口腔ヘルペス	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 15 MG QD	4[redacted]	FEMALE	MULTIPLE

Medical History*	Onset Date
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHRONIC SINUSITIS	[redacted]20[redacted]
INCOMPLETE RIGHT BUNDLE BRANCH BLOCK	[redacted]20[redacted]
MENOMETRORRHAGIA	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
CHLORPHENAMINE	4 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
DICLOFENAC	50 MG	PRN	-124	ONGOING
IBUPROFEN	400 MG	PRN	-124	ONGOING
INDOMETACIN	50 MG	PRN	-124	ONGOING
AMOXICILLIN	500 MG	BID	261	267
METRONIDAZOLE	400 MG	TID	261	267
PANADEINE CO	2 OTHER	TID	261	281
DICLOFENAC	75 MG	OTHER (STAT)	266	266
ACICLOVIR	400 MG	TID	266	272
NYSTATIN	1 ML	BID	266	272
FLUCONAZOLE	400 MG	QD	266	275
ASCORBIC ACID	500 MG	QD	266	280
CETYLPYRIDINIUM	1 OTHER	QID	266	280
LACTOBACILLUS REUTERI	1 IU	QD	266	280
DIFFLAM-C	15 ML	OTHER (6 TIMES PER DAY)	266	281

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES SIMPLEX INFECTION OF THE ORAL CAVITY AND LIPS
Preferred term	口腔ヘルペス
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 261
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	281
Duration of AE	21 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	ORAL CANDIDIASE
Preferred term	口腔カンジダ症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 267
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	281
Duration of AE	15 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，4[redacted] 歳（登録時）の混血女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート（以下「MTX」）群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。非喫煙者であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。MTX（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があった。被験者は口腔カンジダ症及び口腔ヘルペスを発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 261 日目，被験者は口腔内及び口唇の単純ヘルペス感染を発現した。投与 266 日目，被験者は口唇潰瘍の疼痛及び飲食不能のため，入院した。発熱はなく，脈拍数は 80 拍/分，血圧は 138/89 mmHG であった。投与 267 日目，被験者は口腔カンジダ症を発現した。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，アモキシシリン，メトロニダゾール，panadeine co，difflam-C mouthwash，ジクロフェナク，ラクトミン，ナイスタチン，セチルピリジニウム，アシクロビル，アスコルビン酸及びフルコナゾールが投与された。投与 267 日目，口腔内及び口唇の単純ヘルペス感染のため，治験薬の投与は中断され，投与 293 日目に再開された。投与 281 日目，口腔カンジダ症及び口腔ヘルペスは消失したと判断された。

治験責任医師は，口腔カンジダ症は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

治験責任医師及び治験依頼者は，口腔ヘルペスは治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count (Reference Range: 0.91 - 4.28 GI/l)	Absolute Neutrophil Count (Reference Range: 1.96 - 7.23 GI/L)
1	1.86	4.99
259	1.84	3.77
267	1.44 (Reference Range: 1.00 - 4.00 10^9/L)	4.18 (Reference Range: 2.00 - 7.50 10^9/L)
341	1.44 (Reference Range: 0.91 - 4.28 GI/L)	4.10 (Reference Range: 1.96 - 7.23 GI/L)

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
慢性閉塞性肺疾患	X			
便秘	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DEPRESSION	[redacted]20[redacted]
EMPHYSEMA/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	[redacted]20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: HETEROZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTROLEMIA	19[redacted]
HYPERTENSION	19[redacted]
MYOCARDIAL INFARCTION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
SYNCOPE	19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ANXIETY	20[redacted]
CONSTIPATION	[redacted]20[redacted]
GASTRO-ESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	[redacted]20[redacted]
HIATUS HERNIA	[redacted]20[redacted]
SINUS BRADYCARDIA	[redacted]20[redacted]
STABLE ANGINA PECTORIS	19[redacted]
TIA	20[redacted]
VARICOSE VEINS LEFT LEG	20[redacted]
WEIGHT LOSS	[redacted]20[redacted]
CARDIOVASCULAR: CABG	19[redacted]
GENITOURINARY: HYSTERECTOMY	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P44Y 1 PACK QD)	

CIGARS (NEVER)

PIPES (NEVER)

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ACETYLSALICYLIC ACID	150 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
ENALAPRIL	5 MG	BID	Y: 19[redacted]	ONGOING
ISOSORBIDE DINITRATE	5 MG	PRN	Y: 19[redacted]	ONGOING
ISOSORBIDE MONONITRATE	10 MG	BID	Y: 20[redacted]	68
LANSOPRAZOLE	30 MG	QD	Y: 20[redacted]	68
HYDROCHLOROTHIAZIDE	12.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CITALOPRAM	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	68
BUDESONIDE	400 UG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
SALBUTAMOL	400 UG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
EZETIMIBE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	31
FUROSEMIDE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
TRAMADOL	50 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
SIMVASTATIN	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	31
LACTULOSE	10 ML	PRN	Y: 20[redacted]	68
TITRALAC	2 OTHER	TID	Y: 20[redacted]	68
FOLIC ACID	10 MG	OTHER (5 TIME A WEEK)	Y: 20[redacted]	98
PARACETAMOL	500 MG	QID	-278	ONGOING
PREDNISONE	10 MG	QD	-97	31
ERGOCALCIFEROL	50000 IU	OTHER (EVERY 2ND WEEK)	-91	68
CEFTRIAXONE	1 G	QD	32	32
FENOTEROL	1 IU	OTHER (EVERY 4 HOURS)	32	33

SALBUTAMOL	1 IU	OTHER (4 HOURLY)	32	33
PREDNISONE	40 MG	QD	32	35
SIMVASTATIN	40 MG	QD	32	183
PREDNISONE	10 MG	QD	36	552
ATORVASTATIN	80 MG	QD	147	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	COPD EXACERBATION
Preferred term	慢性閉塞性肺疾患
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 32
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	33
Duration of AE	2 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	BACKGROUND MEDICAL DISEASE/HISTORY
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	WORSENING CONSTIPATION
Preferred term	便秘
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 181
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	182
Duration of AE	2 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	PRE-EXISTING CONDITION
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。喫煙者（1 箱／日を 44 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），肺気腫／慢性閉塞性肺疾患及び便秘であった。メトトレキサート（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は慢性閉塞性肺疾患増悪及び便秘を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 32 日目，被験者は胸部絞扼感，息切れ及び黄色い痰を伴う湿性咳嗽を訴えた。聴診では全体に喘鳴及び捻髪音が聴こえた。同日，被験者は慢性閉塞性肺疾患の悪化のため，入院した。関連する併用薬は，prednisone，サルブタモール及びブデソニドであった。治療薬として，セフトリアキソン，フェノテロール，アジスロマイシンの投与及び prednisone の増量がされた。投与 32 日目，慢性閉塞性肺疾患のため治験薬の投与は中断され，投与 33 日目に再開された。投与 33 日目，被験者は退院し，慢性閉塞性肺疾患は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，慢性閉塞性肺疾患は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，慢性閉塞性肺疾患の病歴を挙げた。

Clinical Course of Event 2:

投与 181 日目，被験者は腹痛及び嘔吐を発現した。同日，被験者は入院した。身体検査の結果，下腹部の張りを伴うわずかな腹部膨満が認められた。身体検査により便秘と確定診断された。治療薬として，メトクロプラミド及び Fleet's enema が投与された。併用薬は prednisone であった。便秘のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 182 日目，被験者は退院し，便秘は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，便秘は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，既存の便秘の再燃／再発に関連している可能性が高いことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
B 型肝炎		X		
脊椎すべり症	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	6[redacted]	MALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
ANGINA	[redacted]20[redacted]
BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: REFLUX ESOPHAGITIS	[redacted]20[redacted]
PERIPHERAL VASCULAR DISEASE-ARTERIAL: ARTERIOSCLEROSIS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CONSTIPATION	[redacted]20[redacted]
L5 SPONDY LOLISTHESIS	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (BEFORE, P42Y 1.5 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99	[redacted]20[redacted] / 498	400

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
HERBAL POLLEN NOS	126 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
NAFTOPIDIL	75 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	100 MG	QD	-299	ONGOING
DILTIAZEM	100 MG	QD	-299	ONGOING
FELBINAC	140 MG	QD	-182	ONGOING
PREDNISOLONE	5 MG	QD	-182	ONGOING
DICLOFENAC	37.5 MG	BID	-77	ONGOING
MAGNESIUM OXIDE	330 MG	BID	-6	ONGOING
ROSUVASTATIN	2.5 MG	QD	269	ONGOING
ULTRACET	1~2 OTHER	QD	295	ONGOING
ESOMEPRAZOLE	20 MG	QD	298	384
LEVOFLOXACIN	500 MG	QD	379	386
VONOPRAZAN	10 MG	QD	385	ONGOING
DICLOFENAC	50 MG	PRN	409	ONGOING
DEXAMETHASONE	3.8 MG	OTHER (ONCE)	412	412
MEPIVACAINE	3 ML	OTHER (ONCE)	412	412
PREGABALIN	75 MG	BID	428	ONGOING
DEXAMETHASONE	3.8 MG	OTHER (ONCE)	437	437
MEPIVACAINE	3 ML	OTHER (ONCE)	437	437
MOSAPRIDE	5 MG	QD	444	ONGOING
PROCAINE	1 ML	QD	451	451
TRIAMCINOLONE	20 MG	QD	451	451
DEXAMETHASONE	3.8 MG	OTHER (ONCE)	458	458
MEPIVACAINE	3 ML	OTHER (ONCE)	458	458

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	L5 SPONDY LOLISTHESIS
Preferred term	脊椎すべり症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 412
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MILD

Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	PRESUMABLY,IT IS THOUGH THAT"L5 SPONDY LOLISTHESIS"EXISTED BEFORE THE STUDY PARTICIPATION. THE TIMING OF HOSPITALIZATION(SURGERY) IS ONLY THIS TIME, THERE IS NO CAUSAL RELATION WITH THE STUDY DRUG.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	HEPATITIS B
Preferred term	B 型肝炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 463
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	NONE

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）のアジア人男性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。元飲酒者であった。関連する病歴は，第 5 腰椎の脊椎すべり症（19[redacted] 年～）及び関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。メトトレキサート（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は脊椎すべり症及び B 型肝炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

被験者は先行して坐骨神経痛（未消失）を発現していた。投与 412 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は下肢のしびれ感及び疼痛を発現した。治療薬として，メピバカイン，デキサメタゾン及びプレガバリンが投与された。投与 505 日目，被験者は脊椎すべり症に対する手術のた

め入院した。投与 545 日目，被験者は退院した。本事象のため治験薬の投与が中断されることはなかった。最終診察時点で，本事象は未消失であった。

治験責任医師及び治験依頼者は，脊椎すべり症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，本事象は既存の脊椎すべり症に関連している可能性が高いことを挙げた。また，リスク因子として関節リウマチを挙げた。

Clinical Course of Event 2:

投与 463 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は B 型肝炎を発現した。スクリーニング時の B 型肝炎ウイルス（以下「HBV」）コア抗体及び HBV 表面抗体は陽性であったが，HBV DNA は陰性であり，症状がなかった。投与 463 日目，HBV DNA は 3.8 log copies/mL（地域のガイドラインでは HBV DNA が 2.1 log copies/mL を超えると定性的に陽性と判断）であった。HBV 抗原は陰性であった。被験者は肝臓専門医を受診した。投与 468 日目，治験実施国のガイドラインに準拠して，治験薬の投与は継続しつつ，治療薬としてエンテカビルの投与が開始されたが，約 1 ヵ月後に治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 498 日目）。投与 499 日目，被験者は同意を撤回した。被験者の同意撤回後，新たな有害事象は記録されなかった。最終診察時点で，B 型肝炎は未消失と判断された。

治験責任医師は，B 型肝炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day (Post-Treatment Days are in parentheses)	ALT Reference Range: 6 - 43 U/L	AST Reference Range: 11 - 36 U/L	Total Bilirubin Reference Range: 0.2 - 1.2 mg/dL	HBV-DNA Central Lab Reference range: Not provided IU/mL	HBV-DNA Local Lab Reference range: Not provided IU/mL
1	21	19	0.5		N/A
421	81	49	0.4	< 20 IU/mL	N/A
* 463	Reference range: < 30 70	Reference range: < 33 125	N/A	N/A	3.8 log copies/mL (no reference range provided)
* 493	89 (No reference range provided)	36 (No reference range provided)	N/A	N/A	1.7 log copies/mL
* 555 (57)	38	61	N/A	N/A	N/A
* 597 (99)	34	25	N/A	N/A	Not detected
* 695 (197)	28	28	N/A	N/A	N/A

* Local labs.

