評価基準

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 12 週時の ACR50%改善基準を達成した被験者の割合（以下「ACR50 反応率」）とした。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 24 週時に臨床的寛解（以下「CR」）（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」］が 2.6 未満と定義）を達成した被験者の割合とした。日本（医薬品医療機器総合機構［以下「PMDA」］）の薬事要件のための主要評価項目は，投与 12 週時の ACR20 反応率及び投与 24 週時の修正トータルシャープスコア（以下「mTSS」）のベースラインからの変化量とした。日本 PMDA の主要評価項目は，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群のみを含む全体の試験対象集団に基づき，ウパダシチニブ 7.5 mg 群は日本人部分集団のみに含めた。

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は，1）投与 12 週時の DAS28（CRP）のベースラインからの変化量，2）投与 12 週時の健康評価質問票-障害指数（以下「HAQ-DI」）のベースラインからの変化量，3）投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量，4）投与 12 週時の 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，5）投与 24 週時の DAS28（CRP）2.6 未満に基づく CR を達成した被験者の割合，及び 6）投与 12 週時の 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 24 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）ACR50 反応率，4）mTSS のベースラインからの変化量，5）DAS28（CRP）3.2 以下に基づく LDA を達成した被験者の割合，6）SF-36 PCS のベースラインからの変化量，及び 7）投与 24 週時の X 線画像上で構造的損傷が認められなかった被験者（mTSS のベースラインからの変化量が 0 以下と定義）の割合であった。

日本 PMDA 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は，1）投与 12 週時の DAS28（CRP）のベースラインからの変化量，2）投与 12 週時の HAQ-DI のベースラインからの変化量，3）投与 12 週時の DAS28（CRP）3.2 以下に基づく LDA を達成した被験者の割合，4）投与 24 週時の DAS28（CRP）2.6 未満に基づく CR を達成した被験者の割合，及び 5）投与 12 週時の SF-36 PCS のベースラインからの変化量であった。

米国 FDA の薬事要件のためのその他の重要な副次評価項目は，1）投与 12 週時の ACR20 反応率，2）投与 12 週時の ACR70 反応率，及び 3）投与 24 週時の X 線画像上で構造的損傷が認められなかった被験者の割合であった。

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は，1）投与 24 週時の ACR20 反応率，及び 2）投与 24 週時の ACR70 反応率であった。

日本 PMDA の薬事要件のためのその他の重要な副次評価項目は，1）投与 12 週時の ACR50 反応率，2）投与 12 週時の ACR70 反応率，及び 3）投与 24 週時の X 線画像上で構造的損傷が認められなかった被験者の割合であった。

第 1 ピリオドの追加の評価項目には，すべての来院時（測定値を収集した来院）の次の項目を投与群別に要約した。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）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）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，5）DAS28（CRP），DAS28（ESR），SDAI 及び CDAI 基準に基づき LDA 又は CR を達成した被験者の割合，6）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，7）HAQ-DI のベースラインからの変化量が–0.22 以下であった被験者の割合，8）HAQ-DI のベースラインからの変化量が–0.3 以下であった被験者の割合，9）ACR / EULAR の Boolean 寛解，10）投与 12，24 及び 48 週時の健康評価 QOL スコアのベースラインからの変化量，11）投与 12 及び 24 週時の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，12）投与 12 及び 48 週時の仕事の生産性及び活動障害に関する質問票のベースラインからの変化量，13）投与 12 及び 24 週時の SF-36 のベースラインからの変化量，14）投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量，15）投与 24 週時の X 線画像上で構造的損傷が認められなかった被験者（mTSS のベースラインからの変化量が 0 以下と定義）の割合，16）投与 24 週時の X 線画像上での関節裂隙狭小化スコア及び骨びらんスコア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：

主要評価項目：投与 12 週時の ACR20 及び ACR50 反応率，並びに投与 24 週時の DAS28（CRP）に基づく CR について，投与群別の反応率の点推定値及び 95%信頼区間を示した。地理的地域で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて，各ウパダシチニブ群と MTX 群の主要評価項目を比較し，投与群間の差の点推定値，95%信頼区間及び *P* 値を示した。Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて算出した名目上の *P* 値と構造化仮説群に対する多重性制御法により算出した調整 *P* 値の両方を示した。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。投与 16 週時又は 20 週時に，関節数が救援治療基準に該当した被験者は，主要解析の投与 24 週時にノンレスポンダーとして取り扱った。

投与 24 週時の mTSS のベースラインからの平均変化量について，線形外挿解析と as observed（以下「AO」）解析の両方を実施した。線形外挿解析の結果は多重性を制御するために用いた。投与 24 週時の mTSS のベースラインからの平均変化量の解析は，投与群別の点推定値及び 95%信頼区間を示した。投与及び地理的地域を固定因子，対応するベースライン値を共変量とする共分散分析（以下「ANCOVA」）モデルを用いて，各ウパダシチニブ群と MTX 群の群間比較を行った。名目上の *P* 値及び調整 *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。

データ補完を行わない感度分析として，投与 12 週時の ACR20 及び ACR50 反応率の解析には observed cases（以下「OC」）を，投与 24 週時の CR の解析には AO 解析を用いて繰り返し実施した。これらの解析は FAS を対象に投与群に基づき実施した。

また，補足的解析として，治験実施計画書に適合した解析対象集団を対象に，ACR20 及び ACR50 反応率，並びに CR の NRI 解析，mTSS のベースラインからの変化量の線形外挿解析及び AO 解析を実施した。

有効性の主要解析（mTSS を除く）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，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に基づき，追加の部分集団解析も実施した。

副次評価項目：投与 12 週時の 2 値変数について，主要評価項目（投与 12 週時の ACR20 及び ACR50 反応率）と同様の NRI 解析及び OC 解析を実施した。投与 24 週時の mTSS 以外の 2 値変数について，主要評価項目（投与 24 週時の CR）と同様の NRI 解析及び AO 解析を実施した。

投与 24 週時に X 線画像上で構造的損傷が認められなかった被験者の割合の解析は，線形外挿解析と AO 解析の両方を実施した。線形外挿解析の結果は多重性を制御するために用いた。投与群別の反応率の点推定値及び 95%信頼区間を示した。地理的地域で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて，各ウパダシチニブ群と MTX 群の比較を行い，投与群間の差の点推定値，95%信頼区間及び *P* 値を示した。

mTSS 以外のすべての重要な副次評価項目（連続変数）について，欠測値に対して，ANCOVA と多重補完法を組み合わせた統計学的推定を行った。特に，ANCOVA モデルでは，投与及び地理的地域を固定因子，対応するベースライン値を共変量とした。投与群別に最小二乗平均及び 95%信頼区間を示した。また，各ウパダシチニブ群と MTX 群との差の最小二乗平均，95%信頼区間及び *P* 値を算出した。投与 16 又は 20 週時に救援治療基準に該当した被験者に対して，最終観測値による欠測値補完法（以下「LOCF」）により，救援治療後のデータを上書きした。

順位付けされた重要な副次評価項目について，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。その他の重要な副次評価項目については名目上の *P* 値のみを示した。

追加の評価項目：連続変数については，投与及び地理的地域を固定因子，対応するベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルを用いて各来院時の統計的推定を行った。名目上の *P* 値のみを示した。救援治療基準（投与 12～24 週時の間の連続する 2 回の来院時に，圧痛関節数及び腫脹関節数の 20%以上の改善が達成されていないと定義）に該当した被験者，又は投与 26 週時に救援治療切替え基準（CDAI に基づく CR を達成せず，圧痛関節

数及び腫脹関節数の 20%以上の改善が達成されていないと定義）に該当した被験者について，主要解析では LOCF により救援治療後のデータを上書きした。また，救援治療の有無に関わらず，要約統計量を用いて AO データを要約した。

2 値変数について，投与群別の頻度及び割合を示した。主要評価項目と同様の Cochran-Mantel-Haenszel 解析を実施し，名目上の *P* 値のみを算出した。主要解析には NRI を用いた。また，救援治療基準（投与 12～ 24 週時の間の連続する 2 回の来院時に圧痛関節数及び腫脹関節数の 20%以上の改善が達成されていないと定義）に該当した被験者，又は投与 26 週時に救援治療切替え基準（CDAI に基づく CR を達成せず，圧痛関節数及び腫脹関節数の 20%以上の改善が達成されていないと定義）に該当した被験者は，救援治療後の来院時にノンレスポンダーとして取り扱った。また，救援治療の有無に関わらず，頻度及び割合を用いて AO データを要約した。

ACR20 / 50 / 70 反応率，DAS28（CRP）及び CDAI に基づく LDA 及び CR，並びに DAS28（CRP），HAQ-DI 及び疼痛のベースラインからの変化量を含む，特定の有効性評価項目について，投与群別に経時的なプロット図を示した。

日本人部分集団：日本人部分集団を対象に，特定の評価項目について有効性解析を実施した。主要評価項目及び重要な副次評価項目の多重性の制御は，MTX 群，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群にランダム化された被験者の全体の試験対象集団解析のみに適用された。

日本人部分集団解析では多重性の調整は行わず，すべての有効性解析について名目上の *P* 値のみを示した。また，日本人部分集団解析では地理的地域で調整したモデルは用いなかった。日本人部分集団の被験者数は少なかったため，名目上の *P* 値の解釈は慎重に行う必要がある。

主要評価項目の部分集団解析は，全体の試験対象集団のみに適用される。日本人部分集団では，被験者数が少なかったため部分集団解析を計画しなかった。

薬物動態：

適切な統計手法を用いて，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：

ウパダシチニブ 15 mg 群，30 mg 群及び MTX 群の実際に受けた投与に基づいた安全性解析対象集団を対象に，投与 24 週時までの安全性解析を実施した。欠測値の補完は行わなかった。

投与 24 週時までの有害事象，臨床検査及びバイタルサインにより標準的な安全性解析を行った。投与群別の有害事象を発現した被験者数と割合を，ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）の器官別大分類別（以下「SOC」）及び基本語（以下「PT」）別に示した。曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現率（件数及び被験者数換算）を示した。各来院時のすべての臨床検査パラメータ及びバイタルサインのベースラインからの平均変化量を，実際に受けた投与に基づき評価時点別に要約した。バイタルサイン及び臨床検査値について，臨床的に意味があるものと判断する基準に該当する被験者数及び割合を投与群別に示した。

日本人部分集団解析には，ウパダシチニブ 7.5 mg 群を含めた。ウパダシチニブ 7.5 mg 群，15 mg 群，30 mg 群及び MTX 群の実際に受けた投与に基づいた日本人部分集団を対象に，特定の安全性解析を実施した。欠測値の補完は行わなかった。

要約 / 結論

有効性の結果：

全体の試験対象集団：

第 1 ピリオドの投与 12 週時まで，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対して，関節リウマチの症状及び徴候の治療において，MTX 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）の優越性が示された。また，身体的機能の改善及び X 線画像上の構造的損傷の防止に関しても，MTX 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）の優越性が示された。本試験では主要評価項目が達成され，12 週時の ACR50 反応率（米国 FDA の薬事要件のための主要評価項目），投与 24 週時の DAS28（CRP）2.6 未満に基づく CR 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）及び投与 12 週時の ACR20 反応率（日本 PMDA の薬事要件のための主要評価項目）が，MTX 群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった。また，投与 24 週時の mTSS の平均値のベースラインからの増加は MTX 群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に小さかった。日本 PMDA，米国 FDA 及び欧州連合 EMA の薬事要件のための主要評価項目は，いずれも事前に規定した多重性の調整を行ったうえで達成された。また，本試験の多重性を調整した順位付けされた重要な副次評価項目及びその他の重要な副次評価項目（名目上の有意性）のすべてが達成され，投与 12 週時及び 24 週時に，MTX 群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で，臨床的に意味のある，統計学的に有意な改善が認められた。

各ウパダシチニブ群では，投与 2 週時から複数の有効性評価項目で統計学的に有意であったことから，ウパダシチニブの効果発現は早く，投与 24 週時まで改善が持続した。

日本人部分集団：

第 1 ピリオドの投与 24 週時まで，MTX による治療経験がない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，関節リウマチの症状及び徴候の治療，身体的機能及び身体障害において，MTX と比較してウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 及び 30 mg（1 日 1 回）で有意な改善が認められた。X 線画像上の構造的損傷の防止に関しても，MTX 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）はより有効であることが示された。

投与 12 週時の ACR20 / 50 / 70 反応率は，MTX 群と比較してウパダシチニブ 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった。ただし，ウパダシチニブ 30 mg 群の ACR20 反応率は，MTX 群と比較して数値的に高かったが，統計学的に有意ではなかった。日本人部分集団の被験者数は少なかったが，投与 12 週時の DAS28（CRP），HAQ-DI 及び SF-36 のベースラインからの変化量，投与 12 週時の DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合，並びに投与 24 週時の DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合に関して，MTX 群と比較してウパダシチニブ 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群で臨床的に意味のある，統計学的に有意な改善が認められた。投与 24 週時に，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で X 線画像上の構造的損傷の防止が認められ，mTSS の平均値のベースラインからの増加は MTX 群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に小さかった。投与 24 週時の X 線画像上の構造的損傷の防止は，MTX 群と比較してウパダシチニブ 7.5 mg 群で大きかったが，統計学的に有意ではなかった。