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
深部静脈血栓症		X		X
胃潰瘍		X		
帯状疱疹				X
直腸腺癌	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 15 MG QD	6[redacted]	MALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
HYERRURICEMIA	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (ONGOING, P40Y 1 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99	[redacted]20[redacted] / 454	356

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
NIFEDIPINE	20 MG	QD	469	ONGOING
SODIUM PICOSULFATE	1 ML	OTHER (ONCE)	471	471
COLYTE	1 OTHER	OTHER (ONCE)	472	472
HYOSCINE	10 MG	OTHER (ONCE)	472	472
PETHIDINE	35 MG	OTHER (ONCE)	472	472
FLUNITRAZEPAM	0.5 MG	OTHER (ONCE)	477	477
HYOSCINE	10 MG	OTHER (ONCE)	477	477

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER(RIGHT LUMBAR REGION)
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 390
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	469 (15 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	80 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	DEEP VEIN THROMBOSIS LEG
Preferred term	深部静脈血栓症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 477 (23 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY

Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	NONE

EVENT #3: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	GASTRIC ULCER
Preferred term	胃潰瘍
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 477 (23 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	NONE

EVENT #4: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	RECTAL CANCER(ADENOCARCINOMA)
Preferred term	直腸腺癌
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 477 (23 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）のアジア人男性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート（以下「MTX」）群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。BMI は 26.8（過体重と判断された），喫煙者（1 箱／日を 40 年間）及び少量飲酒者（2 杯未満／日）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。水痘及び帯状疱疹の病歴，又は帯状疱疹ワクチンの接種歴はなかった。肺癌の家族歴があった。MTX（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は帯状疱疹，直腸腺癌，深部静脈血栓症及び胃潰瘍を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 390 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は右側 L1 及び L2 領域の複数の皮膚分節に帯状疱疹を発現した。皮膚以外の症状は認められなかった。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，バラシクロビル，スプロフェン，メコバラミン，フルフェナム酸，及びテトラサイクリンが投与された。投与 393 日目，帯状疱疹のため治験薬の投与は中断され，投与 419 日目に再開された。投与 469 日目（最終投与後 15 日目），帯状疱疹は消失したと判断された。

治験責任医師は，帯状疱疹は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Clinical Course of Events 2, 3 and 4:

投与 477 日目（最終投与後 23 日目），被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は直腸癌，左脚の深部静脈血栓症（超音波検査及び D ダイマー値で確認）及び胃潰瘍を発現した。被験者は高血圧を併発していた。被験者は左脚のヒラメ静脈及び腓骨静脈の血栓症と診断された。フィブリン D ダイマー値は 2.0 ug/mL（基準範囲：～1.0 ug/mL）であった。定期健診での便潜血は陽性であった。大腸内視鏡検査及び病理組織学検査の結果，0-IIA + IIC 又は RB（肛門マージン 7～8 cm）の腺癌が認められた。直腸癌の治療として，内視鏡的粘膜下層剥離術が計画された。治療薬として，ボノプラザンが投与された。併用薬はニフェジピンであった。投与 454 日目，深部静脈血栓症，胃潰瘍及び直腸腺癌のため治験薬の投与は中止された。最終診察時点で，深部静脈血栓症，胃潰瘍及び直腸腺癌は未消失と判断された。

治験責任医師は，深部静脈血栓症及び胃潰瘍は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，直腸腺癌は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，直腸腺癌は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，被験者の年齢，性別（男性）及び喫煙歴（1 箱／日を 40 年間）を含むリスク因子を挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count (Reference Range: 0.80 - 3.00 × GI/L)	Absolute Neutrophil Count (Reference Range: 1.96 - 7.23 × GI/L)
1	1.76	6.08
336	1.81	6.61
420	2.35	4.79

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
黄斑円孔	X			
網膜剥離	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	6[redacted]	MALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
EYE DISEASE/DISORDER: MACULAR HOLE REFINAL DETACHMENT	20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: MACULAR HOLE REFINAL DETACHMENT	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: HIGH LDL-C	20[redacted]
HYPERTENSION	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
HYPERURICEMIA	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (ONGOING, P35Y 0.74 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ALLOPURINOL	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
AMLODIPINE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ATENOLOL	25 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BEZAFIBRATE	200 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
CELECOXIB	200 MG	BID	-148	ONGOING
ESOMEPRAZOLE	20 MG	QD	-120	ONGOING
KETOPROFEN		PRN	-109	ONGOING
PREGABALIN	25 MG	QD	-99	ONGOING
PREDNISOLONE	1 MG	QD	-71	ONGOING
TROXIPIDE	100 MG	BID	-33	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	MACULAR HOLE RETINAL DETACHMENT LEFT
Preferred term	黄斑円孔; 網膜剥離
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 374
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	477
Duration of AE	104 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	REASON FOR AGING
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）のアジア人男性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。喫煙者（0.74 箱／日を 35 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），黄斑円孔／網膜剥離（20[redacted] 年及び 20[redacted] 年）及び高血圧であった。メトトレキサート

（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は黄斑円孔及び網膜剥離を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 374 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は左眼の黄斑円孔及び網膜剥離を発現した。投与 395 日目，被験者は眼の違和感のため入院した。翌日，硝子体切除術が行われた。投与 393 日目，黄斑円孔及び網膜剥離のため治験薬の投与は中断され，投与 410 日目に再開された。治療薬として，レボフロキサシン，ミドリン P，ベタメタゾン，ブロムフェナク及びフルオロメトロンが投与された。併用薬はプレドニゾロンであった。投与 408 日目，被験者は退院した。投与 477 日目，黄斑円孔及び網膜剥離は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，黄斑円孔及び網膜剥離は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，既存の網膜剥離に関連している可能性が高いことを挙げた。また，リスク因子として被験者の年齢を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
一過性全健忘	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	5[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
DEGENERATIVE DISC DISEASE: LUMBAR SPINAL STENOSIS	20[redacted]
PEPTIC ULCER DISEASE: GASTRIC ULCER	19[redacted]
PNEUMONIA: EXTREMELY MILD INTERSTITIAL	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
TUBERCULOSIS	19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	20[redacted]
DECREASED IMG	20[redacted]
HYPERGLYCEMIA	20[redacted]
MENOPAUSAL	20[redacted]
GASTROINTESTINAL: APPENDICITIS	19[redacted]
GASTROINTESTINAL: INTESTINAL OBSTRUCTION	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98

ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT ORAL [redacted]20[redacted] / 99

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FELBINAC	70 MG	PRN	-163	ONGOING
CELECOXIB	200 MG	BID	-150	ONGOING
LANSOPRAZOLE	15 MG	QD	-147	ONGOING
METHOTREXATE	8 MG	EVERY WEEK	209	363
METHOTREXATE	2 MG	EVERY WEEK	210	364
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	211	365
PREDNISOLONE	2.5 MG	QD	247	ONGOING
ACICLOVIR	300 MG	TID	365	371

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	TRANSIENT GLOBAL AMNESIA
Preferred term	一過性全健忘
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 365
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	372
Duration of AE	8 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	INFECTION
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。メトトレキサート（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は一過性全健忘を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 365 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は嘔吐，記憶障害及び発熱（37.8°C）を伴う一過性全健忘を発現し，入院した。被験者は先行してインフルエンザ（消失）を発現していた。関連する臨床検査値を下表に示す。脳の核磁気共鳴画像法検査では，明らかな異常シグナルは認められなかった。脳波検査では，明らかな異常は認められなかった。肺炎球菌及びインフルエンザ抗原，B 群レンサ球菌，並びに血清 A，B，C 及び Y 群髄膜炎菌はいずれも陰性であった。投与 365 日目，本事象のため治験薬の投与は中断され，投与 372 日目に再開された。治療薬として，アシクロビルが投与された。併用薬はプレドニゾロンであった。投与 372 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，一過性全健忘は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，一過性の障害の原因は不明であるが，リスク因子として被験者の年齢を挙げた。なお，本事象を発現する平均年齢は 60～65 歳の間であることが報告されている（Kremen, S. Transient global amnesia in: Uptodate Post TW (ED) Uptodate, Waltham, MA (Accessed on March 27, 2018)）。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	IGG Index (Reference Range: 0 - 0.7)	VZV Antibody IGG (Reference Range: 0 - 1.0 GI)	CMV-IGG (Reference Range: 0 - 1.0 GI)	Cytomegalovirus IGG (Reference Range: 0 - 1 GI)
365	0.82	1.3	9.9	9.9

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
帯状疱疹				X
人工関節周囲骨折	X			
ヘルペス後神経痛				X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	6[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
ANGINA	20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
POST-MENOPAUSAL	19[redacted]
SLIPPED DISC	[redacted]20[redacted]
SPINAL STENOSIS LUMBAR	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: HIP SURGERY	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ALENDRONIC ACID	35 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	304
REBAMIPIDE	100 MG	BID	-360	ONGOING
LANSOPRAZOLE	15 MG	QD	-339	285
LIMAPROST	5 UG	TID	-339	285
FOLIC ACID	5 MG	OTHER (1TIME/WEEK)	-191	94
PREDNISOLONE	5 MG	BID	-90	252
CELECOXIB	100 MG	BID	-71	ONGOING
KETOPROFEN	30 MG	PRN	-8	296
FAMCICLOVIR	500 MG	TID	78	84
VIDARABINE	PRN OTHER	PRN	78	84
VIDARABINE	PRN OTHER	PRN	85	134
PREGABALIN	25 MG	QD	99	323
PREDNISOLONE	4 MG	BID	253	420

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER(LEFT LEG L2-L5,S2)
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 74
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	141
Duration of AE	68 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	POST HERPETOC NEURALGIA
Preferred term	ヘルペス後神経痛
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 99
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #3: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	RIGHT PERIPROSTHESIS FRACTURE
Preferred term	人工関節周囲骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 278
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	291
Duration of AE	14 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	IT IS CAUSED BY HOOKING RIGHT FOOT WITH A MANHOLE
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），骨粗鬆症及び股関節手術であった。水痘及び帯状疱疹の病歴，又は帯状疱疹ワクチンの接種歴はなかった。メトトレキサート（20[redacted]

年～）の曝露歴があり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は帯状疱疹，ヘルペス後神経痛及び人工関節周囲骨折を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 74 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は帯状疱疹を発現した。治験責任医師は，左側 L2～L5 及び S2 領域の複数の皮膚分節の帯状疱疹を報告した。皮膚以外の症状は認められなかった。臨床検査値を下表に示す。治療薬として，ファムシクロビル及びビダラビン（外用薬）が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，プレドニゾロンであった。投与 78～84 日目，及び投与 86～91 日目，帯状疱疹のため治験薬の投与は中断された。投与 99 日目，被験者はヘルペス後神経痛を発現した。投与 141 日目，帯状疱疹は消失したと判断された。最終診察時点で，ヘルペス後神経痛は未消失と判断された。

治験責任医師は，帯状疱疹は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，ヘルペス後神経痛は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count (Reference Range: 0.80 - 3.00 GI/L)	Absolute Neutrophil Count (Reference Range: 1.96 - 7.23 GI/L)
1	1.56	5.57
57	2.30	2.59
99	2.42	2.32

Clinical Course of Event 3:

投与 278 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は，力学的な要因により転倒後，疼痛及び歩行困難を発現し，翌日に入院した。コンピュータ断層撮影検査及び X 線検査の結果，右人工関節周囲骨折が認められた。投与 291 日目，内固定による観血的整復術が行われた。手術のため，麻酔薬，抗凝固薬及び抗生物質が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，プレドニゾロンであった。投与 284 日目，人工関節周囲骨折のため治験薬の投与は中断され，投与 312 日目に再開された。投与 291 日目，人工関節周囲骨折は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，人工関節周囲骨折は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，外傷に関連している可能性が高いことを挙げた。また，リスク因子として骨粗鬆症を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
帯状疱疹	X			X
食道カンジダ症				X
肺炎	X			X
ヘルペス後神経痛				X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 30 MG QD	5[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ATROPHIC GASTRITIS	[redacted]20[redacted]
CONSTIPATION	[redacted]20[redacted]
HERPES ZOSTER	19[redacted]
MENOPAUSE	20[redacted]
RIGHT AORTIC ARCH	[redacted]19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 96	96

ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 97	[redacted]20[redacted] / 645	549

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
SENNOSIDE A+B	24 MG	QD	Y: 20[redacted]	455
VONOPRAZAN	10 MG	QD	-133	ONGOING
LOSARTAN	12.5 MG	QD	-75	ONGOING
PREDNISOLONE	5 MG	QD	-55	256
LOXOPROFEN	60 MG	TID	2	295
GUALENIC ACID	OTHER	PRN	142	149
LIDOCAINE	OTHER	PRN	142	149
DIAZEPAM	10 MG	QD	169	169
DIMETICONE	5 ML	QD	169	169
LIDOCAINE	5 ML	QD	169	169
PRONASE	20000 OTHER	QD	169	169
SODIUM BICARBONATE	1 G	QD	169	169
LOXOPROFEN	60 MG	BID	296	630
IMMUNOGLOBULIN HUMAN NORMAL	2.5 G	BID	372	374
MEROPENEM	0.5 G	BID	372	376
SODIUM CHLORIDE	100 ML	BID	372	376
CARBOHYDRATES NOS W/POTASSIUM CHLORIDE/SODIUM	500 ML	OTHER (CONTINUITY)	372	383
SENNOSIDE A+B	12 MG	PRN	456	ONGOING
DIAZEPAM	10 MG	QD	526	526
DIMETICONE	5 ML	QD	526	526
LIDOCAINE	G	QD	526	526
LIDOCAINE	5 ML	QD	526	526
PRONASE	0.5 G	QD	526	526
SODIUM BICARBONATE	1 G	QD	526	526
ACICLOVIR	250 MG	QD	549	549
SODIUM CHLORIDE	100 ML	QD	549	549
ACICLOVIR	250 MG	TID	550	559
CARBOHYDRATES NOS W/POTASSIUM	500 ML	QD	550	559

CHLORIDE/SODIUM				
SODIUM CHLORIDE	100 ML	TID	550	559
PARACETAMOL	200 MG	PRN	551	551
IMMUNOGLOBULIN HUMAN NORMAL	2.5 G	BID	551	553
VIDARABINE	OTHER	PRN	552	579
VALACICLOVIR	1000 MG	TID	560	566
RESTAMIN CORTIZON	OTHER	PRN	567	574

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	CANDIDA ESOPHAGITIS
Preferred term	食道カンジダ症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 169
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	526
Duration of AE	358 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	LOBAR PNEUMONIA
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 372
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	393
Duration of AE	22 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	

Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #3: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER LEFT ABDOMEN
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 549
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	579
Duration of AE	31 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #4: EVENT OF INTEREST*

Event Description	POST-HERPETIC NEURALGIA
Preferred term	ヘルペス後神経痛
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 579
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	629
Duration of AE	51 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート（以下「MTX」）群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），高血圧，萎縮性胃炎及び帯状疱疹であった。水痘の病歴，又は帯状疱疹ワクチンの接種歴はなかった。MTX（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は食道カンジダ症，肺炎，帯状疱疹，ヘルペス後神経痛及び皮下出血を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 169 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）はカンジダ性食道炎を発現した。治療薬として，アムホテリシン B が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，プレドニゾロンであった。食道カンジダ症のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 526 日目，食道カンジダ症は消失したと判断された。

治験責任医師は，食道カンジダ症は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Clinical Course of Event 2:

投与 372 日目，被験者は咳嗽，痰及び発熱（38.2°C）を発現し，入院した。コンピュータ断層撮影検査の結果，右下葉に薄い点状の影が認められ，肺炎が疑われた。治療薬として，メロペネム及び人免疫グロブリンが投与された。併用薬はロサルタン及びロキソプロフェンであった。投与 372～393 日目，肺炎のため治験薬の投与は中断された。投与 384 日目，被験者は退院した。投与 393 日目，肺炎は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，肺炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Clinical Course of Events 3 and 4:

投与 549 日目，被験者は左側腹部の T7 及び T8 領域の 2 ヵ所の皮膚分節に帯状疱疹を発現した。中枢神経系への影響は認められなかった。被験者は，翌日に入院した。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，アシクロビル，paracetamol，人免疫グロブリン，ビダラビン及びバラシクロビルが投与された。投与 549 日目，帯状疱疹のため治験薬の投与は中断され，投与 579 日目に再開された。投与 574 日目，被験者は退院した。投与 579 日目，帯状疱疹は消失したと判断された。しかし，同日に被験者はヘルペス後神経痛を発現した。治験薬に関する追加の処置は行われなかった。治療薬及び介入は報告されなかった。投与 629 日目，ヘルペス後神経痛は消失したと判断された。

治験責任医師は，帯状疱疹は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，帯状疱疹は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，帯状疱疹（19[redacted] 年）の病歴をリスク因子として挙げた。

治験責任医師は，ヘルペス後神経痛は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	White Blood Cells (Reference Range: 3.80 - 10.7 GI/l)	Lymphocytes % (Reference Range: 15.4 - 48.5%)	Absolute Lymphocyte Count (Reference Range: 0.91 - 4.28 GI/L)	Absolute Neutrophil Count (Reference Range: 1.96 - 7.23 GI/L)
1	7.41	31.6	2.34	4.66
337	4.23	39.3	1.66	2.31
420	3.54	47	1.66	1.68
505	Not Reported	Not Reported	0.29	1.38
549	3.5 (Reference Range: 3.3 - 8.6 10^3/uL)	35.7 (Reference Range: 26.0 - 46.6%)	Not Reported	Not Reported
552	2.8	9.4	Not Reported	Not Reported
558	3.7	38.8	Not Reported	Not Reported
561	4.5	38.5	Not Reported	Not Reported
573	3.1	35.5	Not Reported	Not Reported
590	3.88 (Reference Range: 3.80 - 10.7 GI/l)	42.8 (Reference Range: 15.4 - 48.5%)	1.66	1.90

Clinical Course of Event 5:

投与 640 日目，被験者は庭仕事の後で右腕及び両足の皮下出血を発現した。本事象のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 645 日目）。投与 680 日目（最終投与後 35 日目），本事象は消失したと判断された。追加の情報は提供されなかった。関連する臨床検査値を下表に示す。

治験責任医師は，皮下出血は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Relevant labs

Treatment Day	Hemoglobin (Reference range: 116 - 164 g/L)	Platelets (Reference Range: 140 - 400 GI/L)
1	117	227
590	114	199
651	106	271
680	113	208

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
蜂巣炎	X			X
ストレス骨折	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 30 MG QD	6[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ASTEATOSIS	[redacted]20[redacted]
LUMBAR SPINE COMPRESSION FRACTURE	20[redacted]
MENOPAUSE	19[redacted]
OSEOPHAGEAL HIATAL HERNIA	[redacted]20[redacted]
SJOGREN SYNDROME	[redacted]20[redacted]
SOCIATICA	20[redacted]
TINEA	[redacted]20[redacted]
VERTIGO	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99	[redacted]20[redacted] / 707	609

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
LAC-B GRANULAR POWDER N	1 G	PRN	15	ONGOING
RISEDRONIC ACID	17.5 MG	EVERY WEEK	20	452
AZILSARTAN	20 MG	QD	30	457
VONOPRAZAN	20 MG	QD	64	ONGOING
KETOPROFEN	20 MG	QD	100	725
PARACETAMOL	300 MG	PRN	211	ONGOING
PREDNISOLONE	1 MG	OTHER (QPM)	211	672
PREDNISOLONE	2 MG	OTHER (QAM)	211	672
CELECOXIB	100 MG	BID	211	725
MOSAPRIDE	5 MG	TID	253	ONGOING
FELBINAC	G	PRN	302	ONGOING
ECABET	1.5 G	BID	442	ONGOING
DIAZEPAM	10 MG	QD	442	442
DIMETICONE	5 ML	QD	442	442
LIDOCAINE	2 G	QD	442	442
PRONASE	0.5 G	QD	442	442
SODIUM BICARBONATE	1 G	QD	442	442
SALICYLIC ACID	80 MG	QD	463	ONGOING
AZILSARTAN	20 MG	QD	470	ONGOING
RISEDRONIC ACID	17.5 MG	EVERY WEEK	475	ONGOING
HEPARINOID	UNK OTHER	QD	505	ONGOING
LIRANAFTATE	UNK OTHER	QD	505	ONGOING
LULICONAZOLE	UNK OTHER	QD	505	ONGOING
UNACID	1.5 G	BID	541	546
VEEN D	500 ML	QD	541	546

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	INSUFFICIENCY FRACTURE(PUBIC BONE)
Preferred term	ストレス骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 451
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	785 (78 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	335 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	STEROID,OSTEOPOROSIS
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	RIGHT LOWER EXTREMITY CELLULITIS
Preferred term	蜂巣炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 541
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	557
Duration of AE	17 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート（以下「MTX」）群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），骨粗鬆症及び腰椎圧迫骨折であった。MTX（20[redacted] 年～）の曝

露歴があり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用していた。被験者はストレス骨折，蜂巣炎及び回転性めまいを発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 451 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は右股関節の疼痛を伴う恥骨の脆弱性骨折を発現し，入院した。股関節の核磁気共鳴画像法（以下「MRI」）検査の結果，右恥骨及び仙骨の右側に STIR 法で高信号がみられ，脆弱性骨折が疑われた。腰部の MRI 検査で，脆弱性骨折が認められた。腰椎及び大腿骨の骨密度は，若年成人の平均値に対して，それぞれ 54%及び 61%であった。治療薬は報告されなかった。併用薬はプレドニゾロンであった。本事象のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 463 日目，被験者は退院した。投与 785 日目（最終投与後 78 日目），本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，ストレス骨折は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，既存の骨粗鬆症，被験者の年齢及び性別（女性）に関連している可能性が高いことを挙げた。

Clinical Course of Event 2:

投与 461 日目，被験者は先行して両下肢浮腫を発現していた（投与 631 日目に消失）。投与 541 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は右下肢から右足首にかけての熱感及び発赤を発現し，右下肢の蜂巣炎により入院した。便検体は陰性であった。投与 542 日目，本事象のため治験薬の投与は中断され，投与 548 日目に投与が再開された。治療薬として veen d，sorbit hartman 及び unacid が投与された。投与 557 日目，本事象は消失したと判断された。関連する臨床検査値を下表に示す。

治験責任医師及び治験依頼者は，蜂巣炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant labs

Treatment Day	Absolute lymphocyte Count (Reference range: 0.8 - 3.00 GI/L)	Absolute neutrophil count (Reference range: 1.96 - 7.23 GI/L)
1	1.48	6.98
505	0.78	3.77
589	0.65	4.35

Clinical Course of Event 3:

投与 643 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は全身の筋力を喪失し，めまい感及び頭痛が認められた。被験者は入院した。入院時の血圧は 168/88 mmHg，脈拍数は 106 であった。頭部のコンピュータ断層撮影検査及び核磁気共鳴画像法検査のいずれでも問題は認められず，臨床検査の結果も特記すべき事項はなかった。治療薬として lactec，重炭酸ナトリウム，ベタヒスチン，メトクロプラミド及びジフェニドールが投与された。本事象のため治験薬の投与が中断される

ことはなかった。投与 653 日目，被験者は退院した。投与 673 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，回転性めまいは治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，本事象は治験薬の作用機序と一致しないことを挙げた。また，被験者の年齢（高齢）及び性別（女性）を含むリスク因子を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
非ホジキンリンパ腫	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
CORONARY ARTERY DISEASE: CONFIRM CAD	20[redacted]
DIABETES MELLITUS	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
HYPERTHYROIDISM	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
A-FIB	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA	[redacted]20[redacted]
HYSTERECTOMY	19[redacted]
INSOMNIA	20[redacted]
OBESITY	20[redacted]
RESTLESS LEG SYNDROME	[redacted]20[redacted]
SEASONAL ALLERGIES	20[redacted]
VITAMIN D DEFICENCY	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 1	[redacted] / 99	99
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 100	[redacted] / 114	15

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
APIXABAN	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DIGOXIN	125 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FUROSEMIDE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OLMESARTAN	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PROPRANOLOL	120 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SIMVASTATIN	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
THIAMAZOLE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	50,000 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	2 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	2000 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ROPINIROLE	0.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BACTRIM	800 MG	QD	91	93

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	NON HODGKIN'S LYMPHOMA
Preferred term	非ホジキンリンパ腫
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 98
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	

Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。メトトレキサート（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は非ホジキンリンパ腫を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 98 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は上腹部痛と診断された。翌日の胃生検で，濾胞性非ホジキンリンパ腫に合致する低悪性度の CD10 陽性非ホジキンリンパ腫が認められた。化学療法（詳細不明）が行われた。投与 115 日目，本事象のため治験薬の投与は中止された。最終診察時点で，本事象は未消失と判断された。詳細情報は得られなかった。

治験責任医師は，非ホジキンリンパ腫は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，非ホジキンリンパ腫は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，関節リウマチ患者は本質的にリンパ腫を発現するリスクが高い点，並びに診断時期（治験薬投与 14 週目）及び疾患進行から治験薬との関連は考えにくい点を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
精神状態変化	X			
筋骨格系胸痛	X			
関節リウマチ	X			
各種物質毒性	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 30 MG QD	4[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ASTHMA	20[redacted]
COGNITIVE OR PSYCHIATRIC DISORDER: ANXIETY	[redacted]20[redacted]
COGNITIVE OR PSYCHIATRIC DISORDER: BIPOLAR	[redacted]19[redacted]
DEGENERATIVE DISC DISEASE: STABLE	[redacted]20[redacted]
DEPRESSION: CONTROLLED	19[redacted]
MIGRAINE HEADACHE	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHICKEN POX	19[redacted]
CHOLECYSTECTOMY	20[redacted]
HYSTERECTOMY	20[redacted]
LATENT TUBERCLOSIS	[redacted]20[redacted]
LESION ON INNER THEIGH	[redacted]20[redacted]
NAUSEA FROM MEDICATION	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 104	104
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 105	[redacted]20[redacted] / 335	231

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
LEVOSALBUTAMOL	45 OTHER	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
SALBUTAMOL	2.5 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
SERTRALINE	50 MG	QD	-288	ONGOING
THEOPHYLLINE	200 MG	QD	-288	ONGOING
ONDANSETRON	4 MG	PRN	-229	ONGOING
BREXPIPRAZOLE	20.5 MG	QD	-134	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	-134	ONGOING
SERETIDE	500/50 OTHER	BID	-134	ONGOING
PREDNISONE	10 MG	QD	-89	ONGOING
MONTELUKAST	10 MG	QD	-20	ONGOING
LITHIUM	300 MG	BID	-20	239
TIAGABINE	16 MG	QD	115	ONGOING
METHOTREXATE	10 MG	EVERY WEEK	182	288
LORAZEPAM	0.5 MG	PRN	199	ONGOING
LEVOFLOXACIN	500 MG	QD	225	231
AMOXICILLIN	500 MG	BID	225	232
HYDROMORPHONE			234	234
MORPHINE			234	234
TRAMADOL	50 MG	PRN	234	236
TRAMADOL	50 MG	PRN	258	259

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ALTERED MENTAL STATUS DUE TO TOXICITY LITHUM
Preferred term	精神状態変化; 各種物質毒性
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 161
Age at AE Onset	4[redacted]

AE Stopped Rx Day	165
Duration of AE	5 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	ELEVATED LITHIUM LEVEL
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	WORSENING RA
Preferred term	関節リウマチ
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 233
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	236
Duration of AE	4 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	RA FLARE
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #3: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	RA CHEST WALL PAIN
Preferred term	筋骨格系胸痛
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 258
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	259
Duration of AE	2 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY

Other Cause of Event	ANXIETY
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，4[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），うつ病，不安，双極性障害及び喘息であった。被験者は精神状態変化，各種物質毒性，関節リウマチ増悪及び筋骨格系胸痛を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 161 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）はリチウム毒性による精神状態変化のため入院した。リチウム値は 1.6 mEq/L（基準範囲：0.6～1.2 mEq/L）であった。治療薬は報告されなかった。併用薬はリチウム，brepiprazole，busirone，セルトラリン及び tiagabine であった。投与 161 日目，精神状態変化及び各種物質毒性のため治験薬の投与は中断され，投与 167 日目に再開された。再開後に再発は認められなかった。投与 165 日目，精神状態変化及び各種物質毒性は消失したと判断された。追加の情報は提供されなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は，精神状態変化及び各種物質毒性は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，リチウムの毒性レベルが上昇したことに関連している可能性が高いことを挙げた。

Clinical Course of Event 2:

投与 233 日目，被験者は胸痛及び息切れを発現し，翌日に関節リウマチ増悪による間断のない胸痛のため，入院した。治療薬として，モルヒネ，ヒドロモルフォン及びトラマドールが投与された。併用薬はサルブタモール，seretide，モンテルカスト，prednisone，テオフィリン，ロラゼパム及び levosalbutamol であった。投与 235 日目，関節リウマチのため治験薬の投与は中断され，投与 236 日目に再開された。投与 236 日目，被験者は退院し，関節リウマチは消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，関節リウマチ増悪は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，既存の関節リウマチに関連している可能性が高いことを挙げた。

Clinical Course of Event 3:

投与 258 日目，被験者は心臓に関連のない筋骨格系胸痛を発現し，入院した。治療薬として，トラマドール及びモルヒネが投与された。併用薬はロラゼパム，サルブタモール，seretide，モンテルカスト，prednisone，テオフィリン及び levosalbutamol であった。筋骨格系胸痛のため治