投与 2 週時（ベースライン後の最初の来院時）から大部分の有効性評価項目で MTX と比較して各ウパダシチニブ群で統計的に有意であったことから，ウパダシチニブの効果発現は早く，投与 24 週時まで改善が持続した。

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 5.89～26.7 ng/mL，及び 30 mg 群で 12.3～78.8 ng/mL であった。血漿中ウパダシチニブ濃度の結果は，過去のウパダシチニブの薬物動態評価から推定された濃度と一致していた。

本試験では，ウパダシチニブ 7.5 mg の投与を受けた日本人被験者は少なかったため，得られた薬物動態データはわずかであった。より頑健な薬物動態評価ができるように，ウパダシチニブ 7.5 mg 群の結果は，他の用量群及び他の試験の結果と併合して，母集団薬物動態解析に含める予定である。

安全性の結果：

全体の試験対象集団：

本試験（M13-545 試験）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 24 週間単独投与したときの忍容性はおおむね良好であった。

投与 24 週時までに多く認められた（いずれかの投与群で発現割合が 5%以上）有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，上気道感染，尿路感染，鼻咽頭炎及び悪心であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，MTX 群で最も高く（5.1%），次いでウパダシチニブ 15 mg 群（4.4%）及び 30 mg 群（3.8%）であった。重篤な有害事象の発現割合はウパダシチニブ 30 mg 群（6.4%）で高かったが，ウパダシチニブ 15 mg 群（4.7%）及び MTX 群（4.1%）で同程度であった。

投与 24 週時までに死亡が 6 件報告された。2 件の死亡はウパダシチニブ 15 mg 群で報告された。1 名は遠隔転移を伴う悪性黒色腫及び肝静脈血栓症により死亡した（外部の心血管事象判定員会［以下「CAC」］により静脈血栓塞栓症ではないと判定された）。投与 24 週時のデータベース固定後，肝静脈血栓症は治験責任（担当）医師により肝静脈の腫瘍浸潤に訂正された。腫瘍浸潤を示すコンピュータ断層撮影データがデータベース固定前に得られた。もう 1 名は心筋梗塞（外部の CAC により非致死性心筋梗塞と判定された）と続発した低酸素性虚血性脳症により死亡した。3 件の死亡がウパダシチニブ 30 mg 群で報告された。1 名は肺炎及び敗血症，1 名は突然死（外部の CAC により心血管事象による死亡と判定された），1 名は腹膜炎により死亡した。残りの 1 件の死亡は MTX 群で報告され，1 名が急性心筋梗塞により死亡した（外部の CAC により心血管事象による死亡と判定された）。心筋梗塞，低酸素性虚血性脳症及び腹膜炎は治験責任（担当）医師により，治験薬と「関連あり」と評価された。

投与 24 週時までの特に注目すべき有害事象の発現割合は，貧血，血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び帯状疱疹を除き，いずれの投与群もおおむね同程度であった。貧血，血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び帯状疱疹の発現割合は，MTX 群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で高かった。リンパ腫又は活動性 / 潜伏結核の報告はなかった。

重篤な感染症の発現割合は，ウパダシチニブ 30 mg 群（2.5%）で高かったが，ウパダシチニブ 15 mg 群（1.6%）及び MTX 群（1.3%）では同程度であった。帯状疱疹の発現割合は，MTX 群（0.3%）と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群（各 2.2%）で高かった。治験責任（担当）医師は，いずれの帯状疱疹も非重篤と判定した。2 件の日和見感染が報告され，クリプトコッカス性肺炎（ウパダシチニブ 15 mg 群で 1 名）及び無症候性のサイトメガロウイルス検査陽性（ウパダシチニブ 30 mg 群で 1 名）であった。

悪性腫瘍は，MTX 群で卵巣癌，ウパダシチニブ 15 mg 群で扁平上皮癌（データベース固定後に PT が肺の扁平上皮癌に訂正された），遠隔転移を伴う悪性黒色腫及び子宮上皮内癌が，それぞれ，治験薬初回投与 56，91，110 及び 154 日目に報告された。これらの悪性腫瘍はいずれも，治験責任（担当）医師により治験薬と「関連なし」と評価された。主要な心血管事象と判定された事象が 4 名に報告され，その内訳は心血管事象による死亡 3 件（ウパダシチニブ 15 mg 群，30 mg 群及び MTX 群で各 1 名）及び非致死性心筋梗塞 2 件（ウパダシチニブ 15 mg 群［心血管事象により死亡した被験者と同一被験者］及び 30 mg 群で各 1 名）であった。静脈血栓塞栓症と判定された事象は，深部静脈血栓症（ウパダシチニブ 30 mg 群で 1 名）及び肺塞栓症（MTX 群で 1 名）であった。その他の心血管事象（非致死性）は，心不全の入院治療（上述の肺塞栓症を発現した MTX 群の 1 名と同一被験者）と一過性脳虚血発作（ウパダシチニブ 15 mg 群の 1 名）であった。一過性脳虚血発作（ウパダシチニブ 15 mg 群で 1 名）並びに非致死性心筋梗塞及び心血管事象による死亡（ウパダシチニブ 15 mg 群で 1 名）を除き，判定されたすべての心血管事象は，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。

薬剤性肝障害の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群で最も高く（6.0%），次いで MTX 群（5.4%）及びウパダシチニブ 30 mg 群（4.5%）であり，主に報告された事象は肝酵素上昇であった。Hy's law の基準に該当した被験者はいなかった。

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。全体的に，貧血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 群と比較してウパダシチニブ 30 mg 群で高かった。貧血，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治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

いずれの投与群でも，ベースライン時及びすべての来院時の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，投与 24 週時までおおむね基準値範囲内であった。しかし，被験者レベルでは，グレード 3 又はグレード 4 のヘモグロビン，好中球数，白血球数又は血小板数の減少の発現割合が，ウパダシチニブ 15 mg 群及び MTX 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 又はグレード 4 のヘモグロビンの減少が認められた被験者（67 名）の大部分は，一過性の減少であり，投与期間の 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 のヘモグロビンの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。ウパダシチニブ 30 mg 群の 1 名にグレード 4 の好中球数，リンパ球数及び白血球数の減少が認められた。本被験者はこれらの減少とほぼ同時期（約 4 日前）に感染症（肺炎及び敗血症）を発現し，肺炎及び敗血症のにより死亡した。また，本被験者は，グレード 3 及びグレード 4 の白血球数の減少が 2 つ以上の評価時点（3 評価時点）で認められていた。グレード 4 の血小板数の減少はウパダシチニブ 30 mg 群の 1 名に 1 評価時点のみで報告された。

投与 24 週時までに，グレード 3 及びグレード 4 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加がウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で報告された。このうち，筋肉痛が発現した 1 名を除き，グレード 3 及びグレード 4 の血中クレアチンホスホキナーゼの増加により治験薬の投与を中止した被験者はおらず，いずれも無症候性であった。筋肉痛が発現した 1 名は，グレード 3 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 1 評価時点のみで認められた。

グレード 3 の ALT 増加の発現割合は，MTX 群（3.5%，11 名）で高かったが，ウパダシチニブ 15 mg 群（1.3%，4 名）及び 30 mg 群（1.6%，5 名）で同程度であった。グレード 4 の ALT 増加が認められた被験者は少なかった（ウパダシチニブ 15 mg 群 2 名［0.6%］，30 mg 群 0 名，MTX 群 3 名［1.0%］）。グレード 3 の AST 増加の発現割合は， MTX 群で最も高く（2.6%，8 名），次いでウパダシチニブ 30 mg 群（1.3%，4 名）及び 15 mg 群（0.3%，1 名）であった。グレード 4 の AST 増加がウパダシチニブ 15 mg 群（2 名［0.6%］）のみで報告された。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。

投与 24 週時の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ベースラインからの増加は，MTX 群と比較してウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で数値的に高かった。しかし，いずれの投与群でもベースラインから投与 24 週時まで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。

各ウパダシチニブ群におけるベースラインから投与 24 週時までのバイタルサインの平均変化量は，MTX 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。

日本人部分集団：

本試験の盲検下実薬対照投与期間では，日本人部分集団を対象に有害事象（重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象を含む）の発現割合によって評価した，ウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 及び 30 mg をいずれも 1 日 1 回 24 週間投与したときの忍容性はおおむね良好であった。

投与 24 週時までにいずれかの投与群で発現割合が 10%以上であった有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，便秘，鼻咽頭炎，口内炎及び関節リウマチであった。血中クレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合には，用量依存性が認められた。投与 24 週時までに死亡が 1 件報告された（ウパダシチニブ 30 mg 群の 1 名が突然死により死亡［外部の CAC により心血管事象による死亡と判定された］）。本事象は治験責任（担当）医師により治験薬と「関連なし」と評価された。重篤な有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群及び MTX 群と比較してウパダシチニブ 7.5 mg 群及び 30 mg 群で高かった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群，30 mg 群及び MTX 群と比較してウパダシチニブ 7.5 mg 群で高かった。

投与 24 週時までの特に注目すべき有害事象の発現割合はいずれの投与群でも低く，同程度であった。最も多く認められた特に注目すべき有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び肝障害であった。血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び肝障害はいずれも非重篤であった。

結論：

本試験（M13-545 試験）の第 1 ピリオドの投与 24 週時までに，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対して，臨床反応（症状及び徴候）並びに患者報告健康アウトカムの結果において，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）の MTX に対する一貫した優越性が示された。また，構造的損傷の防止においても，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg の MTX に対する有効性が示された。本試験の投与 24 週時までの有効性及び安全性の結果に基づき，ウパダシチニブの検討した用量でのベネフィット・リスクのプロファイルは良好と考えられた。

日本人部分集団の被験者数が少なかったため，明確に結論することはできない。

表 1. 投与 24 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）

			---------- ABT-494 ----------			
	MTX (N=314)		15 MG QD (N=317)		30 MG QD (N=314)	
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ANY ADVERSE EVENT	205	(65.3)	203	(64.0)	224	(71.3)
血液およびリンパ系障害						
貧血	5	(1.6)	6	(1.9)	9	(2.9)
大球性貧血	0		1	(0.3)	0	
赤血球減少症	0		1	(0.3)	0	
低色素血	0		0		1	(0.3)
鉄欠乏性貧血	0		1	(0.3)	0	
白血球増加症	1	(0.3)	3	(0.9)	2	(0.6)
白血球減少症	4	(1.3)	6	(1.9)	4	(1.3)
リンパ球増加症	0		1	(0.3)	0	
リンパ球減少症	4	(1.3)	2	(0.6)	4	(1.3)
好中球減少症	2	(0.6)	7	(2.2)	9	(2.9)
好中球増加症	2	(0.6)	2	(0.6)	1	(0.3)
汎血球減少症	0		0		1	(0.3)
血小板減少症	0		0		1	(0.3)
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	13	(4.1)	17	(5.4)	24	(7.6)
心臓障害						
急性心筋梗塞	2	(0.6)	0		1	(0.3)
狭心症	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
心房細動	1	(0.3)	0		0	
うっ血性心不全	1	(0.3)	0		0	
心粗動	1	(0.3)	0		0	
心筋症	1	(0.3)	0		0	
心筋梗塞	0		1	(0.3)	0	
動悸	0		0		1	(0.3)
梗塞後狭心症	0		0		1	(0.3)
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	4	(1.3)	2	(0.6)	2	(0.6)
先天性、家族性および遺伝性障害						
５型高脂血症	0		1	(0.3)	0	
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		1	(0.3)	0	
耳および迷路障害						

			ABT-494			
	MTX (N=314)		15 MG QD (N=317)		30 MG QD (N=314)	
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)
耳痛	0		0		1	(0.3)
耳管開放	0		0		1	(0.3)
中耳滲出液	1	(0.3)	0		0	
耳鳴	0		1	(0.3)	0	
回転性めまい	2	(0.6)	2	(0.6)	1	(0.3)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	3	(1.0)	3	(0.9)	3	(1.0)
内分泌障害						
クッシング様症状	0		0		1	(0.3)
甲状腺腫瘤	0		0		1	(0.3)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		2	(0.6)
眼障害						
眼瞼炎	0		1	(0.3)	0	
白内障	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
霰粒腫	0		1	(0.3)	0	
角膜混濁	0		0		1	(0.3)
複視	1	(0.3)	0		0	
眼乾燥	3	(1.0)	0		0	
眼脂	1	(0.3)	0		0	
眼そう痒症	0		1	(0.3)	0	
眼瞼浮腫	0		0		1	(0.3)
流涙増加	0		1	(0.3)	0	
眼充血	0		1	(0.3)	0	
潰瘍性角膜炎	0		0		1	(0.3)
霧視	0		1	(0.3)	0	
硝子体浮遊物	0		0		1	(0.3)
眼球乾燥症	0		0		1	(0.3)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	6	(1.9)	6	(1.9)	4	(1.3)
胃腸障害						
腹部不快感	1	(0.3)	2	(0.6)	0	
腹部膨満	0		2	(0.6)	1	(0.3)
腹痛	5	(1.6)	1	(0.3)	5	(1.6)
上腹部痛	4	(1.3)	4	(1.3)	2	(0.6)
腹部圧痛	0		0		1	(0.3)
肛門出血	0		1	(0.3)	0	