験薬の投与が中断されることはなかった。投与 259 日目，被験者は退院し，筋骨格系胸痛は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，筋骨格系胸痛は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，既存の関節リウマチに関連している可能性が高いことを挙げた。また，リスク因子として不安を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
椎間板突出	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 30 MG QD	4[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	20[redacted]
PERIPHERAL VASCULAR DISEASE-VENOUS: VARICOSE VEINS OF THE LEGS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHLAMYDIOSIS	20[redacted]
LEG EDEMA	20[redacted]
POST MENOPAUSAL	20[redacted]
THROMBOPHLEBITIS OF DEEP VEINS OF THE LEGS	20[redacted]
TOXOCARIASIS	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 97	97
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 98		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
TENORETIC	ATENOLOL 100 + CHLORTALIDONE 25 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ACECLOFENAC	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
THIOCTIC ACID	600 MG	QD	407	407
MELOXICAM	15 MG	QD	407	411
MYDOCALM	150 MG	BID	407	411
NEOSTIGMINE	0,5 MG	BID	407	416
NEUROTONIC	2 ML	QD	407	416
BLOOD, CALF, DEPROT., LMW PORTION	400 MG	QD	407	420
CAPIVEN	500 MG	BID	407	420
LOSARTAN	50 MG	QD	407	420
PENTOXIFYLLINE	100 MG	QD	407	420
SPIRONOLACTONE	25 MG	BID	407	420
THIOCTIC ACID	600 MG	QD	407	420

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	DISC HERNIATION L 2-3
Preferred term	椎間板突出
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 407
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	EXERCISE STRESS
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，4[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び肥満（BMI は 34.7）であった。被験者は椎間板突出を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 407 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は下肢の筋力低下を発現し，入院した。コンピュータ断層撮影検査で第 2～3 腰椎の椎間板ヘルニアが認められた。治療薬として，capiven，ロサルタン，スピロノラクトン，mydocalm，メロキシカム，blood/calf/deprot/LMW portion，チオクト酸，ペントキシフィリン，neurotonic 及びネオスチグミンが投与された。本事象のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 420 日目，被験者は退院した。最終来院時点で，本事象は未消失と判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，椎間板突出は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，関節リウマチ及び肥満を含むリスク因子を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
関節痛	X			
医療機器の問題	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 15 MG QD	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
GOUT: DIAGNOSED ON 19[redacted], BUT ASYMPTOMATIC AND DOESN'T MEET DIAGNOSIS CRITERIA PER PI	19[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: BILATERAL KNEES WHICH HAVE BEEN REPLACED	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BACK PAIN	20[redacted]
FIBROMYLAGIA WHICH IS ASYMPTOMATIC PER PI	20[redacted]
HEART MURMUR SINCE BIRTH	19[redacted]
GASTROINTESTINAL: SPLENECTOMY	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: HYSTERECTOMY	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: L4-L5 FUSION	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT KNEE REPLACEMENT	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT KNEE REPLACEMENT	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
DULOXETINE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	575
LOSARTAN	50 MG	QD	Y: 20[redacted]	695
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	BID	-172	551
NAPROXEN	500 MG	QD	-35	ONGOING
VICODIN	5/325 MG	PRN	119	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	210	ONGOING
METFORMIN	500 MG	QD	367	ONGOING
FAMOTIDINE	40 MG	BID	388	ONGOING
HYDROMORPHONE	12 MG	PRN	448	450
KETOROLAC	15 MG	PRN	448	451
BISACODYL	10 MG	PRN	448	478
DOCUSATE	100 MG	BID	448	478
MAGNESIUM HYDROXIDE	30 OTHER	PRN	448	478
SODIUM PHOSPHATE MONOBASIC (ANHYDRATE)	133 OTHER	PRN	448	478
VICODIN	10/325 MG	PRN	448	478
APIXABAN	2.5 MG	BID	448	510

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	WORSENING RIGHT KNEE PAIN FROM PROSTHESIS
Preferred term	関節痛; 医療機器の問題
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 448
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	450
Duration of AE	3 DAYS
Severity	MILD

Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	REVISION OF PREVIOUS RIGHT KNEE REPLACEMENT; ELECTIVE AND PREPLANNED
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート（以下「MTX」）群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），変形性関節症（20[redacted] 年～），右膝関節置換（20[redacted] 年），左膝関節置換（20[redacted] 年）及び背部痛であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は関節痛及び医療機器の問題を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 448 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は右膝の人工関節による疼痛増悪のため，入院した。右膝関節再置換術が行われた。右膝関節再置換術は事前に計画された待機的手術であった。治療薬として，アピキサバン及び prednisone が投与された。併用薬は MTX であった。投与 442 日目，関節痛及び医療機器の問題のため治験薬の投与は中断され，投与 460 日目に再開された。投与 450 日目，被験者は退院し，関節痛及び医療機器の問題は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，関節痛及び医療機器の問題は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，既存の関節リウマチを有する被験者での人工膝関節に対する事前に計画された待機的再置換術であったことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
浸潤性乳管癌		X		X
肺炎	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DIABETES MELLITUS	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: DRY EYES	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: GLASSES	19[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	19[redacted]
HEARING DISORDER: 60% HEARING LOSS RIGHT EAR; NO KNOWN ETIOLOGY	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: CONTROLLED ON SIMVISTATIN	20[redacted]
HYPERTENSION	19[redacted]
OSTEOARTHRITIS	20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
FIBROMYALGIA DIAGNOSIS, BUT NO ACTIVE SYMPTOMS	20[redacted]
RECURRENT JOINT PAIN	20[redacted]
SEASONAL ALLERGIC RHINITIS	20[redacted]
SECONDARY SJOGREN'S DISEASE	20[redacted]
SHINGLES OUTBREAK IN 20[redacted]; SINGLE OCCURRENCE WITH NO DISSEMINATION	20[redacted]
GASTROINTESTINAL: CHOLECYSTECTOMY	19[redacted]
GENITOURINARY: HYSTERECTOMY	[redacted]19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT KNEE REPLACEMENT	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT KNEE REPLACEMENT	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)

CIGARETTES (NEVER)

CIGARS (NEVER)

PIPES (NEVER)

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 1	[redacted] / 99	99
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 100	[redacted] / 286	187

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
METOPROLOL	50 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
LORATADINE	10 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	650 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
SIMVASTATIN	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CICLOSPORIN	.05 %	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
METFORMIN	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	-338	ONGOING
AUGMENTIN	875 MG	BID	184	191
SALBUTAMOL	90 OTHER	OTHER (1-2 PUFFS Q HOURS PRN)	184	191
PIP/TAZO	3.375 OTHER	OTHER (Q 8 HOURS)	191	193
AZITHROMYCIN	250 MG	QD	191	195

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	PNEUMONIA LEFT LOWER LOBE (DX [redacted])
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 191
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	209
Duration of AE	19 DAYS
Severity	SEVERE

Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	INVASIVE DUCTAL CARCINOMA RIGHT BREAST
Preferred term	浸潤性乳管癌
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 285
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	NONE

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。非喫煙者であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），糖尿病，高血圧，子宮摘出及びシェーグレン症候群であった。メトトレキサート（20[redacted] 年～）及びヒドロキシクロロキン（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は肺炎及び浸潤性乳管癌を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 191 日目，被験者は咳嗽及び息切れの発現後，肺炎のため入院した。胸部 X 線検査の結果，右上葉及び左下葉に肺炎が認められた。治療薬として，アジスロマイシン，タゾバクタム／ピペラシリン及びレボフロキサシンが投与された。併用薬はメトプロロール及びメトホルミンであった。投与 193 日目，被験者は退院した。投与 186～214 日目，肺炎のため治験薬の投与は中断され，投与 215 日目に再開された。投与 209 日目，肺炎は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，肺炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Clinical Course of Event 2:

投与 285 日目，被験者は左乳房に浸潤性乳管癌を発現した。浸潤性乳管癌に対する治療薬及び診断検査は報告されなかった。併用薬はメトプロロール及びメトホルミンであった。浸潤性乳管癌のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 286 日目）。最終診察時点で，浸潤性乳管癌は未消失と判断された。追加の情報は提供されなかった。

治験責任医師は，浸潤性乳管癌は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
乳癌	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	4[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BILATERAL OSTEOARTHROSIS OF KNEES	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 97	97
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 98	[redacted]20[redacted] / 253	156

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ENALAPRIL	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING

ACECLOFENAC	100 MG	BID	-334	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	-308	ONGOING
PREDNISOLONE	5 MG	QD	-308	254
AIDA	1 OTHER	QD	-212	ONGOING
ETORICOXIB	90 MG	QD	183	254

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	CANCER OF THE LEFT BREAST
Preferred term	乳癌
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 254 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	338 (85 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	85 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，4[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び高血圧であった。メトトレキサート（20[redacted] 年～）及びステロイド（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は乳癌を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 254 日目（最終投与後 1 日目），被験者は左乳房に癌を発現した。投与 322 日目，被験者は軽度の疼痛及び左乳房灼熱感のため，入院した。生検の結果，浸潤性癌が認められた。左乳房切除術及び腋窩リンパ節郭清が行われた。組織診断（細胞診断）の結果，グレード III の非特異性浸潤性癌及び 4 個の腋窩リンパ節転移が認められた。治療薬は報告されなかった。本事象のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 253 日目）。投与 338 日目（最終投与後 85 日目），被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，乳癌は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，乳癌の発現前の治験薬の投与期間は 8 ヵ月間のみであり，時間的な関連性が考えにくいことを挙げた。また，癌はおそらく既存しており，リスク因子として性別及び人種を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
自然流産	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 15 MG QD	3[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
HEART BURN	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 97	97
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 98	[redacted]20[redacted] / 106	9

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
CALCIUM	630 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
PANTOPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1.6 MG	QD	-121	ONGOING

PREDNISONE	5 MG	QD	-106	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	NATURAL MISCARRIAGE
Preferred term	自然流産
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 118 (12 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	122 (16 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	5 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	NATURAL CAUSE
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，3[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート群，第 2 ピリオド（投与 98 日目）にウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，肥満（BMI は 37.8）であった。被験者は自然流産を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 118 日目，被験者（発現時の年齢 3[redacted] 歳）は子宮痙攣及び出血を発現し，これらの事象は 5 日後に消失した。被験者は医師の診察を受けなかった。被験者は自然流産と診断された。報告された避妊方法は禁欲であった。最終月経は投与 87 日目，出産予定日は投与 332 日目であった。投与 107 日目，治験実施医療機関は妊娠を認識した。投与 106 日目，妊娠のため治験薬の投与は中止された。被験者は追跡不能となり，投与 111 日目に試験を中止した。その後，治験実施医療機関は，被験者が投与 118 日目（最終投与後 12 日目）に自然流産したとの報告を受けた。投与 122 日目，自然流産は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，自然流産は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，妊娠第 1 期での自然流産はよくみられることであり，本事象は胎芽の構造異常又は染色体異常に関連している可能性が高いことを挙げた。また，リスク因子として母体年齢及び肥満を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
急性腎障害	X	X		X
脳症		X		
敗血症	X	X		X
皮膚有棘細胞癌	X			X
尿路感染	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	7[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DEGENERATIVE DISC DISEASE: MULTILEVEL WITH OSTEOPHYTES	[redacted]20[redacted]
DIABETES MELLITUS	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: GLAUCOMA	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	[redacted]20[redacted]
KIDNEY DISORDER: CHRONIC, STAGE III	[redacted]20[redacted]
OSTEOARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: RIGHT HIP	[redacted]20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
TUBERCULOSIS: LATENT	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
HEARTBURN	[redacted]20[redacted]
HIGH CHOLESTEROL	[redacted]20[redacted]
MILD CARDIOMEGALY	[redacted]20[redacted]
PLEURISY	[redacted]20[redacted]
POST-MENOPAUSAL	19[redacted]
RESTLESS LEG SYNDROME	[redacted]20[redacted]
SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF LEFT UPPER LIMB INCLUDING SHOULDER. PROCEDURE: SHAVED	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 1	[redacted] / 98	98
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 99	[redacted] / 363	265

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ATENOLOL	50 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
GABAPENTIN	300 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
GLIPIZIDE	2.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DORZOLAMIDE W/TIMOLOL	0.5/2 %	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
LATANOPROST	0.005 %	OTHER (1 DROP QHS)	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVOTHYROXINE	50 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	325 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
TRAMADOL	37.5 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
INSULIN ASPART	30 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OTHER NUTRIENTS	1 OTHER	QD	-257	ONGOING
ATORVASTATIN	40 MG	QD	141	ONGOING
FENOFIBRATE	200 MG	QD	141	ONGOING
LISINOPRIL	30 MG	QD	141	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	195	ONGOING
VICODIN	325/5 MG	TID	336	342
CEFALEXIN	500 MG	BID	336	345
MUPIROCIN	2 %	BID	336	345

PIP/TAZO	50 ML	PRN	363	364
SODIUM CHLORIDE	0.9 %	PRN	363	364
VANCOMYCIN	250 ML	PRN	363	372

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF LEFT DORSAL FOREARM
Preferred term	皮膚有棘細胞癌
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 336
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	336
Duration of AE	1 DAY
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	SUBJECT HAS A HISTORY OF SQUAMOUS CELL CARCINOMA.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	ACUTE KIDNEY INJURY
Preferred term	急性腎障害
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 363
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	377 (14 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	15 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #3: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	ENCEPHALOPATHY, ACUTE
Preferred term	脳症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 363
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	377 (14 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	15 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	NONE

EVENT #4: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	SEPSIS
Preferred term	敗血症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 363
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	377 (14 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	15 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #5: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	URINARY TRACT INFECTION
Preferred term	尿路感染
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 363
Age at AE Onset	7[redacted]

AE Stopped Rx Day	377 (14 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	15 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），糖尿病，高脂血症，甲状腺機能低下症，骨粗鬆症，変形性関節症，左肩の扁平上皮癌及び慢性腎障害（ステージ III）であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は皮膚有棘細胞癌，敗血症，急性腎障害，尿路感染及び脳症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 336 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は左前腕背部の扁平上皮癌切除のため，皮膚科医を受診した。病変は前腕部の瘢痕と隣接し，3.1 × 2.5 cm の痂皮したピンク色の局面であった。切除マージンを 6 mm として切除された。病理診断の結果，扁平上皮癌の残存が認められ，末梢マージンへ限局的に拡張していたが，偶発的な脂漏性角化症であった。治療薬として，セファレキシン，ムピロシン及び vicodin が投与された。併用薬は prednisone，トラマドール，アセトアミノフェン，ガバペンチン，アテノロール，レボチロキシン，glipizide，リシノプリル，フェノフィブラート及び MTX であった。皮膚有棘細胞癌のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 363 日目）。投与 336 日目，皮膚有棘細胞癌は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，皮膚有棘細胞癌は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，診断時の治験薬の投与期間は 1 年間であり，時間的な関連性は考えにくいことを挙げた。皮膚有棘細胞癌は，本被験者（7[redacted] 歳）が有していた既存の左肩を含む左上腕の扁平上皮癌に関連している可能性が高いことを挙げた。

Clinical Course of Events 2, 3, 4, and 5:

投与 363 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は悪寒及び精神状態変化を伴う発熱のため，入院した。発熱（39.4℃）は前日に発現し，被験者の娘がアセトアミノフェンを与えたが，効果はなかった。左下腕の扁平上皮癌の切除部位は熱感があり，炎症を起こしていた。脳のコンピュータ断層撮影検査（造影剤なし）の結果，進行性の急性慢性汎副鼻腔炎が認められた。被験者

は敗血症及び急性脳症と診断された。3 日後，尿の培養検査で大腸菌が 100,000 CFU/mL 超，エンテロコッカス・フェカーリス菌が 100,000 CFU/mL 超であった。同日，ドップラー検査で右腎臓の中極に 8 mm の単純嚢胞が認められ，尿路感染及び急性腎障害が追加で診断された。治療薬として，ゲンタマイシン，レボフロキサシン及びクリンダマイシンが投与された。急性腎障害，脳症，敗血症及び尿路感染のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 363 日目）。投与 377 日目（最終投与後 14 日目），敗血症，急性腎障害，尿路感染及び急性脳症は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，敗血症は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，急性腎障害は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，急性腎障害は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，敗血症に関連している可能性が高いことを挙げた。

治験責任医師及び治験依頼者は，尿路感染は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，脳症は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
インフルエンザ	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	7[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: PATIENT TAKING IRON TABLETS	[redacted]20[redacted]
DEPRESSION: SUBJECT IS TAKING FLUOXETINE	[redacted]19[redacted]
DIABETES MELLITUS: TYPE II	[redacted]19[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	[redacted]20[redacted]
HEARING DISORDER: HEARING AID	[redacted]20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: SUBJECT IS TAKING SIMVASTATIN	[redacted]19[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]19[redacted]
OSTEOARTHRITIS: HANDS	[redacted]20[redacted]
PERIPHERAL NERVE DISORDER: DIABETIC PERIPHERAL NEUROPATHY	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CONSTIPATION	[redacted]20[redacted]
DRY MOUTH	[redacted]20[redacted]
INSOMNIA	[redacted]20[redacted]
POST-MENOPAUSAL	19[redacted]
SEASONAL ALLERGIES	[redacted]20[redacted]
URINARY TRACT INFECTION	[redacted]20[redacted]
VITAMIN D DEFICIENCY	20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: EAR DRUM SURGERY (INFECTION)	[redacted]19[redacted]
GENITOURINARY: C-SECTION	[redacted]19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: REPAIR OF CARPAL TUNNEL (RIGHT HAND)	[redacted]19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: BENIGN CYST REMOVAL ON LEFT BREAST	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99	[redacted]20[redacted] / 546	448

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
FLUOXETINE	40 MG	OTHER (QAM)	Y: 19[redacted]	ONGOING
AMLODIPINE	10 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
METFORMIN	1000 MG	BID	Y: 19[redacted]	ONGOING
SIMVASTATIN	20 MG	OTHER (QHS)	Y: 19[redacted]	ONGOING
LOSARTAN	50 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	40 MG	OTHER (QAM)	Y: 20[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	1000 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
TRAZODONE	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
GLIMEPIRIDE	2 MG	OTHER (HALF A TABLET A DAY)	Y: 20[redacted]	ONGOING
LORATADINE W/PSEUDOEPHEDRINE	5/120 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
CHLORPHENAMINE	4 MG	PRN	-266	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	-176	ONGOING
IRON	65 MG	QD	-176	ONGOING
LINUM USITATISSIMUM	1 OTHER	QD	-11	ONGOING
MAGNESIUM	400 MG	OTHER (3 TABS QD)	158	ONGOING
LIDOCAINE	2 %	OTHER (ONCE)	201	201
VICODIN	7.5/325 MG	PRN	201	204
CLINDAMYCIN	300 MG	TID	201	205

LEFLUNOMIDE	10 MG	QD	212	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	FLU
Preferred term	インフルエンザ
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 227
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	232
Duration of AE	6 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，2 型糖尿病及び関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。インフルエンザワクチンの接種歴（20[redacted] 年）があった。メトトレキサート（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者はインフルエンザを発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 227 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）はインフルエンザ様症状と共に，錯乱エピソード，精神状態変化及び食欲減退（2 日前から発現）のため，入院した。被験者は先行して左耳の外耳炎及び口唇ヘルペス（いずれも非重篤な有害事象，消失）を発現していた。被験者は A 型インフルエンザ抗体検査が陽性であった。胸部 X 線検査の結果，急性肺疾患への進行は認められなかった。脳のコンピュータ断層撮影検査（造影剤なし）の結果，左側頭葉に脳軟化が認められた。また，両側の深部灰白質に小さなラクナ梗塞（発症時期不明）及び軽度の萎縮が認められた。心電図検査の結果，正常洞調律及び ST-T 波異常（側壁虚血と判断された）が認められた。治療薬として，オセルタミビル，バンコマイシン，タゾバクタム／ピペラシリン及び輸液（静脈内）が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，レフルノミドであった。投与 228 日目，被験者は退院し，4 日後に本事象は消失したと判断された。本事象のため治験薬の投与が中断されることはなかった。

治験責任医師は，本事象は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，本被験者（7[redacted] 歳）がインフルエンザ感染者と接触したことにより感染したことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
蜂巣炎	X			X
呼吸困難	X			
感染性皮膚潰瘍	X			X
筋骨格系胸痛	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 15 MG QD	7[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DEPRESSION: DEPRESSED BECAUSE OF FAMILY ISSUES	19[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	19[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	20[redacted]
PERIPHERAL VASCULAR DISEASE-VENOUS: N/A	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ACUTE BRONCHITIS	[redacted]20[redacted]
CONSTIPATION	20[redacted]
DRY EYE SYNDROME	20[redacted]
EAR PAIN	[redacted]20[redacted]
EXTERNAL HEMORRHOIDS	19[redacted]
GASTRITIS	19[redacted]
HEART BURN	20[redacted]
HIGH CHOLESTROL	19[redacted]
MENOPAUSE	19[redacted]
MODERATELY SEVERE DIVERTICULOSIS OF COLON	[redacted]20[redacted]
RIGHT BREAST BIOPSY (BENIGN)	20[redacted]
SEASONAL ALLERGIES	20[redacted]
ULCER OF CALF AND INFLAMMATION	19[redacted]
URINARY INCONTINENCE	20[redacted]

VARICOSE VEINS	20[redacted]
VARICOSE VEINS OF LLE	19[redacted]
CARDIOVASCULAR: ENDOVENOUS RADIOFREQUENCY ABLATION OF INCOMPETENT PERFORATOR VEIN	[redacted]20[redacted]
CARDIOVASCULAR: ENDOVENOUS RADIOFREQUENCY ABLATION OF THE LEFT GREAT SAPHENOUS VEIN OF THE LOWER EXTREMITY	[redacted]20[redacted]
CARDIOVASCULAR: ENDOVENOUS RADIOFREQUENCY ABLATION OF THE RIGHT GREAT SAPHENOUS VEIN OF THE LOWER EXTREMITY	[redacted]20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: LEFT EYE CATARACT SURGERY	20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: RIGHT EYE CATARACT SURGERY	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: ABDOMINAL HERNIA SURGERY	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: GALL BLADDER LIFT SURGERY	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALCIUM	1 OTHER	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVOTHYROXINE	88 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SIMVASTATIN	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ESOMEPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LOSARTAN	50 MG	QD	Y: 20[redacted]	327
FOLINIC ACID	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ETODOLAC	400 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING

FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
GLUCOSAMINE & CHONDROITIN	1 OTHER	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
OENOTHERA BIENNIS	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FISH OIL	1 OTHER	QD	-132	ONGOING
GINKGO BILOBA	120 MG	QD	-132	ONGOING
ASCORBIC ACID	500 MG	QD	-101	ONGOING
POTASSIUM	99 MG	PRN	28	ONGOING
COLLAGENASE	250 OTHER	QD	104	384
GAVISCON	1 OTHER	PRN	204	ONGOING
CHERACOL	10 ML	PRN	231	323
IRON	1 OTHER	QD	265	ONGOING
RETINOL	80000 IU	QD	265	ONGOING
TOCOPHEROL	1 OTHER	QD	265	ONGOING
PARACETAMOL	650 MG	OTHER (ONCE)	295	295
PIP/TAZO	3.375 G	BID	295	302
VANCOMYCIN	1 G	BID	295	302

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	CHEST WALL PAIN, SHORTNESS OF BREATH
Preferred term	呼吸困難; 筋骨格系胸痛
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 203
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	204
Duration of AE	2 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	ACUTE CELLULITIS OF THE LEFT LOWER LEG, INFECTED ULCERATION OF LEFT LOWER LEG
Preferred term	蜂巣炎; 感染性皮膚潰瘍
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 295

Age at AE Onset	8[redacted]
AE Stopped Rx Day	302
Duration of AE	8 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート（以下「MTX」）群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（19[redacted] 年～），高血圧，高コレステロール血症，胃炎，甲状腺機能低下症，末梢血管疾患，胃食道逆流性疾患，静脈瘤並びに腓腹部の潰瘍及び炎症であった。MTX（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は呼吸困難，筋骨格系胸痛，感染性皮膚潰瘍及び蜂巣炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 203 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は胸痛を訴えた。主に労作時に左胸中央部の圧迫を認め，安静により軽減した。また，息切れを伴い，被験者は入院した。胸部 X 線検査では問題は認められず，心電図検査では以前の結果と同様に ST-T 波異常が認められた。経胸壁心エコー検査の結果，軽度の左心室肥大が認められた。駆出率は 70%超であった。心筋酵素及び負荷心筋シンチグラフィはいずれも問題はなかった。臨床検査値を下表に示す。治療薬は報告されなかった。併用薬は，シンバスタチン，ロサルタン，エソメプラゾール，レボチロキシン，acetylsalicylic acid 及びカリウムであった。投与 203～205 日目，治験薬の投与は中断された。投与 204 日目，被験者は退院し，呼吸困難及び筋骨格系胸痛は消失したと判断された。

治験責任医師は，呼吸困難及び筋骨格系胸痛は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，呼吸困難及び筋骨格系胸痛は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，胸壁痛は既存の関節リウマチ及び被験者が高齢であったことに関連している可能性が高いことを挙げた。なお，高齢であること，高血圧及び高コレステロール血症の合併は心臓障害のリスク因子とされる場合がある。

Clinical Course of Event 2:

投与 295 日目，被験者（発現時の年齢 8[redacted] 歳）は左下腿部の潰瘍及び左足首の痛みを発現し，脚の潰瘍の感染及び急性蜂巣炎のため入院した。被験者は先行して左下腿の潰瘍の悪化を発現していた。左足首の X 線検査の結果，足首の皮膚潰瘍が疑われた。骨侵食変化及び放射線不透過性の異物は認められなかった。足首の核磁気共鳴画像法検査（造影剤なし）では，蜂巣炎又は軟部組織の膿瘍は認められず，骨髄炎も認められなかった。5 日間を超える血液の培養検査は陰性であった。創傷の培養検査では，グラム染色でブドウ球菌種が認められたが，黄色ブドウ球菌は認められなかった。また，白血球又は細菌は陰性であった。臨床検査値を下表に示す。治療薬として，バンコマイシン，タゾバクタム／ピペラシリン及び paracetamol が投与された。併用薬はコラゲナーゼであった。蜂巣炎及び感染性皮膚潰瘍のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 302 日目，被験者は退院し，蜂巣炎及び感染性皮膚潰瘍は消失したと判断された。

治験責任医師は，感染性皮膚潰瘍及び蜂巣炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，感染性皮膚潰瘍及び蜂巣炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，既存の末梢血管疾患（静脈）及び静脈瘤，並びに腓腹部の潰瘍の病歴を含むリスク因子を挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Troponin (Reference Range: 0 - 0.40 ng/mL)	Creatine Kinase (Reference Range: 12 - 191 U/L)	Creatine Kinase-Muscle/Brain (Reference Range: 0.5 - 3.6 ng/mL)
1	Not Reported	226 (Reference Range: 26 - 192 U/L)	Not Reported
203	< 0.02 < 0.02	551 459	6.2 5.1
204	< 0.02	347	4.1
253	Not reported	240 (Reference Range: 26 - 192 U/L)	Not Reported

Treatment Day	Procalcitonin (Reference Range: 0 - 0.10 ng/mL)	Lactic Acid (Reference Range: 0.5 - 2.2 mmol/L)	White Blood Cells (Reference Range: 3.7 - 10.4 K/CMM)	Absolute Lymphocyte Count (Reference Range: 0.80 - 3.00 GI/L)	Absolute Neutrophil Count (Reference Range: 1.96 - 7.23 GI/L)
1	Not Reported	Not Reported	8.13 (Reference range: 3.80 - 10.7 U/L)	2.05	5.34
253	Not Reported	Not Reported	Not Reported	1.85	5.99
295	< 0.05	1.3	7.5	Not Reported	Not Reported
337	Not Reported	Not Reported	Not Reported	1.42	5.71

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
潜伏結核				X
非心臓性胸痛	X			
肺炎	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	7[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: SUBJECT IS NOT ON ANY TREATMENT	20[redacted]
DEPRESSION: SUBJECT IS TAKING SERTRALINE HCL	20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: CATARACT REMOVAL BOTH EYES	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: BOTH HANDS	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: MILD; RIGHT KNEE	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BACK PAIN	20[redacted]
HIGH CHOLESTEROL	20[redacted]
INSOMNIA	19[redacted]
LOW CHOLESTEROL	[redacted]20[redacted]
LOW HEMATOCRIT	[redacted]20[redacted]
LOW HEMOGLOBIN	[redacted]20[redacted]
LOW LDL	[redacted]20[redacted]
LOW RBC	[redacted]20[redacted]
MEASLES	19[redacted]
POST-MENOPAUSAL	19[redacted]
RIGHT CALF VARICOSE VEINS	[redacted]20[redacted]
RIGHT FOOT PAIN	20[redacted]
RIGHT KNEE PAIN	20[redacted]