			---------- ABT-494 ----------			
	MTX (N=314)		15 MG QD (N=317)		30 MG QD (N=314)	
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)
アフタ性潰瘍	1	(0.3)	0		0	
腹水	0		0		1	(0.3)
慢性胃炎	0		0		1	(0.3)
大腸炎	0		1	(0.3)	0	
便秘	2	(0.6)	0		13	(4.1)
齲歯	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
歯組織の壊死	0		1	(0.3)	0	
下痢	9	(2.9)	10	(3.2)	6	(1.9)
口内乾燥	1	(0.3)	1	(0.3)	3	(1.0)
消化不良	12	(3.8)	8	(2.5)	4	(1.3)
心窩部不快感	1	(0.3)	0		0	
食中毒	0		0		2	(0.6)
胃障害	0		0		1	(0.3)
胃ポリープ	0		0		1	(0.3)
胃潰瘍	0		0		2	(0.6)
胃炎	1	(0.3)	0		7	(2.2)
びらん性胃炎	0		1	(0.3)	0	
胃腸音異常	0		1	(0.3)	0	
胃食道逆流性疾患	2	(0.6)	4	(1.3)	3	(1.0)
血便排泄	0		0		1	(0.3)
痔核	0		0		1	(0.3)
裂孔ヘルニア	0		0		1	(0.3)
鼡径ヘルニア	0		0		1	(0.3)
過敏性腸症候群	2	(0.6)	0		2	(0.6)
大腸穿孔	0		0		1	(0.3)
大腸ポリープ	0		0		1	(0.3)
口腔内潰瘍形成	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.6)
悪心	15	(4.8)	17	(5.4)	13	(4.1)
嚥下痛	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)
口腔内不快感	0		0		1	(0.3)
口腔粘膜水疱形成	0		0		1	(0.3)
消化性潰瘍	0		1	(0.3)	1	(0.3)
歯周病	0		0		1	(0.3)
直腸出血	0		0		1	(0.3)
直腸ポリープ	1	(0.3)	0		0	
歯の知覚過敏	1	(0.3)	0		0	
口内炎	2	(0.6)	1	(0.3)	3	(1.0)
舌潰瘍	0		1	(0.3)	0	

			---------- ABT-494 ----------			
	MTX (N=314)		15 MG QD (N=317)		30 MG QD (N=314)	
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)
歯痛	3	(1.0)	2	(0.6)	1	(0.3)
嘔吐	3	(1.0)	4	(1.3)	5	(1.6)
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	54	(17.2)	47	(14.8)	60	(19.1)
一般・全身障害および投与部位の状態						
無力症	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
胸部不快感	0		1	(0.3)	0	
胸痛	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
薬物不耐性	2	(0.6)	0		0	
顔面浮腫	0		1	(0.3)	1	(0.3)
顔面痛	0		0		1	(0.3)
疲労	1	(0.3)	7	(2.2)	2	(0.6)
体温変動感	0		1	(0.3)	0	
全身性浮腫	0		0		1	(0.3)
インフルエンザ様疾患	5	(1.6)	6	(1.9)	2	(0.6)
倦怠感	0		2	(0.6)	0	
末梢性浮腫	3	(1.0)	1	(0.3)	3	(1.0)
疼痛	1	(0.3)	0		0	
発熱	2	(0.6)	2	(0.6)	5	(1.6)
突然死	0		0		1	(0.3)
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	14	(4.5)	19	(6.0)	15	(4.8)
肝胆道系障害						
細胆管炎	1	(0.3)	0		0	
急性胆嚢炎	1	(0.3)	0		0	
慢性胆嚢炎	0		1	(0.3)	0	
胆石症	2	(0.6)	0		1	(0.3)
肝機能異常	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
脂肪肝	1	(0.3)	0		0	
肝静脈血栓症	0		1	(0.3)	0	
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	5	(1.6)	3	(0.9)	2	(0.6)
免疫系障害						
免疫グロブリン療法アレルギー	1	(0.3)	0		0	
季節性アレルギー	0		1	(0.3)	2	(0.6)
----------	---		---		---	

			ABT-494			
	MTX (N=314)		15 MG QD (N=317)		30 MG QD (N=314)	
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.6)
感染症および寄生虫症						
ダニ皮膚炎	0		2	(0.6)	0	
急性副鼻腔炎	1	(0.3)	0		1	(0.3)
口角口唇炎	2	(0.6)	0		0	
細菌性腎盂腎炎	1	(0.3)	0		0	
細菌性膣症	1	(0.3)	0		1	(0.3)
β溶血性レンサ球菌感染	0		1	(0.3)	0	
気管支炎	6	(1.9)	7	(2.2)	5	(1.6)
細菌性気管支炎	0		0		1	(0.3)
蜂巣炎	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)
慢性副鼻腔炎	0		1	(0.3)	0	
結膜炎	0		0		2	(0.6)
膀胱炎	2	(0.6)	2	(0.6)	2	(0.6)
憩室炎	0		1	(0.3)	1	(0.3)
丹毒	1	(0.3)	0		0	
大腸菌性尿路感染	0		0		1	(0.3)
毛包炎	1	(0.3)	4	(1.3)	3	(1.0)
真菌感染	0		2	(0.6)	0	
皮膚真菌感染	1	(0.3)	0		0	
せつ	0		0		1	(0.3)
胃腸炎	7	(2.2)	5	(1.6)	5	(1.6)
ノロウイルス性胃腸炎	0		0		1	(0.3)
ウイルス性胃腸炎	1	(0.3)	0		0	
消化管感染	0		0		1	(0.3)
歯肉炎	1	(0.3)	0		1	(0.3)
ヘリコバクター感染	1	(0.3)	0		0	
単純ヘルペス	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.6)
帯状疱疹	1	(0.3)	7	(2.2)	7	(2.2)
麦粒腫	0		0		1	(0.3)
膿痂疹	0		1	(0.3)	0	
感染性嚢腫	0		1	(0.3)	0	
感染	0		1	(0.3)	1	(0.3)
インフルエンザ	4	(1.3)	1	(0.3)	3	(1.0)
喉頭炎	0		1	(0.3)	1	(0.3)
シラミ寄生	0		1	(0.3)	0	
限局性感染	0		0		1	(0.3)
肺感染	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)

			---------- ABT-494 ----------			
	MTX (N=314)		15 MG QD (N=317)		30 MG QD (N=314)	
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)
鼻ヘルペス	1	(0.3)	0		0	
鼻咽頭炎	13	(4.1)	18	(5.7)	17	(5.4)
爪真菌症	1	(0.3)	0		0	
口腔ヘルペス	2	(0.6)	4	(1.3)	4	(1.3)
外耳炎	0		2	(0.6)	1	(0.3)
中耳炎	0		1	(0.3)	0	
爪囲炎	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
歯周炎	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.6)
腹膜炎	0		0		1	(0.3)
咽頭炎	6	(1.9)	4	(1.3)	8	(2.5)
咽頭扁桃炎	2	(0.6)	4	(1.3)	1	(0.3)
肺炎	5	(1.6)	2	(0.6)	3	(1.0)
クリプトコッカス性肺炎	0		1	(0.3)	0	
歯髄炎	1	(0.3)	0		0	
気道感染	7	(2.2)	1	(0.3)	4	(1.3)
ウイルス性気道感染	0		0		3	(1.0)
鼻炎	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
敗血症	0		0		1	(0.3)
副鼻腔炎	5	(1.6)	5	(1.6)	4	(1.3)
皮膚カンジダ	1	(0.3)	0		0	
皮膚感染	1	(0.3)	0		0	
軟部組織感染	0		1	(0.3)	0	
股部白癬	0		1	(0.3)	0	
白癬感染	0		1	(0.3)	0	
扁桃炎	4	(1.3)	1	(0.3)	3	(1.0)
レンサ球菌性扁桃炎	0		1	(0.3)	0	
歯膿瘍	2	(0.6)	1	(0.3)	3	(1.0)
歯感染	1	(0.3)	0		1	(0.3)
気管炎	0		0		1	(0.3)
上気道感染	13	(4.1)	20	(6.3)	22	(7.0)
尿道炎	1	(0.3)	0		0	
尿路感染	20	(6.4)	17	(5.4)	18	(5.7)
腟感染	1	(0.3)	0		1	(0.3)
ウイルス感染	0		1	(0.3)	0	
ウイルス性上気道感染	0		2	(0.6)	3	(1.0)
外陰部腟カンジダ症	1	(0.3)	0		1	(0.3)
創傷感染	1	(0.3)	0		0	
----------	---		---		---	

			---------- ABT-494 ----------			
	MTX (N=314)		15 MG QD (N=317)		30 MG QD (N=314)	
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	102	(32.5)	102	(32.2)	114	(36.3)
傷害、中毒および処置合併症						
動物咬傷	0		0		1	(0.3)
動物による引っかき傷	0		0		1	(0.3)
節足動物咬傷	1	(0.3)	0		0	
口腔熱傷	1	(0.3)	0		0	
挫傷	2	(0.6)	2	(0.6)	2	(0.6)
転倒	2	(0.6)	3	(0.9)	0	
足骨折	1	(0.3)	0		0	
前腕骨折	0		1	(0.3)	0	
骨折	1	(0.3)	0		0	
手骨折	1	(0.3)	0		0	
股関節部骨折	0		0		1	(0.3)
損傷	0		1	(0.3)	0	
関節脱臼	2	(0.6)	0		0	
関節損傷	1	(0.3)	0		1	(0.3)
裂傷	0		0		1	(0.3)
靱帯損傷	2	(0.6)	1	(0.3)	0	
靱帯捻挫	2	(0.6)	3	(0.9)	2	(0.6)
四肢損傷	0		0		1	(0.3)
半月板損傷	0		1	(0.3)	2	(0.6)
筋断裂	0		0		1	(0.3)
肉離れ	0		1	(0.3)	0	
過量投与	1	(0.3)	0		0	
処置後瘻孔	1	(0.3)	0		0	
橈骨骨折	0		0		1	(0.3)
肋骨骨折	1	(0.3)	0		1	(0.3)
交通事故	1	(0.3)	0		0	
皮膚擦過傷	1	(0.3)	0		0	
軟部組織損傷	1	(0.3)	0		1	(0.3)
脊柱損傷	1	(0.3)	0		0	
脊椎圧迫骨折	1	(0.3)	0		0	
サンバーン	0		1	(0.3)	0	
腱断裂	0		2	(0.6)	0	
熱傷	0		0		2	(0.6)
歯牙破折	1	(0.3)	2	(0.6)	0	
創傷	0		0		1	(0.3)
手首関節骨折	0		0		1	(0.3)

			ABT-494			
	MTX (N=314)		15 MG QD (N=317)		30 MG QD (N=314)	
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	20	(6.4)	14	(4.4)	18	(5.7)
臨床検査						
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11	(3.5)	15	(4.7)	8	(2.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7	(2.2)	11	(3.5)	6	(1.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	0		3	(0.9)	0	
血中B－D－グルカン増加	0		1	(0.3)	0	
血中ビリルビン増加	0		0		1	(0.3)
血中コレステロール増加	0		2	(0.6)	0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	(1.0)	9	(2.8)	35	(11.1)
血中クレアチニン増加	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.6)
血中ブドウ糖	0		0		1	(0.3)
血中ブドウ糖異常	0		1	(0.3)	0	
血中ブドウ糖増加	2	(0.6)	0		1	(0.3)
血中免疫グロブリンG減少	0		0		2	(0.6)
血中免疫グロブリンM増加	0		1	(0.3)	0	
血中カリウム減少	1	(0.3)	0		0	
血中カリウム増加	0		1	(0.3)	0	
血圧上昇	0		1	(0.3)	1	(0.3)
血中トリグリセリド増加	0		1	(0.3)	0	
血中尿素増加	0		1	(0.3)	0	
サイトメガロウイルス検査陽性	0		0		1	(0.3)
尿中ブドウ糖陽性	0		1	(0.3)	0	
ヘモグロビン減少	1	(0.3)	1	(0.3)	4	(1.3)
肝酵素上昇	4	(1.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
高比重リポ蛋白増加	0		1	(0.3)	1	(0.3)
肝機能検査異常	0		1	(0.3)	1	(0.3)
肝機能検査値上昇	3	(1.0)	0		0	
低比重リポ蛋白増加	0		2	(0.6)	0	
リンパ球数減少	2	(0.6)	0		0	
好中球数減少	0		3	(0.9)	2	(0.6)
好中球数増加	1	(0.3)	0		0	
総蛋白増加	0		0		1	(0.3)
赤血球数増加	1	(0.3)	0		0	
血沈亢進	0		0		1	(0.3)
尿中赤血球陽性	1	(0.3)	0		0	
トランスアミナーゼ上昇	0		0		1	(0.3)