SIGMOID DIVERTICULOSIS	[redacted]20[redacted]
STRESS INCONTINENCE OF URINE	[redacted]20[redacted]
SWELLING OF ANKLES AND LEGS	20[redacted]
VITAMIN D DEFICIENCY	20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: TONSILLECTOMY	19[redacted]

Tobacco Use*	**Alcohol Use**
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	**Route**	**First Dose Date/Day**	**Last Dose Date/Day**	**Duration (Days)**
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	**Dose/Units**	**Frequency**	**Start RX Day or Year**	**Stop RX Day**
SIMVASTATIN	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BIOTIN	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALCIUM	2 OTHER	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
SERTRALINE	50 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
GLUCOSAMINE & CHONDROITIN	1 OTHER	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	650 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
CYANOCOBALAMIN	1000 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	614
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
HYZAAR	100/25 MG	QD	-266	ONGOING
FISH OIL	500 MG	QD	-113	ONGOING
GLUCOSAMINE & CHONDROITIN	1 OTHER	QD	-113	ONGOING
RANITIDINE	150 MG	QD	-54	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	50000 OTHER	EVERY WEEK	-31	ONGOING

IRON	45 MG	QD	67	ONGOING
SUPER B COMPLEX	1 OTHER	QD	67	ONGOING
FENTANYL	0.05 OTHER	OTHER (ONCE)	262	262
GLYCERYL TRINITRATE	2.5 MG	OTHER (ONCE)	262	262
AMLODIPINE	10 MG	QD	320	ONGOING
AZITHROMYCIN	500 MG	QD	404	405
CEFTRIAXONE	1 G	QD	404	408
ENOXAPARIN	40 MG	QD	404	409

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	CHEST PAIN NON-CARDIAC
Preferred term	非心臓性胸痛
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 262
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	265
Duration of AE	4 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	LATENT TB
Preferred term	潜伏結核
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 339
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	

Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #3: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	PNEUMONIA
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 404
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	415
Duration of AE	12 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。BMI は 30.3（肥満と判断された），非喫煙者であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），高血圧，コレステロール高値及びうつ病であった。心臓発作及び心疾患の家族歴があった。メトトレキサート（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があった。被験者は非心臓性胸痛，潜伏結核及び肺炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 262 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は非心臓性胸痛を発現し，入院した。関連する臨床検査値を下表に示す。胸部 X 線検査の結果，軽度の肺うっ血が認められた。肺底部に点状の石灰化した肉芽腫はほとんどみられなかった。限局性又は融合性の気腔の硬化，胸水又は気胸はみられず，心臓の縦隔影は正常であった。心電図検査では，洞性徐脈が認められたが，それ以外は正常であった。運動負荷心電図試験では，安静時の心電図，非特異的 ST-T 変化，機能的能力に問題は認められず，運動時の心拍数は適切であった。安静時の血圧は正常で，運動により上昇した。胸痛又は不整脈は認められなかった。全体の所見としては，曖昧な結果であった。心筋血流シンチグラフィの結果は正常であり，左心室の収縮機能も正常であった。治療薬として，ニトログリセリン及びフェンタニルが投与された。併用薬は hyzaar であった。非心臓

性胸痛のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 265 日目，被験者は退院し，非心臓性胸痛は消失したと判断された。

治験責任医師は，非心臓性胸痛は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，非心臓性胸痛は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，非心臓性胸痛の一般的な原因である胃食道逆流性疾患によることを挙げた。また，リスク因子としてうつ病を挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	B Natriuretic Peptide Reference Range: 0 - 100 PG/ML	Troponin Reference Range: 0 - 0.300
262	78	< 0.006 < 0.006

Clinical Course of Event 2:

投与 339 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）はクォンティフェロン検査が陽性であった。本被験者に結核のリスク因子は認められなかった。胸部 X 線検査は正常で，活動性結核の徴候は認められなかった。治療薬としてイソニアジドが投与され，投与 353 日目時点で継続中であった。潜伏結核のため治験薬の投与が中断されることはなかった。最終診察時点で，潜伏結核は未消失であった。

治験責任医師は，潜伏結核は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Clinical Course of Event 3:

投与 404 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は，全身脱力及び軽度の発熱を呈し，入院した。胸部 X 線検査で，左下肺葉及び心臓後方領域に，無気肺又は瘢痕の可能性がある境界不鮮明な陰影が認められた。胸部コンピュータ断層撮影で左肺上葉に肺炎が認められ，左肺に少量の胸水が認められた。気管支鏡検査でも左肺上葉に肺炎が認められた。血液グラム染色で少数の白血球及び微量のグラム陽性桿菌が認められた。血液培養の結果は「no growth」であった。尿培養はグラム陽性の混合菌叢が陽性であった。気道液の真菌培養は抗酸菌が陰性であった。白血球数は 8.06 K/UL（基準範囲：4.50～11.0）及び好中球数は 77%（基準範囲：39.0～69.0）であった。治療薬としてレボフロキサシン，セフトリアキソン及びアジスロマイシンが投与された。投与 409 日目，被験者は退院した。投与 415 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，肺炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
高血圧	X	X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	7[redacted]	FEMALE	BLACK OR AFRICAN AMERICAN

Medical History*	Onset Date
CORONARY ARTERY DISEASE: N/A	20[redacted]
HYPERTENSION	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
COPD	20[redacted]
DIVERTICULOSIS IN THE RECTO-SIGMOID COLON	[redacted]20[redacted]
DIVERTICULOSIS IN THE SIGMOID COLON	[redacted]20[redacted]
DOUBLE BYPASS	20[redacted]
HEART ATTACK	20[redacted]
HIGH CHOLESTEROL	20[redacted]
HIGH HEMATOCRIT	[redacted]20[redacted]
HIGH HEMOGLOBIN	[redacted]20[redacted]
LEFT LEG VEIN REPLACEMENT	20[redacted]
LOW CHOLESTEROL	[redacted]20[redacted]
LOW POTASSIUM	[redacted]20[redacted]
NECK PAIN	[redacted]20[redacted]
NON-BLEEDING INTERNAL HEMORRHOIDS	[redacted]20[redacted]
PARTIAL HYSTERECTOMY (FIBROID TUMORS)	20[redacted]
POST-MENOPAUSAL	20[redacted]
TRACE URINE PROTEIN	[redacted]20[redacted]
TWO STENTS	20[redacted]
GASTROINTESTINAL: POLYP REMOVED AT THE RECTO-SIGMOID COLON	[redacted]20[redacted]
GASTROINTESTINAL: POLYP REMOVED IN THE CECUM	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P52Y 2 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 24	24

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ACETYLSALICYLIC ACID	325 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CLOPIDOGREL	75 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ISOSORBIDE MONONITRATE	120 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
NIFEDIPINE	60 MG	QD	Y: 20[redacted]	25
ZESTORETIC	20-25 MG	QD	Y: 20[redacted]	25
HYDRALAZINE	25 MG	QID	Y: 20[redacted]	ONGOING
SIMVASTATIN	80 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CENTRUM SILVER	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FISH OIL	1200 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MELOXICAM	15 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	-270	ONGOING
CLONIDINE	0.2 MG	OTHER (ONCE)	28	28
FUROSEMIDE	80 MG	OTHER (ONCE)	28	28
POTASSIUM	60 OTHER	OTHER (ONCE)	28	28

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	UNCONTROLLED HYPERTENSION (198/93)
Preferred term	高血圧
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 28 (4 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	29 (5 DAYS AFTER LAST TREATMENT)

Duration of AE	2 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	PATIENT WAS OUT OF HER BLOOD PRESSURE MEDICATIONS FOR 3 TO 4 DAYS.
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted] 歳（登録時）の黒人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。喫煙者（2 箱／日を 52 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），高血圧，末梢血管障害，慢性閉塞性肺疾患，2 枝冠動脈バイパス術，冠動脈ステント，熱中症，血中コレステロール高値，カリウム低値及び冠動脈疾患であった。ステロイド（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は高血圧を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 28 日目（最終投与後 4 日目），被験者はコントロール不良の高血圧のため入院した。入院前 3～4 日間，被験者は降圧薬を切らしていた。入院時の血圧は 198/93 mmHg であった。投与 1 日目（ベースライン）の血圧は 146/75 mmHg であった。動悸，浮動性めまい，失神，下肢腫脹，咳嗽，尿路症状，悪心及び嘔吐は認められなかった。心電図検査で，変行伝導（ST 波及び T 波異常）の心房期外収縮を伴う洞性徐脈が認められた。前側壁虚血が疑われた。胸部 X 線画像に問題はなかった。治療薬として，ニフェジピン，クロニジン，フロセミド及びリシノプリルが投与された。併用薬は，zestoretic，イソソルビド，アスピリン，クロピドグレル，ニフェジピン及びヒドララジンであった。被験者は，非重篤なうっ血性心不全を併発した。高血圧のため，治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 24 日目）。投与 29 日目（最終投与後 5 日目），被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，高血圧は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，被験者は高血圧及び心疾患の病歴を有する高齢者（7[redacted] 歳）であり，降圧薬を切らしていたことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
気管支炎	X			X
非心臓性胸痛	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 15 MG QD	4[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ALLERGY TO HYDROCODONE	20[redacted]
ANXIETY	20[redacted]
CELLULITIS OF LEFT FOOT	[redacted]20[redacted]
ELEVATED ALKALINE PHOSPHATASE	[redacted]20[redacted]
ELEVATED PLATELETS	[redacted]20[redacted]
FATIGUE	20[redacted]
INSOMNIA	[redacted]20[redacted]
LOW TOTAL BILIRUBIN	[redacted]20[redacted]
MENNORHAGIA	20[redacted]
GENITOURINARY: C-SECTIONS	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: TUBAL LIGATION	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (ONGOING, P10Y 0.25 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99	[redacted]20[redacted] / 333	235

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
CITALOPRAM	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	236
METAXALONE	800 MG	PRN	-138	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	-108	ONGOING
AMITRIPTYLINE	10 MG	PRN	-108	236
PANADEINE CO	300/30 MG	PRN	-107	ONGOING
DULOXETINE	60 MG	QD	92	ONGOING
IRON	1 OTHER	QD	92	ONGOING
CEFTRIAXONE	55 ML	OTHER (ONCE)	153	153
CETIRIZINE	10 MG	OTHER (ONCE)	153	153
COMBIVENT	1 OTHER	OTHER (ONCE)	153	153
DIPHENHYDRAMINE	50 OTHER	OTHER (ONCE)	153	153
PANTOPRAZOLE	40 MG	OTHER (ONCE)	153	153
PROMETHAZINE	25 MG	OTHER (ONCE)	153	153
SODIUM CHLORIDE	125 OTHER	OTHER (ONCE)	153	153
DOXYCYCLINE	100 MG	BID	153	154
KETOROLAC	30 MG	QD	153	154
METHYLPREDNISOLONE	125 OTHER	QD	153	154

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	ACUTE BRONCHITIS
Preferred term	気管支炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 151
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	154
Duration of AE	4 DAYS
Severity	MILD

Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	NON-CARDIAC CHEST PAIN
Preferred term	非心臓性胸痛
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 153
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	154
Duration of AE	2 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	UNKNOWN
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，4[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート（以下「MTX」）群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。喫煙者（0.25 箱／日を 10 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び不安であった。MTX（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は気管支炎及び非心臓性胸痛を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 151 日目，被験者は悪寒，うっ血，息切れを伴う黄色い痰を呈した中等度の咳嗽を発現した。2 日後，被験者は急性気管支炎及び非心臓性胸痛のため入院した。胸部 X 線及び心電図検査の結果は正常であった。腹部及び骨盤のコンピュータ断層撮影検査では，急性の所見はみられず，小さな右腎嚢胞が認められた。臨床検査値を下表に示す。治療薬として，ジフェンヒドラミン，セチリジン，セフトリアキソン，ketorolac 及びメチルプレドニゾロンが投与された。併用薬はシタロプラム，panadeine，metaxalone 及びアミトリプチリンであった。投与 153～160 日

目，気管支炎及び非心臓性胸痛のため治験薬の投与は中断された。投与 154 日目，被験者は退院し，気管支炎及び非心臓性胸痛は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，気管支炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

治験責任医師及び治験依頼者は，非心臓性胸痛は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，既存の関節リウマチは潜在的なリスク因子であることを挙げた。

Relevant Laboratory Values:

Treatment Day	**Creatine Kinase (Reference Range: 26 - 192 U/L)**	**Absolute Lymphocyte Count (Reference Range: 0.91 - 4.28 GI/L)**	**Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 GI/L**
1	102	1.74	6.63
141	102	1.79	8.76
153	584 (Reference Range: 300 - 380 U/L)	Not Reported	Not Reported
183	125	1.66	5.80

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
敗血症	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: UNKNOWN STATUS OF ANEMIA	20[redacted]
DEPRESSION: TREATED	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS	20[redacted]
OSTEOPOROSIS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ACID REFLUX	20[redacted]
ALLERGIC RHINITIS	20[redacted]
CERVICAL SPONDYLOSIS	20[redacted]
COUGH	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA	20[redacted]
HYPOKALEMIA	20[redacted]
NERVE PAIN	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]
RIGHT ELBOW COMPOUND FRACTURE	19[redacted]
RIGHT FOOT BONE SPUR	[redacted]20[redacted]
SEASONAL ALLERGIES	20[redacted]
TOTAL HYSTERECTOMY,REASON UNKNOWN AT THIS TIME	20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: TONSILLECTOMY	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: BONES FROM LITTLE TOES REMOVED FROM BILATERAL FEET	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: HAMMERTOE, BUNI0NECTOMY, RIGHT FOOT	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT KNEE REPLACEMENT	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: NERVE REPAIR OF RIGHT ELBOW	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT KNEE REPLACEMENT	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (UNKNOWN)	ALCOHOL (UNKNOWN)
CIGARETTES (UNKNOWN)	
CIGARS (UNKNOWN)	
PIPES (UNKNOWN)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 1	[redacted] / 96	96
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 97	[redacted] / 244	148