			---------- ABT-494 ----------			
	MTX (N=314)		15 MG QD (N=317)		30 MG QD (N=314)	
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)
尿円柱	0		0		1	(0.3)
ビタミンD減少	0		1	(0.3)	1	(0.3)
体重増加	1	(0.3)	6	(1.9)	1	(0.3)
白血球数減少	0		0		1	(0.3)
白血球数増加	1	(0.3)	0		0	
尿中白血球	0		1	(0.3)	0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	31	(9.9)	41	(12.9)	59	(18.8)
代謝および栄養障害						
異常体重増加	0		1	(0.3)	0	
食欲減退	2	(0.6)	0		1	(0.3)
糖尿病	1	(0.3)	0		2	(0.6)
コントロール不良の糖尿病	0		0		2	(0.6)
糖尿病性ケトアシドーシス	0		1	(0.3)	0	
脂質異常症	0		3	(0.9)	6	(1.9)
耐糖能障害	2	(0.6)	1	(0.3)	0	
高カルシウム血症	0		0		1	(0.3)
高コレステロール血症	0		6	(1.9)	8	(2.5)
高血糖	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
高脂血症	1	(0.3)	4	(1.3)	4	(1.3)
高トリグリセリド血症	6	(1.9)	11	(3.5)	8	(2.5)
高尿酸血症	0		0		3	(1.0)
低カリウム血症	1	(0.3)	4	(1.3)	0	
低ナトリウム血症	1	(0.3)	0		0	
低リン酸血症	0		1	(0.3)	1	(0.3)
肥満	3	(1.0)	0		1	(0.3)
２型糖尿病	0		1	(0.3)	0	
ビタミンＢ１２欠乏	0		0		1	(0.3)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	15	(4.8)	32	(10.1)	35	(11.1)
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	2	(0.6)	5	(1.6)	5	(1.6)
関節炎	2	(0.6)	0		2	(0.6)
背部痛	4	(1.3)	4	(1.3)	4	(1.3)
滑液包炎	0		1	(0.3)	1	(0.3)
肋軟骨炎	0		1	(0.3)	0	
線維筋痛	0		0		1	(0.3)

			---------- ABT-494 ----------			
	MTX (N=314)		15 MG QD (N=317)		30 MG QD (N=314)	
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)
瘻孔	1	(0.3)	0		0	
側腹部痛	1	(0.3)	0		0	
足変形	1	(0.3)	0		0	
鼡径部痛	0		1	(0.3)	0	
椎間板突出	0		1	(0.3)	1	(0.3)
関節腫脹	0		1	(0.3)	0	
腰部脊柱管狭窄症	0		1	(0.3)	0	
筋障害	0		0		1	(0.3)
筋痙縮	3	(1.0)	3	(0.9)	3	(1.0)
筋骨格系胸痛	2	(0.6)	1	(0.3)	0	
筋骨格痛	1	(0.3)	2	(0.6)	2	(0.6)
筋肉痛	3	(1.0)	2	(0.6)	2	(0.6)
頚部痛	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
骨炎	1	(0.3)	0		0	
変形性関節症	1	(0.3)	0		4	(1.3)
骨壊死	0		1	(0.3)	1	(0.3)
骨粗鬆症	0		1	(0.3)	1	(0.3)
四肢痛	1	(0.3)	0		0	
関節リウマチ	14	(4.5)	6	(1.9)	1	(0.3)
リウマトイド結節	0		0		1	(0.3)
肩回旋筋腱板症候群	0		1	(0.3)	0	
変形性脊椎症	0		2	(0.6)	1	(0.3)
脊椎痛	0		1	(0.3)	0	
腱障害	2	(0.6)	0		0	
腱痛	0		1	(0.3)	0	
腱炎	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)
弾発指	0		1	(0.3)	0	
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	39	(12.4)	34	(10.7)	27	(8.6)
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）						
異形成母斑	0		1	(0.3)	0	
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	0		1	(0.3)	0	
表在性皮膚脂肪腫性母斑	1	(0.3)	0		0	
卵巣癌	1	(0.3)	0		0	
脂漏性角化症	1	(0.3)	0		0	
皮膚乳頭腫	1	(0.3)	0		1	(0.3)
扁平上皮癌	0		1	(0.3)	0	

			---------- ABT-494 ----------			
	MTX (N=314)		15 MG QD (N=317)		30 MG QD (N=314)	
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)
子宮上皮内癌	0		1	(0.3)	0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	3	(1.0)	4	(1.3)	1	(0.3)
神経系障害						
平衡障害	0		0		1	(0.3)
手根管症候群	0		1	(0.3)	0	
認知症	1	(0.3)	0		0	
浮動性めまい	4	(1.3)	5	(1.6)	2	(0.6)
頭痛	6	(1.9)	7	(2.2)	15	(4.8)
感覚鈍麻	1	(0.3)	0		0	
低酸素性虚血性脳症	0		1	(0.3)	0	
意識消失	0		0		1	(0.3)
腰髄神経根障害	0		1	(0.3)	0	
記憶障害	0		0		1	(0.3)
片頭痛	0		2	(0.6)	1	(0.3)
末梢性ニューロパチー	0		1	(0.3)	0	
錯感覚	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)
失神寸前の状態	1	(0.3)	0		1	(0.3)
坐骨神経痛	2	(0.6)	4	(1.3)	0	
傾眠	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
失神	0		0		1	(0.3)
緊張性頭痛	0		1	(0.3)	0	
一過性脳虚血発作	0		1	(0.3)	0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	17	(5.4)	23	(7.3)	20	(6.4)
精神障害						
不安	1	(0.3)	2	(0.6)	4	(1.3)
うつ病	2	(0.6)	1	(0.3)	0	
不眠症	4	(1.3)	3	(0.9)	3	(1.0)
パニック発作	1	(0.3)	0		0	
パニック障害	0		0		1	(0.3)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	7	(2.2)	6	(1.9)	7	(2.2)
腎および尿路障害						
急性腎障害	1	(0.3)	0		0	
間質性膀胱炎	0		1	(0.3)	0	
排尿困難	0		1	(0.3)	1	(0.3)

			ABT-494			
	MTX (N=314)		15 MG QD (N=317)		30 MG QD (N=314)	
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)
泌尿生殖器症状	0		1	(0.3)	0	
糖尿	0		1	(0.3)	1	(0.3)
血尿	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)
白血球尿	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.6)
腎結石症	0		1	(0.3)	0	
骨盤部尿管閉塞	0		1	(0.3)	0	
蛋白尿	0		1	(0.3)	1	(0.3)
腎仙痛	0		0		1	(0.3)
腎嚢胞	0		2	(0.6)	1	(0.3)
腎不全	0		0		1	(0.3)
無菌性膿尿	1	(0.3)	0		0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	4	(1.3)	8	(2.5)	8	(2.5)
生殖系および乳房障害						
無月経	1	(0.3)	2	(0.6)	0	
萎縮性外陰腟炎	0		0		1	(0.3)
亀頭包皮炎	1	(0.3)	0		0	
乳房痛	0		0		1	(0.3)
子宮頚部上皮異形成	0		1	(0.3)	0	
勃起不全	0		0		1	(0.3)
月経障害	1	(0.3)	0		1	(0.3)
不規則月経	1	(0.3)	0		0	
不正子宮出血	0		0		1	(0.3)
非感染性卵巣炎	0		0		1	(0.3)
卵巣嚢胞	0		1	(0.3)	0	
卵巣嚢胞破裂	0		0		1	(0.3)
月経前症候群	1	(0.3)	0		0	
前立腺炎	0		0		1	(0.3)
子宮出血	0		0		1	(0.3)
腟出血	1	(0.3)	0		0	
腟病変	0		0		1	(0.3)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	6	(1.9)	4	(1.3)	10	(3.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
喘息	0		0		1	(0.3)
慢性気管支炎	1	(0.3)	0		0	
気管支痙攣	1	(0.3)	0		0	

			---------- ABT-494 ----------			
	MTX (N=314)		15 MG QD (N=317)		30 MG QD (N=314)	
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)
カタル	1	(0.3)	0		0	
慢性閉塞性肺疾患	0		1	(0.3)	1	(0.3)
咳嗽	4	(1.3)	10	(3.2)	10	(3.2)
発声障害	0		1	(0.3)	0	
呼吸困難	3	(1.0)	0		0	
肺気腫	1	(0.3)	0		0	
鼻出血	3	(1.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
喉頭浮腫	0		1	(0.3)	0	
鼻閉塞	1	(0.3)	0		0	
鼻潰瘍	0		0		1	(0.3)
口腔咽頭痛	4	(1.3)	2	(0.6)	0	
胸膜炎	1	(0.3)	0		0	
湿性咳嗽	1	(0.3)	3	(0.9)	0	
肺塞栓症	1	(0.3)	0		0	
肺線維症	0		1	(0.3)	0	
呼吸不全	0		0		1	(0.3)
アレルギー性鼻炎	1	(0.3)	0		0	
鼻漏	1	(0.3)	0		0	
くしゃみ	1	(0.3)	0		0	
上気道の炎症	0		0		1	(0.3)
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	19	(6.1)	18	(5.7)	16	(5.1)
皮膚および皮下組織障害						
ざ瘡	1	(0.3)	5	(1.6)	10	(3.2)
光線角化症	0		0		1	(0.3)
脱毛症	7	(2.2)	6	(1.9)	6	(1.9)
血管浮腫	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
皮膚炎	0		1	(0.3)	0	
ざ瘡様皮膚炎	0		0		2	(0.6)
接触皮膚炎	0		0		1	(0.3)
皮膚乾燥	0		1	(0.3)	1	(0.3)
湿疹	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.6)
紅斑	2	(0.6)	1	(0.3)	0	
多形紅斑	1	(0.3)	0		0	
男性型多毛症	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
過角化	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
特発性蕁麻疹	1	(0.3)	0		0	
嵌入爪	1	(0.3)	1	(0.3)	0	

			---------- ABT-494 ----------			
	MTX (N=314)		15 MG QD (N=317)		30 MG QD (N=314)	
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)
間擦疹	0		0		1	(0.3)
爪変色	0		1	(0.3)	0	
爪破損	0		1	(0.3)	0	
点状出血	0		0		1	(0.3)
光線過敏性反応	2	(0.6)	0		0	
そう痒症	3	(1.0)	3	(0.9)	2	(0.6)
発疹	5	(1.6)	5	(1.6)	3	(1.0)
全身性皮疹	0		0		1	(0.3)
斑状丘疹状皮疹	0		0		2	(0.6)
丘疹性皮疹	1	(0.3)	0		1	(0.3)
酒さ	0		0		2	(0.6)
皮膚びらん	0		1	(0.3)	0	
皮膚剥脱	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
皮膚亀裂	0		1	(0.3)	0	
皮膚色素過剰	0		0		1	(0.3)
皮膚病変	0		1	(0.3)	0	
皮膚臭異常	1	(0.3)	0		0	
皮膚潰瘍	0		0		3	(1.0)
蕁麻疹	3	(1.0)	0		1	(0.3)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	29	(9.2)	31	(9.8)	39	(12.4)
外科および内科処置						
破傷風免疫	0		1	(0.3)	0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		1	(0.3)	0	
血管障害						
出血性静脈瘤	1	(0.3)	0		0	
深部静脈血栓症	1	(0.3)	0		1	(0.3)
本態性高血圧症	1	(0.3)	0		0	
血腫	0		0		1	(0.3)
ほてり	0		1	(0.3)	0	
高血圧	8	(2.5)	12	(3.8)	13	(4.1)
末梢動脈閉塞性疾患	0		0		1	(0.3)
末梢静脈疾患	0		0		2	(0.6)
静脈瘤	1	(0.3)	0		0	
血管炎	1	(0.3)	0		0	
---	---		---		---	

	MTX (N=314)		ABT-494 15 MG QD (N=317)		ABT-494 30 MG QD (N=314)	
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	13	(4.1)	13	(4.1)	18	(5.7)

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 WEEK 24 DOSE DATE IN PERIOD 1 OR UP TO 30 DAYS AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG, IF SUBJECT DISCONTINUED STUDY DRUG PREMATURELY BEFORE WEEK 24 DOSING IN PERIOD 1 OF THE STUDY.