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ATORVASTATIN	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
AZELASTINE	0.1 %	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
BUDESONIDE W/FORMOTEROL FUMARATE	160 UG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	1000 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DULOXETINE	30 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FLUTICASONE	50 UG	OTHER (2 SPRAYS A DAY)	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEKOVIT CA	400 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MONTELUKAST	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
POTASSIUM	99 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SALBUTAMOL	108 UG	QID	Y: 20[redacted]	ONGOING
VICODIN	10-325 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
GABAPENTIN	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SODIUM BICARBONATE	UNK MG	OTHER (UNKNOWN)	245	265
VANCOMYCIN	UNKOWN OTHER	OTHER (UNKNOWN)	245	265
VASOPRESSIN	UNK OTHER	OTHER (UNKOWN)	245	265

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	SEPSIS
Preferred term	敗血症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 245 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	265 (21 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	21 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	SUBJECT DIAGNOSSED WITH SEVERE SEPTIC SHOCK, SOURCE OF INFECTION WERE BLISTERS ON THE SKIN.
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION, LIFE THREATENING

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。既知のリスク因子はなかった。メトトレキサート（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は敗血症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 245 日目（最終投与後 1 日目），被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は，急性腎不全，並びに両脚の腫脹及び変色を伴う重度の敗血症性ショックのため，入院した。被験者は人工呼吸器が装着され，透析が開始された。また，被験者は白血球増加症，及び右腕に水疱を伴う蜂巣炎を発現した。臨床検査値を下表に示す。血液の培養検査で A 群化膿レンサ球菌が陽性であった。治療薬として，バンコマイシン，ステロイド及びオーグメンチン配合錠が投与された。併用薬はプレドニゾロンであった。投与 244 日目，本事象のため治験薬の投与は中止された。投与 265 日目（最終投与後 21 日目），被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，敗血症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，右腕の蜂巣炎に関連している可能性が高いことを挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	White Blood Cell Count (Reference Range: 3.8 - 10.7 GI/L)	Absolute Lymphocyte Count (Reference Range: 0.80 - 3.00 GI/L)	Absolute Neutrophil Count (Reference Range: 1.96 - 7.23 GI/L)
1	9.63	0.78	8.40
244	Not Reported	0.72	6.96
245 (Post-Treatment Day 1)	1.3 (Reference Range: 5 - 12 × 10^3 uL)	Not Reported	Not Reported
265 (Post-Treatment Day 21)	11.6	Not Reported	Not Reported

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
帯状疱疹				X
上腕骨骨折	X			
口腔カンジダ症				X
中咽頭カンジダ症				X
ヘルペス後神経痛				X
腎機能障害				X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	6[redacted]	MALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
CHOLELITHIASIS	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BRONCHIECTASIS	[redacted]20[redacted]
HEPATIC CYST	[redacted]20[redacted]
LEFT RENAL CYST	[redacted]20[redacted]
RHINITIS ALLERGIC	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (BEFORE, P26Y 1 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99		

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
OLMESARTAN	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	588
CELECOXIB	200 MG	BID	-169	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	-162	94
REBAMIPIDE	100 MG	BID	-22	ONGOING
AMLODIPINE	5 MG	QD	-22	588
BACTRIM	100/20 MG	QD	1	1
BACTRIM	100/20 MG	BID	2	2
BACTRIM	100/20 MG	TID	3	3
BACTRIM	200/40 MG	BID	4	4
BACTRIM	200/40 MG	TID	5	5
BACTRIM	400/80 MG	QD	6	588
AMPHOTERICIN B	1 ML	TID	15	28
EPIRIZOLE	50 MG	TID	57	336
DOMPERIDONE	10 MG	TID	272	273
PREGABALIN	75 MG	QD	272	273
ULTRACET	37.5/325 MG	TID	272	273
VALACICLOVIR	2 G	TID	272	282
VIDARABINE	Q.S G	BID	272	286
LOXOPROFEN	100 MG	QD	280	ONGOING
EPERISONE	50 MG	TID	337	588
RABBIT VACCINIA EXTRACT	2 OTHER	BID	337	588
DULOXETINE	60 MG	QD	365	588
MICONAZOLE	5 G	QID	552	566
METHOXY POLYETHYLENE GLYCOL-EPOETIN BETA	0.3 ML	PRN	566	575
IRON	100 MG	QD	566	588
SODIUM PICOSULFATE	10 ML	OTHER (ONCE)	568	568

LIDOCAINE	15 ML	OTHER (ONCE)	569	569
MUBEN	500 ML	OTHER (ONCE)	569	569
UNIK ZORU	10 ML	OTHER (ONCE)	569	569
AMLODIPINE	5 MG	BID	589	ONGOING
BACTRIM	200/40 MG	QD	589	ONGOING
VONOPRAZAN	20 MG	QD	589	ONGOING
DIMETICONE	5 ML	OTHER (ONCE)	589	589
LIDOCAINE	1 G	OTHER (ONCE)	589	589
LIDOCAINE	5 ML	OTHER (ONCE)	589	589
PRONASE	0.5 G	OTHER (ONCE)	589	589
SODIUM BICARBONATE	1 G	OTHER (ONCE)	589	589
DEXAMETHASONE	Q.S G	PRN	589	597
GUALENIC ACID	Q.S ML	PRN	589	597

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	PHARYNGEAL CANDIDIASIS
Preferred term	中咽頭カンジダ症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 15
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	29
Duration of AE	15 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER RIGHT ARM AND RIGHT SCAPULA
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 271
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	287
Duration of AE	17 DAYS
Severity	MILD

Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #3: EVENT OF INTEREST*

Event Description	POST ZOSTER PAIN
Preferred term	ヘルペス後神経痛
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 287
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	588
Duration of AE	302 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #4: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	FRACTURE OF ANATOMICAL SURGICAL NECK OF HUMERUS LEFT
Preferred term	上腕骨骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 397
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	594
Duration of AE	198 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	THIS EVENT OCCURRED ACCIDENTALLY BY THE SUBJECT'S LOOKING ASIDE.THEREFORE, WE CAN RULE OUT THE RELATIONSHIP BETWEEN THE EVENT AND THE INVESTIGATIONAL PRODUCT.

Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #5: EVENT OF INTEREST*

Event Description	ORAL CANDIDA
Preferred term	口腔カンジダ症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 532
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	566
Duration of AE	35 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #6: EVENT OF INTEREST*

Event Description	FUNCTION KIDNEY DECREASED
Preferred term	腎機能障害
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 589
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）のアジア人男性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。元喫煙者（1 箱／日を 26 年間，20[redacted] 年に禁煙）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び左腎嚢胞（20[redacted] 年）であった。水疱及び帯状疱疹の病歴，又は帯状疱疹ワクチンの接種歴はなかった。メトトレキサート（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，抗生物質を使用中であった。被験者は中咽頭カンジダ症，帯状疱疹，ヘルペス後神経痛，上腕骨骨折，腎機能障害及び口腔カンジダ症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 15 日目，被験者は中咽頭カンジダ症を発現した。治療薬として，アムホテリシン B が投与された。併用薬は Bactrim であった。中咽頭カンジダ症のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 29 日目，中咽頭カンジダ症は消失したと判断された。臨床検査値を下表に示す。

治験責任医師は，中咽頭カンジダ症は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Clinical Course of Events 2 and 3:

投与 271 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は，右側の腕及び肩甲骨の単一の皮膚分節に帯状疱疹を発現した。皮膚以外への影響は認められなかった。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，バラシクロビル，ultracet，ドンペリドン，プレガバリン及びビダラビンが投与された。投与 273 日目，帯状疱疹のため治験薬の投与は中断され，投与 286 日目に再開された。投与 287 日目，帯状疱疹は消失したと判断されたが，同日にヘルペス後神経痛を発現した。治験薬に関する追加の処置は報告されなかった。治療薬として，ノイロトロピン及びデュロキセチンが投与された。投与 588 日目，ヘルペス後神経痛は消失したと判断された。

治験責任医師は，帯状疱疹は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，ヘルペス後神経痛は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Clinical Course of Event 4:

投与 397 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）はつまずき，左上腕骨を骨折した。被験者は 3 日後に入院し，6 日後，観血的手術が行われ成功した。投与 401～413 日目，上腕骨骨折のため治験薬の投与は中断された。投与 594 日目，上腕骨骨折は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，上腕骨骨折は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，被験者が偶発的に何かにつまずいて外傷を受けたことを挙げた。

Clinical Course of Event 5:

投与 532 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は口腔カンジダ症を発現した（真菌検査により確定診断された）。治療薬としてミコナゾールが投与された。本事象のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 566 日目，本事象は消失したと判断された。追加の情報は提供されなかった。関連する臨床検査値を下表に示す。

治験責任医師は，口腔カンジダ症は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count (Reference range: 0.80 - 3.00 GI/L)	Absolute Neutrophil Count (Reference range: 1.96 - 7.23 GI/L)
1	0.90	4.14
29	0.83	1.96
253	0.85	2.87
337	0.91	3.42
505	0.84	3.43
589	0.68	3.52

Clinical Course of Event 6:

投与 589 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は腎機能低下を発現した。症状及び治療薬の報告はなかった。本事象のためオルメサルタンの投与が中止された。本事象のため治験薬の投与が中断されることはなかった。最終診察時点で，本事象は未消失と判断された。

治験責任医師は，腎機能障害は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Creatinine (rate blanked) (Reference range: 40 - 119 umol/L)	Urea Nitrogen (Reference range: 1.4 - 8.6 mmol/L)
1	66	6
589	112	7.4
673	96	5.2

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
急性腎障害	X	X		X
結腸腺癌	X			X
リンパ節炎	X	X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	7[redacted]	MALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
CHOLELITHIASIS	
DIABETES MELLITUS	20[redacted]
EMPHYSEMA/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: EMPHYSEMA	
HEPATITIS: HEPATIC CYST	
HEPATITIS: HEPATIC STEATOSIS	
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CONSTIPATION	[redacted]20[redacted]
DIVERTICULA OF COLON	
INTERNAL CAROTID ARTERY STENOSIS	[redacted]20[redacted]
RENAL CYST	

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (BEFORE, P50Y 1 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99	[redacted]20[redacted] / 108	10

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	-124	100
CELECOXIB	200 MG	BID	-63	111
REBAMIPIDE	100 MG	BID	1	111
BACTRIM	400/80 MG	QD	6	108
ROSUVASTATIN	2.5 MG	QD	14	108
TWYNSTA	40/5 MG	QD	57	108
LINAGLIPTIN	5 MG	QD	57	122
PARACETAMOL	400 MG	PRN	109	119
SITAFLOXACIN	100 MG	BID	110	113
DEXTROSE AND SODIUM CHLORIDE INJECTION	500 ML	BID	111	111
INSULIN ASPART	6 OTHER	QD	111	111
VEEN D	500 ML	QD	111	112
VITAMINS NOS	2 ML	QD	111	112
INSULIN ASPART	4 OTHER	QD	112	112
INSULIN ASPART	6 OTHER	BID	112	112
DOMPERIDONE	10 MG	TID	112	119
LANSOPRAZOLE	15 MG	BID	112	119
REBAMIPIDE	100 MG	TID	112	119
CEFTRIAXONE	1 G	BID	113	113
INSULIN ASPART	10 OTHER	QD	113	113
INSULIN ASPART	4 OTHER	QD	113	113
INSULIN ASPART	6 OTHER	QD	113	113
SODIUM CHLORIDE	100 ML	BID	113	113
VEEN D	500 ML	BID	113	113
VITAMINS NOS	2 ML	BID	113	113
CEFTRIAXONE	1 G	TID	114	114

INSULIN ASPART	6 OTHER	BID	114	114
SODIUM CHLORIDE	100 ML	TID	114	114
INSULIN ASPART	10 OTHER	QD	114	116
PARACETAMOL	200 MG	TID	114	116
VEEN D	500 ML	QD	114	116
VITAMINS NOS	2 ML	QD	114	116
INSULIN ASPART	8 OTHER	QD	115	115
INSULIN ASPART	6 OTHER	QD	115	116
CEFTRIAXONE	2 G	BID	115	118
SODIUM CHLORIDE	100 ML	BID	115	118
SENNOSIDE A+B	24 MG	PRN	116	ONGOING
IOHEXOL	150 ML	QD	116	116
SODIUM CHLORIDE	500 ML	QD	116	116
GENTAMICIN	Q,S G	BID	116	120
INSULIN ASPART	6 OTHER	BID	117	117
INSULIN ASPART	8 OTHER	QD	117	117
VEEN D	500 ML	BID	117	118
VITAMINS NOS	2 ML	BID	117	118
INSULIN ASPART	6 OTHER	BID	118	118
INSULIN ASPART	8 OTHER	QD	118	118
INSULIN ASPART	6 OTHER	QD	118	119
DISTIGMINE	2.5 MG	QD	118	125
TAMSULOSIN	0.2 MG	QD	118	125
PARACETAMOL	500 MG	PRN	119	ONGOING
INSULIN ASPART	6 OTHER	QD	119	119
INSULIN LISPRO	12 OTHER	QD	119	119
INSULIN LISPRO	5 OTHER	QD	119	119
PIP/TAZO	4.5 G	QID	119	122
SODIUM CHLORIDE	100 ML	QID	119	122
HEPARIN	10 ML	QID	119	123
INSULIN LISPRO	8 OTHER	BID	120	120
INSULIN LISPRO	7 OTHER	QD	120	121
INSULIN LISPRO	6 OTHER	BID	121	121
INSULIN LISPRO	7 OTHER	QD	121	121
GADOXETIC ACID	5 ML	QD	122	122
INSULIN LISPRO	5 OTHER	BID	122	122
INSULIN LISPRO	8 OTHER	QD	122	122

SODIUM CHLORIDE	60 ML	QD	122	122
PIP/TAZO	4.5 G	QD	123	123
SODIUM CHLORIDE	100 ML	QD	123	123
LEVOCETIRIZINE	5 MG	BID	123	125
VALISONE-G	Q.S G	BID	123	126
INSULIN LISPRO	6 OTHER	TID	123	135
MEROPENEM	1 G	TID	123	136
SODIUM CHLORIDE	100 ML	TID	123	136
HEPARIN	10 ML	TID	124	135
IOHEXOL	150 ML	QD	125	125
SODIUM CHLORIDE	100 ML	QD	125	125
LEVOCETIRIZINE	5 MG	QD	125	131
GENTAMICIN	Q.S G	BID	125	133
CLOBETASOL	Q.S G	BID	126	131
KETAMINE	50 MG	QD	127	127
LIDOCAINE	10 ML	QD	127	127
LIDOCAINE	5 ML	QD	127	127
PENTAZOCINE	30 MG	QD	127	127
POVIDONE-IODINE	30 ML	QD	127	127
SODIUM CHLORIDE	100 ML	QD	127	127
SODIUM CHLORIDE	20 ML	QD	127	127
CHLORHEXIDINE	5 ML	PRN	130	135
SODIUM PICOSULFATE	10 ML	QD	135	135
AZITHROMYCIN	2 G	QD	136	136
IOHEXOL	150 ML	QD	136	136
LIDOCAINE	13 ML	QD	136	136
MUBEN	500 ML	QD	136	136
OSMOSAL	500 ML	BID	136	136
SODIUM CHLORIDE	100 ML	QD	136	136
UNIK ZORU	10 ML	QD	136	136

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	ACUTE RENAL FAILURE
Preferred term	急性腎障害
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 106
Age at AE Onset	7[redacted]

AE Stopped Rx Day	121 (13 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	16 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	DEHYDRATION CAUSED BY PYREXIA
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	LEFT AXILLARY LYMPHADENITIS
Preferred term	リンパ節炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 106
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #3: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	COLON CARCINOMA IN ADENOMA
Preferred term	結腸腺癌
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 136 (28 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	136 (28 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	1 DAY
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY

Other Cause of Event	CAUSED BY CONCERATION OF LARGE INTESTINE POLYP.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted] 歳（登録時）のアジア人男性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。BMI は 25.4（過体重と判断された），元喫煙者（1 箱／日を 50 年間，20[redacted] 年に禁煙）であった。病歴は，肝炎，結腸憩室，糖尿病，高血圧及び頚動脈疾患であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，イミダプリル及びセレコキシブを使用中であった。被験者は急性腎障害，リンパ節炎及び結腸腺癌を発現した。

Clinical Course of Events 1, 2 and 3:

投与 106 日目，被験者は発熱及び頻尿を発現し，急性腎不全のため 5 日後に入院した。入院時の血中尿素窒素は 35.1 mg/dL（基準範囲：≥ 8.0～≤ 20.0 mg/dL），クレアチニンは 1.61 mg/dL（基準範囲：≥ 0.70～≤ 1.20 mg/dL），推定糸球体濾過率は 34.0（基準範囲は提供されなかった）であった。コンピュータ断層撮影検査の結果，左腋窩リンパ節腫大が認められた。投与 120 日目，推定糸球体濾過率は 60.6（基準範囲は提供されなかった）に上昇し，C-反応性蛋白は 6.049 mg/dL（基準範囲：≤ 0.30 mg/dL），可溶性インターロイキン 2 受容体は 2110 U/ML（基準範囲：≥ 145～≤ 519 U/ML）であった。投与 127 日目，リンパ節生検の結果，膿瘍形成性肉芽腫性リンパ節炎が認められた。投与 136 日目，大腸内視鏡検査で，結腸ポリープの憩室が認められた。ポリープ切除術及び生検が行われた。投与 142 日目，生検の結果，結腸腺癌が認められたが，追加の切除は不要と判断された。治療薬として，paracetamol，シタフロキサシン，ヴィーン D，セフトリアキソン，タムスロシン，ジスチグミン，ゲンタマイシン，タゾバクタム／ピペラシリン，メロペネム，クロベタゾール及びアジスロマイシンが投与された。併用薬は Bactrim 及びインスリンであった。急性腎障害及びリンパ節炎のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 108 日目）。投与 121 日目（最終投与後 13 日目），急性腎障害は消失したと判断された。最終診察時点で，左腋窩リンパ節炎は未消失と判断された。投与 136 日目（最終投与後 28 日目），結腸腺癌は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，急性腎障害は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，糖尿病，高血圧，末梢動脈疾患，及び薬剤の併用（非ステロイド系抗炎症薬+アンジオテンシン変換酵素阻害薬）により発熱による脱水が引き起こされるなどの複数のリスク因子の組合せを挙げた。

治験責任医師は，リンパ節炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，リンパ節炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，生検によって認められた非特異的な炎症（膿瘍形成性肉芽腫性リンパ節炎）を挙げた。なお，腋下リンパ節を含むいずれの部位からも明確に感染を示す培養結果は得られなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は，結腸腺癌は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，結腸癌の典型的なリスク因子（被験者の年齢［7[redacted] 歳］，喫煙歴［50 箱／1 年間］，肥満［スクリーニング時の BMI が 25.4］及び結腸ポリープ［腺腫］）を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
気管支炎	X			X
肺炎	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 15 MG QD	6[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
EMPHYSEMA/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BRONCHIECTASIS	[redacted]20[redacted]
CHRONIC BRONCHITIS	20[redacted]
HERPES ZOSTER	[redacted]20[redacted]
POST MENOPAUSAL	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P20Y 0.1 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
MTX INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 101	101
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 102	[redacted]20[redacted] / 161	60

Other Medications - Medications taken within 30 days prior to each narrative event

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
THEOPHYLLINE	200 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	101
AMBROXOL	15 MG	QD	-354	101
CARBOCISTEINE	250 MG	QD	-354	101
REBAMIPIDE	100 MG	QD	-158	ONGOING
LOXOPROFEN	60 MG	QD	-151	128
AMBROXOL	45 MG	QD	102	ONGOING
CYSTINE	500 MG	QD	102	ONGOING
DORIPENEM	0.25 G	TID	121	129
SITAFLOXACIN	50 MG	BID	129	134
LOXOPROFEN	60 MG	QD	135	161

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	BRONCHITIS
Preferred term	気管支炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 114
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	134
Duration of AE	21 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	BRONCHOPNEUMONIA
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 159
Age at AE Onset	6[redacted]

AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，第 1 ピリオドにメトトレキサート（以下「MTX」）群，第 2 ピリオドにウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。喫煙者（0.1 箱／日を 20 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），慢性閉塞性肺疾患，慢性気管支炎及び気管支拡張症であった。MTX（20[redacted]年～）及びステロイド（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は気管支炎及び肺炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 114 日目，被験者は発熱，頭痛及び咳嗽を発現し，投与 115～129 日目に入院した。入院時の X 線検査で肺炎は認められず，コンピュータ断層撮影検査で気管支炎が確認された。喀痰の培養検査では，インフルエンザ菌及び緑膿菌が陽性であり，白血球数は 11.1 × 10^3 u/L（基準範囲：< 3.5～< 9.1 × 10^3 u/L）であった。追加の臨床検査値を下表に示す。治療薬として，lyodiamin，デキストロメトルファン，ドリペネム，シタフロキサシン，セフトリアキソン及びラクテックが投与された。投与 114～134 日目，気管支炎のため治験薬の投与は中断された。投与 134 日目，気管支炎は消失したと判断された。

治験責任医師は，気管支炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，気管支炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，被験者が試験開始前から喫煙していること，既存の慢性閉塞性肺疾患及び慢性気管支炎があることを挙げた。

Clinical Course of Event 2:

投与 159 日目，被験者は咳嗽及び発熱を発現し，気管支肺炎と診断された。咳嗽が持続し，被験者は投与 179～193 日目に入院した。コンピュータ断層撮影検査の結果，右肺下葉に浸潤影が認められた。喀痰の培養検査では，緑膿菌が陽性であった。臨床検査値を下表に示す。治療薬として，シタフロキサシン，ドリペネム及び unacid が投与された。肺炎のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 161 日目）。最終診察時点で，肺炎は未消失と判断された。

治験責任医師は，肺炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，肺炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，喫煙者であること，既存の慢性閉塞性肺疾患，慢性気管支炎及び気管支拡張症に関連している可能性が高いことを挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count (Reference Range: 0.80 - 3.00 GI/L)	Absolute Neutrophil Count (Reference Range: 1.96 - 7.23 GI/L)
1	1.72	4.8
102	1.41	2.93
134	2.12	2.33
179 (Post-Treatment Day 18)	1.76	4.58

M13-545 試験（投与 24 週時）

試験の標題： メトトレキサート（以下「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おけるウパダシチニブ単独療法（1 日 1 回）と MTX 単独療法を比較する，ランダム化，二重盲検，第 III 相試験
治験実施施設： アルゼンチン，オーストラリア，ベラルーシ，ベルギー，ボスニア，ブラジル，ブルガリア，カナダ，チリ，中国，コロンビア，クロアチア，チェコ，エストニア，ドイツ，グアテマラ，香港，ハンガリー，アイルランド，イスラエル，イタリア，日本，カザフスタン，ラトビア，リトアニア，メキシコ，ニュージーランド，ポーランド，ポルトガル，プエルトリコ，ルーマニア，ロシア，スロバキア，スロベニア，南アフリカ，スペイン，スイス，台湾，チュニジア，トルコ，ウクライナ，英国，米国の 43 ヵ国，236 施設
治験調整医師： [redacted]
公表文献（参考資料）： なし
試験期間（年数）：最初の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与 24 週時） 開発のフェーズ：III
目的： 第 1 ピリオド 1. 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を対象に，関節リウマチの症状及び徴候の治療について，ウパダシチニブ 7.5 mg（日本人被験者のみ），15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）単独療法の安全性及び有効性を MTX（週 1 回）単独療法と比較する。 2. 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を対象に，構造的損傷の防止について，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）単独療法の有効性を MTX（週 1 回）単独療法と比較する。 第 2 ピリオド 第 1 ピリオドを完了した関節リウマチ患者を対象に，ウパダシチニブ 7.5 mg（日本人被験者のみ），15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）単独療法の長期的な安全性，忍容性及び有効性を評価する。 本報告書では，第 1 ピリオドの投与 24 週時までに得られた結果を示す。全体の試験対象集団の結果には，日本人被験者を含めるが，ウパダシチニブ 7.5 mg 群は含めない。日本人部分集団の結果には，ウパダシチニブ 7.5 mg 群を含むすべての日本人被験者を含めた。
被験者数（計画時と解析時）： 計画時：975 名（ウパダシチニブ群 675 名，MTX 群 300 名），ランダム化：1002 名（ウパダシチニブ群 687 名，MTX 群 315 名），解析時（最大の解析対象集団［以下「FAS」］）：1000 名（ウパダシチニブ群 686 名，MTX 群 314 名）
診断と主要な組入れ基準： 1）18 歳以上の成人男性及び女性，2）関節リウマチに合致する症状が 6 週間以上持続し，2010 年の米国リウマチ学会（以下「ACR」）/ 欧州リウマチ学会（以下「EULAR」）による分類基準を満たしている，3）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，4）MTX 以外の既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬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，5）スクリーニング及びベースライン来院時に腫脹関節数が 6 ヵ所以上（66 関節に基づく），圧痛関節数が 6 ヵ所以上（68 関節に基づく），及びスクリーニング時に高感度 C-反応性蛋白が 5 mg/L 以上（中央検査機関，基準値上限［以下「ULN」］2.87 mg/L），6）スクリーニング時に X 線画

像上の骨びらんが 1 ヵ所以上（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，7）MTX に不耐容でない，8）ヤヌスキナーゼ阻害薬（トファシチニブ，バリシチニブ及び filgotinib を含むがこれらに限定しない）又は生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬による治療歴がない，9）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，10）治験薬初回投与前のスクリーニング期間中の臨床検査値が以下の基準に該当しない：血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」）が ULN の 2 倍超，血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）が ULN の 2 倍超，推定糸球体濾過率が 40 mL/min/1.73 m^2 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，及びヘモグロビンが 10 g/dL 未満。

治験方法：

本試験は，2 つの投与期間で構成され，日本人部分集団を含む，第 III 相多施設共同試験であった。第 1 ピリオドは，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成人患者を対象に，ウパダシチニブ 7.5 mg（日本人被験者のみ），15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）単独療法の安全性及び有効性を MTX（週 1 回）単独療法と比較する 48 週間，ランダム化，二重盲検，実薬対照，並行群間比較投与期間であった。また，第 1 ピリオドでは，構造的損傷の防止に対するウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）単独療法の有効性を MTX 単独療法と比較した。第 2 ピリオドは，第 1 ピリオドを完了した関節リウマチ被験者を対象に，ウパダシチニブ（7.5，15 又は 30 mg をいずれも 1 日 1 回）投与時の長期的な安全性，忍容性及び有効性を評価する長期継続投与期間（最長 4 年間）である。

日本人以外の被験者を以下のグループ 2，3 及び 4 のいずれかに 1:1:1 の割合でランダム化し，日本人被験者を以下のグループ 1，2，3 及び 4 に 2:1:1:1 の割合でランダム化した。

グループ 1：ウパダシチニブ 7.5 mg（1 日 1 回）単独療法（日本人被験者のみ；N = 75）

グループ 2：ウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）単独療法（N = 300；日本人被験者 37 名を含む）

グループ 3：ウパダシチニブ 30 mg（1 日 1 回）単独療法（N = 300；日本人被験者 37 名を含む）

グループ 4：MTX 単独療法（N = 300；日本人被験者 37 名を含む）

投与 48 週時来院（第 1 ピリオドの最終日）を完了した被験者は，本試験の長期継続投与期間（第 2 ピリオド，192 週間）に移行することとした。第 2 ピリオドでは，被験者は第 1 ピリオド終了時の割付けに従って，盲検下で治験薬の投与を継続することとした。

被験薬，用量 / 含量 / 濃度，投与法，ロット番号：

ウパダシチニブ 7.5 mg 徐放錠（経口），バルクロット番号：[redacted]

ウパダシチニブ 15 mg 徐放錠（経口），バルクロット番号：[redacted]

ウパダシチニブ 30 mg 徐放錠（経口），バルクロット番号：[redacted]

治療期間：第 1 ピリオド：48 週間，第 2 ピリオド：最長 4 年間

対照薬，用量 / 含量 / 濃度，投与法，ロット番号：

MTX 7.5 mg カプセル剤（経口），バルクロット番号：[redacted]

MTX 10 mg カプセル剤（経口），バルクロット番号：[redacted]

MTX に対応するプラセボのカプセル剤（経口），バルクロット番号：[redacted]

ウパダシチニブに対応するプラセボの錠剤（経口），バルクロット番号：[redacted]