Program Source Code: /deshmax/SDA/ABT-494/RA/CSR/M13-545/O/14.3/PCMS_RUN/m13545aesi_st.sas

相互参照：M13-545 試験 CSR W24 Table 14.3__1.1.2.1_G

表 2. 投与 24 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）

			---------- ABT-494 ----------			
	MTX (N=314)		15 MG QD (N=317)		30 MG QD (N=314)	
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ANY ADVERSE EVENT	117	(37.3)	112	(35.3)	134	(42.7)
血液およびリンパ系障害						
貧血	5	(1.6)	2	(0.6)	7	(2.2)
赤血球減少症	0		1	(0.3)	0	
白血球増加症	1	(0.3)	2	(0.6)	2	(0.6)
白血球減少症	4	(1.3)	6	(1.9)	3	(1.0)
リンパ球増加症	0		1	(0.3)	0	
リンパ球減少症	4	(1.3)	1	(0.3)	4	(1.3)
好中球減少症	2	(0.6)	7	(2.2)	9	(2.9)
好中球増加症	2	(0.6)	2	(0.6)	1	(0.3)
汎血球減少症	0		0		1	(0.3)
血小板減少症	0		0		1	(0.3)
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	13	(4.1)	11	(3.5)	21	(6.7)
心臓障害						
心粗動	1	(0.3)	0		0	
心筋梗塞	0		1	(0.3)	0	
動悸	0		0		1	(0.3)
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
耳および迷路障害						
耳痛	0		0		1	(0.3)
耳管開放	0		0		1	(0.3)
耳鳴	0		1	(0.3)	0	
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		1	(0.3)	2	(0.6)
内分泌障害						
甲状腺腫瘤	0		0		1	(0.3)
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		1	(0.3)
眼障害						
白内障	0		1	(0.3)	0	
霰粒腫	0		1	(0.3)	0	

			ABT-494			
	MTX (N=314)		15 MG QD (N=317)		30 MG QD (N=314)	
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)
複視	1	(0.3)	0		0	
眼瞼浮腫	0		0		1	(0.3)
霧視	0		1	(0.3)	0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(0.3)	3	(0.9)	1	(0.3)
胃腸障害						
腹部不快感	1	(0.3)	2	(0.6)	0	
腹部膨満	0		1	(0.3)	0	
腹痛	2	(0.6)	1	(0.3)	3	(1.0)
上腹部痛	3	(1.0)	2	(0.6)	2	(0.6)
腹部圧痛	0		0		1	(0.3)
アフタ性潰瘍	1	(0.3)	0		0	
慢性胃炎	0		0		1	(0.3)
便秘	1	(0.3)	0		2	(0.6)
齲歯	0		1	(0.3)	1	(0.3)
下痢	3	(1.0)	2	(0.6)	4	(1.3)
口内乾燥	1	(0.3)	0		2	(0.6)
消化不良	11	(3.5)	2	(0.6)	3	(1.0)
心窩部不快感	1	(0.3)	0		0	
食中毒	0		0		1	(0.3)
胃潰瘍	0		0		1	(0.3)
胃炎	0		0		2	(0.6)
びらん性胃炎	0		1	(0.3)	0	
胃食道逆流性疾患	0		1	(0.3)	1	(0.3)
大腸穿孔	0		0		1	(0.3)
口腔内潰瘍形成	1	(0.3)	0		2	(0.6)
悪心	13	(4.1)	10	(3.2)	12	(3.8)
嚥下痛	0		1	(0.3)	0	
口腔内不快感	0		0		1	(0.3)
口腔粘膜水疱形成	0		0		1	(0.3)
消化性潰瘍	0		1	(0.3)	1	(0.3)
直腸出血	0		0		1	(0.3)
口内炎	1	(0.3)	0		2	(0.6)
舌潰瘍	0		1	(0.3)	0	
歯痛	1	(0.3)	0		0	
嘔吐	2	(0.6)	3	(0.9)	4	(1.3)
---	---		---		---	

			---------- ABT-494 ----------			
	MTX (N=314)		15 MG QD (N=317)		30 MG QD (N=314)	
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	35	(11.1)	22	(6.9)	35	(11.1)
一般・全身障害および投与部位の状態						
無力症	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
胸部不快感	0		1	(0.3)	0	
薬物不耐性	1	(0.3)	0		0	
疲労	0		6	(1.9)	0	
全身性浮腫	0		0		1	(0.3)
インフルエンザ様疾患	0		3	(0.9)	1	(0.3)
倦怠感	0		2	(0.6)	0	
末梢性浮腫	0		0		1	(0.3)
発熱	2	(0.6)	1	(0.3)	2	(0.6)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	4	(1.3)	11	(3.5)	5	(1.6)
肝胆道系障害						
細胆管炎	1	(0.3)	0		0	
肝機能異常	1	(0.3)	0		0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2	(0.6)	0		0	
免疫系障害						
季節性アレルギー	0		0		1	(0.3)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		1	(0.3)
感染症および寄生虫症						
ダニ皮膚炎	0		2	(0.6)	0	
急性副鼻腔炎	1	(0.3)	0		1	(0.3)
口角口唇炎	2	(0.6)	0		0	
細菌性膣症	1	(0.3)	0		0	
β溶血性レンサ球菌感染	0		1	(0.3)	0	
気管支炎	4	(1.3)	1	(0.3)	0	
細菌性気管支炎	0		0		1	(0.3)
蜂巣炎	2	(0.6)	0		0	
結膜炎	0		0		1	(0.3)
膀胱炎	2	(0.6)	0		0	
憩室炎	0		1	(0.3)	1	(0.3)
毛包炎	1	(0.3)	3	(0.9)	2	(0.6)
真菌感染	0		2	(0.6)	0	

			---------- ABT-494 ----------			
	MTX (N=314)		15 MG QD (N=317)		30 MG QD (N=314)	
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸炎	5	(1.6)	2	(0.6)	2	(0.6)
ノロウイルス性胃腸炎	0		0		1	(0.3)
歯肉炎	1	(0.3)	0		0	
単純ヘルペス	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
帯状疱疹	1	(0.3)	6	(1.9)	6	(1.9)
膿痂疹	0		1	(0.3)	0	
感染	0		0		1	(0.3)
インフルエンザ	1	(0.3)	0		0	
喉頭炎	0		1	(0.3)	1	(0.3)
肺感染	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
鼻ヘルペス	1	(0.3)	0		0	
鼻咽頭炎	5	(1.6)	5	(1.6)	5	(1.6)
爪真菌症	1	(0.3)	0		0	
口腔ヘルペス	2	(0.6)	3	(0.9)	3	(1.0)
爪囲炎	1	(0.3)	0		0	
歯周炎	0		1	(0.3)	0	
腹膜炎	0		0		1	(0.3)
咽頭炎	4	(1.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
咽頭扁桃炎	2	(0.6)	1	(0.3)	0	
肺炎	2	(0.6)	2	(0.6)	1	(0.3)
クリプトコッカス性肺炎	0		1	(0.3)	0	
気道感染	5	(1.6)	1	(0.3)	2	(0.6)
ウイルス性気道感染	0		0		1	(0.3)
副鼻腔炎	1	(0.3)	2	(0.6)	1	(0.3)
皮膚感染	1	(0.3)	0		0	
白癬感染	0		1	(0.3)	0	
扁桃炎	2	(0.6)	0		0	
レンサ球菌性扁桃炎	0		1	(0.3)	0	
歯膿瘍	1	(0.3)	0		1	(0.3)
歯感染	1	(0.3)	0		0	
気管炎	0		0		1	(0.3)
上気道感染	5	(1.6)	11	(3.5)	9	(2.9)
尿道炎	1	(0.3)	0		0	
尿路感染	14	(4.5)	7	(2.2)	8	(2.5)
ウイルス性上気道感染	0		0		1	(0.3)
外陰部腟カンジダ症	1	(0.3)	0		1	(0.3)
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	60	(19.1)	49	(15.5)	44	(14.0)

			---------- ABT-494 ----------			
	MTX (N=314)		15 MG QD (N=317)		30 MG QD (N=314)	
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症						
サンバーン	0		1	(0.3)	0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		1	(0.3)	0	
臨床検査						
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9	(2.9)	15	(4.7)	6	(1.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	(1.6)	10	(3.2)	4	(1.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	0		2	(0.6)	0	
血中B－D－グルカン増加	0		1	(0.3)	0	
血中ビリルビン増加	0		0		1	(0.3)
血中コレステロール増加	0		2	(0.6)	0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(0.6)	7	(2.2)	24	(7.6)
血中クレアチニン増加	1	(0.3)	0		1	(0.3)
血中ブドウ糖増加	0		0		1	(0.3)
血中免疫グロブリンG減少	0		0		2	(0.6)
血中カリウム増加	0		1	(0.3)	0	
血中トリグリセリド増加	0		1	(0.3)	0	
サイトメガロウイルス検査陽性	0		0		1	(0.3)
ヘモグロビン減少	0		0		2	(0.6)
肝酵素上昇	4	(1.3)	0		1	(0.3)
高比重リポ蛋白増加	0		1	(0.3)	1	(0.3)
肝機能検査異常	0		1	(0.3)	1	(0.3)
肝機能検査値上昇	2	(0.6)	0		0	
低比重リポ蛋白増加	0		2	(0.6)	0	
リンパ球数減少	2	(0.6)	0		0	
好中球数減少	0		2	(0.6)	2	(0.6)
好中球数増加	1	(0.3)	0		0	
総蛋白増加	0		0		1	(0.3)
血沈亢進	0		0		1	(0.3)
尿円柱	0		0		1	(0.3)
体重増加	1	(0.3)	1	(0.3)	0	
白血球数減少	0		0		1	(0.3)
白血球数増加	1	(0.3)	0		0	
尿中白血球	0		1	(0.3)	0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	22	(7.0)	28	(8.8)	42	(13.4)

			ABT-494			
	MTX (N=314)		15 MG QD (N=317)		30 MG QD (N=314)	
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)
代謝および栄養障害						
異常体重増加	0		1	(0.3)	0	
食欲減退	1	(0.3)	0		1	(0.3)
脂質異常症	0		2	(0.6)	5	(1.6)
高カルシウム血症	0		0		1	(0.3)
高コレステロール血症	0		5	(1.6)	6	(1.9)
高血糖	0		1	(0.3)	0	
高脂血症	0		1	(0.3)	3	(1.0)
高トリグリセリド血症	5	(1.6)	7	(2.2)	7	(2.2)
低カリウム血症	0		1	(0.3)	0	
低リン酸血症	0		1	(0.3)	1	(0.3)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	6	(1.9)	18	(5.7)	23	(7.3)
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	0		2	(0.6)	0	
関節炎	0		0		1	(0.3)
背部痛	0		0		1	(0.3)
側腹部痛	1	(0.3)	0		0	
筋痙縮	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
筋骨格痛	0		1	(0.3)	0	
筋肉痛	1	(0.3)	2	(0.6)	0	
関節リウマチ	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	3	(1.0)	6	(1.9)	4	(1.3)
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）						
脂漏性角化症	1	(0.3)	0		0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(0.3)	0		0	
神経系障害						
平衡障害	0		0		1	(0.3)
浮動性めまい	1	(0.3)	3	(0.9)	1	(0.3)
頭痛	0		4	(1.3)	7	(2.2)
感覚鈍麻	1	(0.3)	0		0	
低酸素性虚血性脳症	0		1	(0.3)	0	
記憶障害	0		0		1	(0.3)
錯感覚	0		1	(0.3)	1	(0.3)

			ABT-494			
	MTX (N=314)		15 MG QD (N=317)		30 MG QD (N=314)	
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)
失神寸前の状態	1	(0.3)	0		0	
坐骨神経痛	1	(0.3)	0		0	
一過性脳虚血発作	0		1	(0.3)	0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	4	(1.3)	9	(2.8)	9	(2.9)
精神障害						
不安	0		0		1	(0.3)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		1	(0.3)
腎および尿路障害						
間質性膀胱炎	0		1	(0.3)	0	
排尿困難	0		0		1	(0.3)
泌尿生殖器症状	0		1	(0.3)	0	
糖尿	0		1	(0.3)	0	
血尿	1	(0.3)	0		0	
白血球尿	1	(0.3)	0		0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(0.3)	3	(0.9)	1	(0.3)
生殖系および乳房障害						
乳房痛	0		0		1	(0.3)
勃起不全	0		0		1	(0.3)
月経障害	0		0		1	(0.3)
不規則月経	1	(0.3)	0		0	
卵巣嚢胞	0		1	(0.3)	0	
前立腺炎	0		0		1	(0.3)
腟病変	0		0		1	(0.3)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(0.3)	1	(0.3)	5	(1.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
気管支痙攣	1	(0.3)	0		0	
咳嗽	1	(0.3)	4	(1.3)	3	(1.0)
呼吸困難	2	(0.6)	0		0	
鼻出血	1	(0.3)	0		0	
鼻閉塞	1	(0.3)	0		0	
鼻潰瘍	0		0		1	(0.3)
口腔咽頭痛	2	(0.6)	0		0	

			ABT-494			
	MTX (N=314)		15 MG QD (N=317)		30 MG QD (N=314)	
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)
湿性咳嗽	0		2	(0.6)	0	
肺線維症	0		1	(0.3)	0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	7	(2.2)	7	(2.2)	4	(1.3)
皮膚および皮下組織障害						
ざ瘡	0		4	(1.3)	3	(1.0)
脱毛症	4	(1.3)	5	(1.6)	5	(1.6)
ざ瘡様皮膚炎	0		0		1	(0.3)
紅斑	1	(0.3)	0		0	
男性型多毛症	1	(0.3)	0		0	
間擦疹	0		0		1	(0.3)
光線過敏性反応	2	(0.6)	0		0	
そう痒症	0		1	(0.3)	2	(0.6)
発疹	2	(0.6)	1	(0.3)	3	(1.0)
斑状丘疹状皮疹	0		0		2	(0.6)
丘疹性皮疹	1	(0.3)	0		0	
酒さ	0		0		2	(0.6)
皮膚病変	0		1	(0.3)	0	
皮膚臭異常	1	(0.3)	0		0	
蕁麻疹	1	(0.3)	0		0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	11	(3.5)	12	(3.8)	17	(5.4)
血管障害						
高血圧	1	(0.3)	2	(0.6)	3	(1.0)
末梢静脈疾患	0		0		1	(0.3)
血管炎	1	(0.3)	0		0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2	(0.6)	2	(0.6)	4	(1.3)

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 WEEK 24 DOSE DATE IN PERIOD 1 OR UP TO 30 DAYS AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG, IF SUBJECT DISCONTINUED STUDY DRUG PREMATURELY BEFORE WEEK 24 DOSING IN PERIOD 1 OF THE STUDY.

Program Source Code: /deshmax/SDA/ABT-494/RA/CSR/M13-545/O/14.3/PCMS_RUN/m13545aesi_st.sas

相互参照：M13-545 試験 CSR W24 Table 14.3__1.1.6_G

重篤な有害事象の叙述

Subject 108302 (92189)

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
92189	108302	MTX TO MTX	6[redacted]	FEMALE	WHITE

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
POSTMENOPAUSAL	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: 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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 278	278

Other Medications - Medications 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
AMOXI-CLAVULANICO	1 G	OTHER	139	141
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	1	ONGOING

MEPREDNISONE	8 MG	QD	-123	143
NAPROXEN	500 MG	QD	-9	150

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

Event Description	ACUTE COMMUNITY PNEUMONIA
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 139
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	147
Duration of AE	9 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，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，メトトレキサート群にランダム化された。非喫煙者であった。病歴は関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。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 139 日目，被験者は咳嗽（48 時間）及び肺基底部の肺胞浸潤を発現し，急性市中肺炎のため入院した。診断検査の結果は報告されなかった。投与 141 日目，被験者は退院したが，投与 144 日目に肺炎の持続のため再入院した。治療薬として，amoxicillin/clavulanic acid，レボフロキサシン及び seretide が投与された。関連する関節リウマチ治療薬は，meprednisone であった。投与 147 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 140～141 日目及び投与 144～151 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。

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	1.89	6.46
Day 113	1.75	6.38
Day 148	3.04	5.65

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
異常体重増加	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD TO ABT-494 15 MG QD	5[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DEPRESSION: N/A	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
MUSCULOSKELETAL: LEFT ELBOW REPLACEMENT	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT TOTAL KNEE REPLACEMENT	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (BEFORE, P5Y 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)
ABT-494 15 MG QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 336	336
ABT-494 15 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 337	/	

Other Medications - Medications 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
DESVENLAFAXINE	50 MG	QD	-77	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	QD	1	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	SIGNIFICANT WEIGHT GAIN. TOTAL WEIGHT GAIN OF 13.4KG
Preferred term	異常体重増加
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 141
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	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，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。病歴は，関節リウマチ（19[redacted] 年～）及び肥満であり，体容量指数（以下「BMI」）は 32.8 であった。被験者は異常体重増加を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 141 日目，被験者は顕著な体重増加（10.0 kg）を認めた。投与 1 日目の体重は 111 kg（BMI は 32.8）であり，本事象発現時の体重は 121.0 kg（BMI は 35.7）であった。治療薬として phentermine 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。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，異常体重増加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，既存の肥満の進行とより関連が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
肺炎	X	X		X
肺線維症	X	X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD TO ABT-494 15 MG QD	7[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ANGINA	
HYPERTENSION: OTHER	
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
PULMONARY FIBROSIS	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: HYSTERECTOMIA TOTAL	
MUSCULOSKELETAL: CANAL CARPIEN BILATERAL	

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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 111	111

Other Medications - Medications 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
GLYCERYL TRINITRATE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BI PREDONIUM	5/12.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DICLOFENAC	100 MG	QD	-60	ONGOING
FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	1	ONGOING
PARACETAMOL	1 G	QID	-273	ONGOING
PIROXICAM	20 MG	QD	-60	ONGOING
AUGMENTIN			139	144
OXYGEN	2 L	OTHER	139	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] / 138 (27 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	148 (37 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
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	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	WORSENING OF PULMONARY FIBROSIS
Preferred term	肺線維症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 139 (28 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
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, 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 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～），狭心症，高血圧及び肺線維症であった。被験者は肺炎及び肺線維症を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 138 日目（最終投与後 27 日目），被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は高度の呼吸困難，低酸素症，発熱及び全身状態悪化を呈する肺炎を発現し，投与 139 日目（最終投与後 28 日目）に入院した。入院時の酸素分圧は 56.4 mmHg（基準範囲：83～108）であった。関連する臨床検査値を下表に示す。喀痰培養検査の結果，グラム陽性球菌及びグラム陰性桿菌が陽性であった。胸部 X 線検査の結果，心拡大及び肺線維症の所見が認められた。胸郭画像検査（特定の撮像法は報告されなかった）で肺線維症が確認された。投与 140 日目（最終投与後 29 日目），胸部 X 線検査で右腋窩浸潤が疑われた。酸素療法が行われ，amoxicillin/clavulanic acid が投与された。投与 144 日目（最終投与後 33 日目），胸部 X 線検査の結果，浸潤の減少が認められた。肺炎及び肺線維症のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 111 日目）。投与 148 日目（最終投与後 37 日目），肺炎は消失したと判断され，被験者は退院した。最終診察時点で，肺線維症は未消失であった。

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。

治験責任医師は，肺線維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，治験薬が投与された期間は約 19 週間のみであることから時間的な関連性は考えにくく，肺線維症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。スクリーニング時の胸部 X 線検査で，既に両側の間質性肺浸潤が認められていた。また，肺線維症はヤヌスキナーゼ阻害に共通した既知の副作用ではなく，所見は関節リウマチによるリウマチ性肺疾患又は他の既知の原因（職業上の曝露又は特発性変異）とよく一致するものであった。

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	C-Reactive Protein Local Lab Reference Range: 0 - 10 mg/L	pO2 Reference Range: 83 - 108 mmHg
Day 1	1.97	9.71	Not reported	Not reported
Day 113 (Post-Treatment Day 2)	1.71	9.32	Not reported	Not reported
Day 139 (Post-Treatment Day 28)	Not reported	Not reported	291	56.4
Day 140 (Post-Treatment Day 29)	Not reported	Not reported	338	Not reported
Day 141 (Post-Treatment Day 30)	Not reported	Not reported	292	Not reported
Day 144 (Post-Treatment Day 33)	Not reported	Not reported	156	Not reported
Day 145 (Post-Treatment Day 34)	Not reported	Not reported	Not reported	78
Day 146 (Post-Treatment Day 35)	Not reported	Not reported	50	Not reported
Day 148 (Post-Treatment Day 37)	Not reported	Not reported	20	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
腱断裂	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD TO ABT-494 15 MG QD	6[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
CONGESTIVE HEART FAILURE: PACE MAKER	20[redacted]
DEPRESSION: DEPRESSION	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
APRODROMIQUE FALL	20[redacted]
CHRONIC TENDINOPATHIES	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,2 - 4)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (ONGOING)	
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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 343	343

Other Medications - Medications 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
ACETYLSALICYLIC ACID	80 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
AMLODIPINE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ALPRAZOLAM	0.25 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
AMITRIPTYLINE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BETAHISTINE	8 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
ERGENYL CHRONO	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
ESCITALOPRAM	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PANTOPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
NABUMETONE	500 MG	BID	-103	ONGOING
PARACETAMOL	1 G	TID	-103	ONGOING
PREDNISOLONE	7.5 MG	QD	-43	ONGOING
TRAMADOL	50 MG	BID	-103	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	TENDON RUPTUR QUADRICIPAL LEFT KNEE
Preferred term	腱断裂
AE Onset Date / Rx Day	
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	ACCIDENT FALL AND MECANICAL WEAR
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	TENDON RUPTURE QUADRICIPAL RIGHT KNEE
Preferred term	腱断裂

AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 84
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	91
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	ACCIDENTAL 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，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～），慢性腱障害及び転倒であった。ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は腱断裂を 2 件発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 84 日目，被験者は膝痛のため不慮に転倒し，右膝蓋及び大腿四頭筋の腱断裂により入院した。投与 85 日目，全身麻酔下で右大腿四頭筋の腱及び内外側膝蓋支帯の縫合が行われ，転帰は良好であった。治療薬としてエノキサパリンが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，paracetamol，トラマドール，アミトリプチリン，ナブメトン及び 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 91 日目，本事象は消失したと判断され，被験者は退院した。

Clinical Course of Event 2:

投与 183 日目，被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月（日付不明）に発現した左膝蓋及び大腿四頭筋の腱断裂の予防的手術のため入院した。全身麻酔下で，左大腿四頭筋の腱及び内外側膝蓋支帯の縫合が行われ，転帰は良好であった。治療薬としてエノキサパリンが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，paracetamol，トラマドール，アミトリプチリン，ナブメトン及び prednisone であった。投与 176～196 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 188 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，2 件の腱断裂はいずれも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，関節リウマチを有する本被験者（6[redacted] 歳）が不慮に転倒したことを挙げた。

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
末梢動脈閉塞性疾患	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD TO ABT-494 30 MG QD	5[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERLIPIDEMIA: HYPERCHOLESTEROLEMIA	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
PERIPHERAL VASCULAR DISEASE-ARTERIAL: STENT VASCULAIRE + FEMORAL	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DIABETE	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,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 30 MG QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	/	

Other Medications - Medications 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

ACETYLSALICYLIC ACID	80 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BISOPROLOL	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
INSULIN GLARGINE	15 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
INSULIN HUMAN	7 - 9 -7 IU	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
OLMESARTAN	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SIMVASTATIN	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	1 G	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISOLONE	7.5 MG	QD	-22	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	OBLITERATING ARTHEROPATHIA OF THE LOWER LIMB
Preferred term	末梢動脈閉塞性疾患
AE Onset Date / Rx Day	
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	154
Duration of AE	63 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	DIABETIS
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 30 mg 群にランダム化された。BMI は 32.3（肥満と判断された），元喫煙者（1 箱／日を 5 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～），血管及び大腿部のステント留置を伴う末梢血管障害，高血圧，高コレステロール血症及び糖尿病であった。ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は末梢動脈閉塞性疾患を発現した。

Clinical Course of Event 1:

20[redacted] 年 [redacted] 月（日付不明），被験者は左下肢の疼痛を呈する末梢動脈閉塞性疾患を発現し，投与 137 日目に入院した。血管造影検査の結果，外腸骨動脈近位部の血栓症とともに総腸骨動脈のステントに血栓症が認められた。外腸骨動脈遠位部は透過可能であり，大腿分岐部に異常はなく，浅大腿動脈には石灰化がみられたが重大な狭窄はなかった。右下肢の腸骨血管に問題は

なく，遠位部が血栓化した外腸骨動脈の起始部及び交叉バイパスに血栓症が認められた。投与138 日目，被験者は腸骨動脈近位部及び左外腸骨動脈遠位部の交叉バイパス術を受けた。併用薬は nadroparin であり，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 142 日目，被験者は退院した。投与 131～154 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。投与154 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，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，他の病因として，既存の高コレステロール血症，高血圧（20[redacted] 年～），血管及び大腿部のステント（20[redacted] 年），喫煙歴（1 箱／日を 5 年間，20[redacted] 年に禁煙）及び糖尿病（20[redacted] 年～）といった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
肥満	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO MTX	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
CARDIAC ARRHYTHMIA: TACHYCARDIA	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
FOOT OEDEMA	[redacted]20[redacted]
OBESITY	20[redacted]
TUBAIR CLIPS	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (UNKNOWN)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, P15Y 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)
MTX TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	/	

Other Medications - Medications 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
BISOPROLOL	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	10 MG	QD	1	ONGOING

FUROSEMIDE	40 MG	PRN	-48	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	WORSENING OBESITY
Preferred term	肥満
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 92
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	WEIGHT GAIN
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，メトトレキサート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（ベースラインの BMI は 54.0）であった。被験者は肥満を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 92 日目，被験者は肥満の悪化（BMI は 52.9）が認められ，総合的な判断により胃バイパス術のため入院した。投与 93 日目，腹腔鏡下胃バイパス術が行われた。治療薬は報告されなかった。手術に対する忍容性は良好で合併症はなく，投与 96 日目に退院した。本事象のため治験薬の投与は中断された。最終診察時点で，本事象は未消失と判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，肥満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，既存の肥満を挙げ，様々な食事療法，運動療法及び医師の指導による減量計画の失敗とより関連があるとした。

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
蜂巣炎	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD TO ABT-494 15 MG QD	5[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	20[redacted]
PANCREATITIS: SURGERY REMOVED PANCREATIC CYST ON HEAD OF PANCREAS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DISCUS HERNIA	[redacted]20[redacted]
OSTEOPENIA	[redacted]20[redacted]
GASTROINTESTINAL: CHOLECYSTECTOMY	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: KNEE ENDOPROSTHESIS- LEFT	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2)
CIGARETTES (ONGOING, P9Y 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)
ABT-494 15 MG QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	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
BCG VACCINE			Y: 19[redacted]	ONGOING
PANTOPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	-365	15
GEZOR	1 OTHER	QD	-49	ONGOING
PREDNISOLONE	10 MG	QD	-35	16
QUINAPRIL	20 MG	QD	-49	ONGOING

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

Event Description	CELLULITIS LOWER LEG-LEFT
Preferred term	蜂巣炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 9
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	40 (26 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	32 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	ON [redacted]-[redacted]-20[redacted] PATIENT EXPERIENCED CELLULITIS. ON [redacted]-[redacted]-20[redacted] IT WAS EXAMINED BY ORTHOPEDIST. ON [redacted]-[redacted]-20[redacted] WAS ADMITTED TO THE HOSPITAL DUE REVISION OF ENDOPROSTHESIS OF LEFT KNEE AND TREATMENT.
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 15 mg 群にランダム化された。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び左人工膝関節置換術（20[redacted] 年）であり，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 9 日目，被験者は腫脹，発赤及び圧痛を呈する左下肢の蜂巣炎を発現し，触れると皮膚に熱感があった。投与 11 日目，被験者は整形外科を受診した。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 14 日目）。投与 20 日目（最終投与後 6 日目），左人工膝関節の整復及び加療のため被験者は入院した。投与 21 日目（最終投与後 7 日目）及び 23 日目（最終投与後 9 日目），創傷培養で好気性菌陰性であった。関連する臨床検査値を下表に示す。投与 23 日目（最終投与後 9 日目），被験者は左膝関節切開術を受け，新しい人工関節の挿入に成功した。治療薬として，ジクロフェナク，ケトプロフェン，トラマドール，セファゾリン，ゲンタマイシン及びシプロ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プレドニゾロンであった。投与 30 日目（最終投与後 16 日目），被験者は退院した。投与 40 日目（最終投与後 26 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，蜂巣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，20[redacted] 年 [redacted] 月の関節置換術を実施した際に発現した敗血症性関節炎が背景としてより関連がある可能性を挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocytes Reference Range: 0.91 - 4.28 × 10^3/uL	Absolute Neutrophils Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3/uL
Day 1	0.96	9.65
Day 27 (Post-Treatment Day 13)	1.18	3.12
Day 29 (Post-Treatment Day 15)	1.16	4.25

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
急性心筋梗塞	X		X	X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO MTX	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DIABETES MELLITUS: TYPE 2	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
OBESITY	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: ON THE KNEES	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CANCER IN SITU IN THE CERVIX	20[redacted]
CHRONIC CONSTIPATION	19[redacted]
CRAMPS	20[redacted]
FIBROMYALGIA	20[redacted]
GASTRITIS	20[redacted]
HEPATIC STEATOSIS	20[redacted]
HERNIATED LUMBAR SPINE DISC	20[redacted]
INSOMNIA	20[redacted]
VARICOSE VEINS IN THE LOWER LIMBS	19[redacted]
WART ON RIGHT FOREARM	20[redacted]
GENITOURINARY: HYSTERECTOMY	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P24Y 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)
MTX TREATMENT 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
BCG VACCINE			Y: 19[redacted]	ONGOING
METAMIZOLE	500 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
VALSARTAN	80 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALCIUM CARBONATE	600 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	200 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
NIMESULIDE	100 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
TRAMADOL	50 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
ZOLPIDEM	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DULOXETINE	120 MG	QD	15	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	2	ONGOING
METFORMIN	850 MG	BID	-23	ONGOING
OMEPRAZOLE	40 MG	QD	6	ONGOING
PREDNISONE	10 MG	QD	-49	ONGOING
PREGABALIN	150 MG	BID	15	ONGOING

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

Event Description	ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION
Preferred term	急性心筋梗塞
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 53 (24 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	53 (24 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	DIABETES MELLITUS TYPE 2, SMOKING, HYPERTENSION, OBESITY, RHEUMATOID ARTHRITIS AND CHRONIC USE OF STEROIDS AND NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS.

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）の白人女性であり，メトトレキサート群にランダム化された。喫煙者（0.25 箱／日を 24 年間）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），肥満（BMI 35.5），高血圧及び 2 型糖尿病であった。ステロイド（20[redacted] 年～）及び非ステロイド系抗炎症薬を使用中であった。被験者は急性心筋梗塞を発現し，死亡した。

Clinical Course of Event 1:

投与 53 日目（最終投与後 24 日目），被験者は突然の高度な倦怠感及び呼吸困難で目覚め，救急治療室に搬送された。心電図検査で急性心筋梗塞が認められた。その後，救急治療室にて被験者は死亡した。詳細な診断検査，臨床的介入又は治療は報告されなかった。剖検は行われず，死亡診断書は入手できなかった。治験薬の最終投与日は投与 29 日目であった。詳細な情報を要求したが，入手できなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は，死亡に至った急性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，心疾患のリスク因子（2 型糖尿病，喫煙，高血圧及び肥満）に加え，治験薬が投与された期間は 4 週間のみであ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
細菌性腎盂腎炎	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO MTX	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
EMPHYSEMA/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
OSTEOPOROSIS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
COXARTHROSIS BILATERAL	[redacted]20[redacted]
GONARTHROSIS BILATERAL	[redacted]20[redacted]
HYPERTONIC HEART	[redacted]20[redacted]
POSTMENOPAUSAL	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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 333	333

Other Medications - Medications 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
CARVEDILOL	6.25 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
PERINDOPRIL	4 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
TRIMETAZIDINE	35 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	20 ML	EVERY WEEK	-158	ONGOING
DICLOFENAC	150 MG	QD	-158	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	QD	-360	ONGOING
ZOLEDRONIC ACID	4 MG	OTHER	-161	ONGOING
BACTRIM	480 MG	BID	127	144
FOLIC ACID	2.4 MG	EVERY WEEK	4	ONGOING
METAMIZOLE	500 MG	BID	127	144
PARACETAMOL	500 MG	BID	127	144

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

Event Description	RENAL BACTERIAL INFECTION
Preferred term	細菌性腎盂腎炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 127
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	149
Duration of AE	23 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	TEMPORARY LOW IMMUNITY
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，メトトレキサート群にランダム化された。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び高血圧であり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は細菌性腎盂腎炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 127 日目，被験者は発熱及び排尿困難を呈する細菌性腎盂腎炎を発現した。被験者はかかりつけ医の診察を受けた。医師は無菌的に尿検体を採取し，治療薬として，スルファメトキサゾール／トリメトプリムを処方した。尿培養検査の結果，大腸菌陽性であり，投与 131 日目に抗菌薬をシプロフロキサシンに変更した。関連する臨床検査値を下表に示す。シプロフロキサシン投与中も Bactrim の投与を継続した。投与 144 日目，被験者は発熱，灼熱感及び排尿時疼痛の症状のため入院した。両膝の X 線検査の結果，両側性の変形性膝関節症が認められた。両股関節の X 線検査の結果，両側性の変形性股関節症が認められた。胸部 X 線検査の結果，慢性気管支炎，肺高血圧症及び心拡大が認められた。胸腰椎の X 線検査の結果，骨端症及び変形性脊椎症が認められた。治療薬として，Bactrim，レボフロキサシン，paracetamol，シプロフロキサシン，metamizole 及び amoxicillin with clavulanate 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及びジクロフェナクであった。本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 149 日目，本事象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，細菌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。

Relevant 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
Day 1	1.70	14.29
Day 113	0.92	12.12
Day 144	1.70	3.79
Day 282	0.85	16.14
Day 338	1.16	10.82

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
憩室炎	X	X		X
大腸穿孔	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD TO ABT-494 30 MG QD	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DEPRESSION: MILD	20[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: ALLERGY TO PENICILLIN	19[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: ELEVATED CHOLESTEROL, TRIGLYCERIDES, AND LDL CHOLESTEROL	20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	20[redacted]
MIGRAINE HEADACHE: OCCASIONAL	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CERVICAL DYSPLASIA	20[redacted]
DIVERTICULOSIS	20[redacted]
GASTROINTESTINAL: COLONOSCOPY	20[redacted]
GENITOURINARY: TOTAL ABDOMINAL HYSTERECTOMY WITH BILATERAL SALPINGO OOPHORECTOMY	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (BEFORE, P40Y 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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 78	78

Other Medications - Medications 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	50 UG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	2	ONGOING
NAPROXEN	440 MG	PRN	-167	78
PREDNISONE	10 MG	QD	-95	ONGOING
SENNA ALEXANDRINA	1 OTHER	OTHER	12	ONGOING
TRAMADOL	100 MG	QD	-8	78

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

Event Description	PERFORATED SIGMOID DIVERTICULITIS
Preferred term	憩室炎；大腸穿孔
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 77
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	112 (34 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	36 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，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 34.8（肥満と判断された），元喫煙者（1 箱／日を 40 年間，20[redacted] 年に禁煙）であっ

た。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び憩室症であった。ステロイド及び非ステロイド系抗炎症薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は大腸穿孔及び憩室炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 77 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は高度の下腹部痛を発現した。翌日，被験者は救急治療室を受診した。腹部及び骨盤部のコンピュータ断層撮影検査（造影剤あり）の結果，S 状結腸近位部及び中央部周囲の炎症性変化を伴う結腸憩室症が認められ，急性憩室炎と一致していた。S 状結腸近位部に隣接して複数の微小なガス像が認められ，微小穿孔が示唆された。その際，十分に形成された膿瘍又は瘻孔はみられなかった。脾臓に 1.2 cm 大の低吸収域病変が認められ，血管腫のような良性の病因が考えられたが，断定はできなかった。被験者が免疫不全状態であることから，膿瘍の可能性も考えられた。症状消失後に標的超音波検査の実施が推奨された。胸部 X 線検査の結果，肺野は明瞭であり，心影像，縦隔，肺門及び胸膜腔に問題は認められなかった。横隔膜下に遊離ガスはみられず，急性期ではなかった。被験者は穿孔性 S 状結腸憩室炎と診断され，投与 79 日目に転院した。外科的介入は行われなかった。治療薬として，シプロフロキサシン，メトロニダゾール及び pantoprazole が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は prednisone であった。憩室炎及び大腸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 78 日目）。投与 81 日目（最終投与後 3 日目），被験者は退院した。投与 112 日目（最終投与後 34 日目），憩室炎及び大腸穿孔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，憩室炎及び大腸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，憩室炎及び大腸穿孔の原因として，治験薬との関連に加え，本被験者（5[redacted] 歳）が憩室炎の典型的なリスク因子を 3 つ以上（憩室症，喫煙歴［40 年間］及び肥満［スクリーニング時の BMI が 34.8］）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
急性心筋梗塞	X			X
梗塞後狭心症	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD TO ABT-494 30 MG QD	7[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
EYE DISEASE/DISORDER: RIGHT EYE CATARACT	[redacted]20[redacted]
PERIPHERAL VASCULAR DISEASE-ARTERIAL: RIGHT INTERNAL CAROTID ARTERY STENOSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DIVERTICULOSIS	[redacted]20[redacted]
CARDIOVASCULAR: RIGHT CAROTID ENDARTERECTOMY	[redacted]20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: RIGHT EYE CATARACT SURGERY	[redacted]20[redacted]
GASTROINTESTINAL: SIGMOID POLYS EXCISION	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (ONGOING, P59Y 0.14 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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 342	342
ABT-494 30 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 343	/	

Other Medications - Medications 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
QUINAPRIL	2.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	1	ONGOING
PARACETAMOL	1 G	QID	-53	152
PREDNISONE	10 MG	QD	-14	112
ACETYLSALICYLIC ACID	300 MG	OTHER	113	113
ACETYLSALICYLIC ACID	100 MG	QD	114	ONGOING
ATORVASTATIN	40 MG	QD	113	ONGOING
FENTANYL	25 OTHER	OTHER	114	114
GLYCERYL TRINITRATE	1 OTHER	PRN	113	ONGOING
GLYCERYL TRINITRATE	200 OTHER	OTHER	114	114
HEPARIN	7000 OTHER	OTHER	114	114
HYDROCORTISONE	100 MG	OTHER	114	114
METOPROLOL	23.75 MG	QD	113	114
METOPROLOL	47.5 MG	QD	115	116
MIDAZOLAM	1 MG	OTHER	114	114
NICOTINE	21 MG	QD	114	ONGOING
PREDNISONE	7.5 MG	QD	113	152
TICAGRELOR	180 MG	OTHER	113	113
TICAGRELOR	90 MG	BID	114	494

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

Event Description	ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION
Preferred term	急性心筋梗塞
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 113
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	MULTIPLE RISK FACTORS FOR MI INCLUDING AGE, GENDER, EX-

	SMOKER AND RA
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	POST STEMI ANGINA
Preferred term	梗塞後狭心症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 116
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	120
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	RECENT STEMI
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，7[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。BMI は 27.2（過体重と判断された），喫煙者（0.14 箱／日を 59 年間）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），末梢血管障害，右内頚動脈狭窄，頚動脈内膜剥離術であり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は急性心筋梗塞及び梗塞後狭心症を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 113 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は運動後に胸痛を 2 回発現し，1 回目は 1 時間，2 回目は 2 時間継続した。被験者はかかりつけ医の診察を受け，glyceryl trinitrate 及び acetylsalicylic acid が投与された後，救急治療室に搬送されて入院した。救急治療室到着時，被験者は軽度の胸痛を訴えたが，glyceryl trinitrate の投与により消失した。心電図検査の結果，aVR 及び V1 誘導での T 波逆転を伴う V2～V5 誘導の ST 上昇が認められた。胸部 X 線検査の結果は正常であった。関連する臨床検査値を下表に示す。投与 114 日目，血管造影検査の結果，左冠動脈主幹部に問題はなく，左前下行枝の中間部の 80%，遠位部の 60%，回旋枝近位部の 50%に病変がみられ，右冠動脈に小血管が認められた。左前下行枝に 2.5 × 1.6 mm の薬物溶出ステン

トを留置し，奏功した。治療薬として，ニコチン，ヒドロコルチゾン，フェンタニル，チカグレロル，ヒドロコルチゾン，ヘパリン，glyceryl trinitrate，acetylsalicylic acid，メトプロロール，アトルバスタチン及びキナプリルが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は prednisone であった。投与 115 日目，被験者は退院し，急性心筋梗塞は未消失と判断された。投与 116 日目，被験者は安静時に突発性の重度の中央部胸痛を認め，救急治療室を受診した。放散痛，息切れ，悪心又は嘔吐は認められなかった。胸痛は，glyceryl trinitrate の投与により軽快した。胸部検査の結果，両側肺底部の捻髪音はわずかで，バイタルサインは安定しており，その他の全身検査で問題は認められず，被験者は再入院した。投与 119 日目，血管造影検査の結果，左冠動脈主幹部は正常で，左前下行枝に留置したステントに問題はなく，中間部血管の 70%の病変，及び回旋枝近位部の破裂性プラーク病変が認められた。回旋枝に対し経皮的冠インターベンションが行われ，奏功した。治療薬として，ヘパリン，ニトログリセリン，ヒドロコルチゾン，フェンタニル，イソソルビド及びメトプロロールが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は prednisone であった。投与 120 日目，梗塞後狭心症は消失したと判断され，被験者は退院した。投与 114～139 日目，急性心筋梗塞及び梗塞後狭心症のため治験薬の投与は中断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，急性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，基礎疾患の関節リウマチに加え，年齢（7[redacted] 歳），50 年超の喫煙歴，既存の末梢動脈閉塞性疾患（頚動脈内膜剥離術を要した）及びステロイドの慢性使用（prednisone 10 mg／日）を挙げた。

治験責任医師及び治験依頼者は，梗塞後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，慢性虚血性心疾患（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の急性心筋梗塞の発現後状態）による左回旋枝プラークの破裂を挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Troponin T (High Sensitivity) Reference Range: 0 < 14 ng/L
Day 113 (18:30)	374
Day 113 (20:30)	389
Day 113 (22:35)	402
Day 114	487
Day 116	377

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
消化不良		X		
変形性関節症	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD TO ABT-494 30 MG QD	4[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DEGENERATIVE DISC DISEASE: LUMBOISCHIALGIA	[redacted]20[redacted]
EMPHYSEMA/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
HYPERURIKEMIA	[redacted]20[redacted]
INCREASING OF CK CLINICALLY NONSIGNIFICANT	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: SURGERY HEEL FRACTURE	[redacted]20[redacted]
PULMONARY: PLEURECTOMIA RIGHT-VATS L.DX.	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
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)
ABT-494 30 MG QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 86	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
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
PRETERAX ARGININE	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SALBUTAMOL	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ALLOPURINOL	300 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DICLOFENAC	75 MG	BID	-63	85
FOLIC ACID	20 MG	EVERY WEEK	2	144
METHYLPREDNISOLONE	40 MG	OTHER	99	99

EVENT #1: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	DYSPEPSIA
Preferred term	消化不良
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 87 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	99 (13 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
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	YES
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	COXARTHROSIS GR.II-III.LEFT. OMARTHROSIS SIDE LEFT
Preferred term	変形性関節症；変形性関節症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 99 (13 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	5[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	DEGENERATIVE DISC 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，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 年間），飲酒者（2 杯未満／日）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び腰椎坐骨神経痛であった。被験者は消化不良及び変形性関節症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 87 日目（最終投与後 1 日目），被験者は消化不良を発現した。診断検査及び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 86 日目）。投与 99 日目（最終投与後 13 日目），本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，消化不良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 99 日目（最終投与後 13 日目），被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）はグレード 2～3 の左股関節症及び左肩関節症と判断される変形性関節症を発現した。大関節の疼痛悪化及び左股関節の疼痛があり，被験者は整形外科医を受診後にステロイドの関節内注射を受けた。投与 125 日目（最終投与後 39 日目），被験者は左股関節に強い痛みを認めた。翌日，左股関節及び大腿の強い痛みのため被験者は入院した。歩行は不可能であった。投与 127 日目（最終投与後 41 日目），赤血球沈降速度は 30 mm/h（基準範囲：3～12 mm/h）であった。左股関節の X 線検査の結果，グレード 2～3 の変形性股関節症が認められた。整形外科医の診察で左股関節の変形性関節症に進行はみられず，腰椎坐骨神経痛の可能性が考えられた。治療薬として，nimesulide，paracetamol，メチルプレドニゾロン，コンドロイチン，dexketoprofen，ガバペンチン，サリチル酸，スルピリン，trimecaine，トラマドール及び塩化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ジクロフェナクであった。投与 132 日目（最終投与後 46 日目），被験者は退院し，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，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，原疾患である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
子宮上皮内癌	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD TO ABT-494 15 MG QD	3[redacted]	FEMALE	WHITE

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ELECTIVE ABORTION BY PILL ON [redacted]-[redacted]-20[redacted]	[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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 341	341
ABT-494 15 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 342	/	

Other Medications - Medications 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
PREDNISONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	2	ONGOING
NIMESULIDE	100 MG	PRN	-105	ONGOING
NUVARING	0,120 MG/0,015 MG MG	QD	-21	191

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

Event Description	CARCINOMA IN SITU COLLI UTERI NON IN SANO
Preferred term	子宮上皮内癌
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 154
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	172
Duration of AE	19 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	CERVICAL DYSPLASIA
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，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，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は子宮上皮内癌を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 125 日目，被験者（発現時の年齢 3[redacted] 歳）は，子宮頚部生検で軽度の子宮頚部上皮異形成と診断された。投与 141 日目，子宮頚部円錐切除術により検体が採取され，投与 154 日目，組織学的検査の結果，上皮内異形成／上皮内癌が認められた。投与 168 日目，被験者は入院し，投与 169 日目に両側卵管切除術及び膣式子宮摘出術を受けた。治療薬として，nadroparin，paracetamol，モルヒネ及びメトクロプラミドが投与された。投与 172 日目，本事象は消失したと判断され，被験者は退院した。投与 169～190 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，子宮上皮内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，慢性の子宮頚部上皮異形成を挙げた。

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	X	X
腎不全	X	X		X
呼吸不全	X	X		
敗血症	X	X	X	X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD TO ABT-494 30 MG QD	6[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ANGINA	[redacted]20[redacted]
CARDIAC ARRHYTHMIA: ATRIAL FIBRILLATION AND ATRIAL FLUTTER	[redacted]20[redacted]
DIABETES MELLITUS	20[redacted]
EMPHYSEMA/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	[redacted]20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: MIXED HYPERLIPIDEMIA	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
PEPTIC ULCER DISEASE: GASTRIC ULCER	[redacted]20[redacted]
PEPTIC ULCER DISEASE: GASTRIC ULCER SURGICAL TREATMENT	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
SLEEP APNEA	[redacted]20[redacted]
VALVULAR HEART DISEASE: AORTIC VALVE STENOSIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
GASTRITIS	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (ONGOING, P40Y 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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 16	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
METFORMIN	850 MG	BID	Y: 20[redacted]	1
METOPROLOL	50 MG	QD	Y: 20[redacted]	1
TELMISARTAN	80 MG	QD	Y: 20[redacted]	1
ULTIBRO	1 DOSE OTHER	QD	Y: 20[redacted]	1
EUCREAS	850MG+50MG MG	BID	Y: 20[redacted]	1
ROSUVASTATIN	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	1
AUGMENTIN	1.2 G	TID	15	16
CLARITHROMYCIN	500 MG	BID	15	16
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	2	16
FUROSEMIDE	20 MG	QD	15	15
NAPROXEN	550 MG	BID	-37	1
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	-93	16
PREDNISOLONE	10 MG	QD	-37	16
RIVAROXABAN	20 MG	QD	-70	1

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

Event Description	PNEUMONIA
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 12
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	16
Duration of AE	5 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	UNKNOWN

Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	RENAL INSUFFICIENCY
Preferred term	腎不全
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 15
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	16
Duration of AE	2 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	SEPSIS
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION, LIFE THREATENING

EVENT #3: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	RESPIRATORY INSUFFICIENCY
Preferred term	呼吸不全
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 15
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	16
Duration of AE	2 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	SEPSIS
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION, LIFE THREATENING

EVENT #4: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, DEATH, EVENT OF INTEREST*

Event Description	SEPSIS
Preferred term	敗血症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 15
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	16
Duration of AE	2 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	PNEUMONIA
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳の白人男性であり，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 40 年間）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），慢性閉塞性肺疾患，睡眠時無呼吸症候群及び糖尿病であった。ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は肺炎，敗血症，腎不全及び呼吸不全を発現し，死亡した。

Clinical Course of Events 1, 2, 3, and 4:

投与 12 日目，被験者は具合が悪く，呼吸困難，低酸素症，熱感，喀痰を伴う咳嗽，飲食未摂取，ストレス抵抗性の低下，胸痛，排尿増加を伴う尿排出量の減少，膝及び腕の擦過傷を伴う転倒を訴えた。投与 15 日目，被験者は脱水，排尿困難，息切れ，悪心及び嘔吐を呈する右肺の肺炎誘発性の敗血症，呼吸不全及び腎機能不全により入院した。関連する臨床検査値を下表に示す。胸部 X 線検査の結果，右肺の炎症が認められ，被験者は臨床的に悪化したため，血管作動薬による血行動態補助療法，人工呼吸器の気管内挿管及び維持透析が必要になり集中治療室に移された。気管支鏡検査の結果，化膿性炎症が認められた。血液培養検査の結果，クレブシエラ肺炎桿菌陽性であった。喀痰培養検査の結果，クレブシエラ肺炎桿菌及び黄色ブドウ球菌陽性であった。治療薬として，オーグメンチン配合錠，クラリスロマイシン，フロセミド，ブドウ糖，ナトリウム，マグネシウム，カルシウム，チアミン，エノキサパリン，ドブタミン，ミルリノン，ノルアドレナリン，バソプレシン，フェンタニル，インスリン，アセチルシステ

イン，ビタミン B1，タゾバクタム／ピペラシリン，ブデソニド，イプラトロピウム，電解質溶液及び塩化ナトリウムが投与された。関連する併用関節リウマチ薬はプレドニゾロンであった。集中治療にもかかわらず，敗血症性ショック，深刻なアシドーシス，白血球減少症の増悪，血小板減少症及び炎症性マーカーの増加の症状がみられ，被験者の状態は悪化した。肺炎，敗血症，呼吸不全及び腎不全のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 16 日目）。投与 16 日目，これらの事象のため被験者は死亡した。剖検は行われなかった。死亡診断書に記載された主な死因は敗血症性ショックであった。

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（1 箱／日の喫煙）の合併，ステロイドの常用による免疫抑制状態及び糖尿病が肺炎のリスク増加に関連している可能性を挙げ，治験薬が投与された期間が 11 日間のみであることから時間的な関連性は考えにくいと判断した。

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，敗血症は肺炎の合併症である可能性を挙げた。

治験責任医師及び治験依頼者は，腎不全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，腎不全は敗血症の合併症である可能性を挙げた。

治験責任医師及び治験依頼者は，呼吸不全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，呼吸不全は肺炎及び敗血症の合併症である可能性を挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Hemoglobin Reference Range: 130 - 180 g/L	Platelet Count Reference Range: 150 - 400 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4 - 10 10^9/L
Day 1	139 Reference Range: 125 - 170 g/L	212 Reference Range: 130 - 394 GI/L	8.12 Reference Range: 3.80 - 10.70 GI/L
Day 15	137 (02:35) 135 (04:15) 121 (10:47)	97 (02:35) 108 (04:15) 128 (10:47)	1.71 (02:35) 2.60 (04:15) 1.26 (10:47)
Day 16	103	12	0.39

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	Prothrombin Time/International Normalized Ratio Reference Range: RATIO
Day 1	1.10	6.35	Not reported
Day 15	Not reported	Not reported	1.34 (02:35)
Day 16	Not reported	Not reported	Not reported

Treatment Day	Partial Thromboplastin Time Reference Range: 0.9 - 1.17 RATIO	Troponin Reference Range: 0 - 14 ng/mL	C-Reactive Protein Reference Range: 0 < 5 UG/L
Day 1	Not reported	Not reported	Not reported
Day 15	43.1 (02:35)	61 (02:35)	255.56 (02:35)
Day 16	Not reported	Not reported	468.89

Treatment Day	Creatinine Reference Range: 59 - 104 umol/L	Urea Reference Range: 2.76 - 8.07 mmol/L	Glomerular Filtration Rate Reference Range: ≥ 90
Day 1	69 Reference Range: 40 - 119 umol/L	4.8 Reference Range: 1.4 - 8.6 mmol/L	Not reported
Day 15	201 (02:35)	10.5 (02:35)	24 (12:00)
Day 16	205	9.9	Not reported

Treatment Day	Sodium Reference Range: 130 - 136 mmol/L	Potassium Reference Range: 3.4 - 4.8 mmol/L	Procalcitonin Reference Range: 0 < 5 UG/L
Day 1	137 Reference Range: 135 - 145 mmol/L	4.5 Reference Range: 3.4 - 5.4mmol/L	Not reported
Day 15	130 (02:35) 141 (12:00)	4.7 (02:35) 4.9 (12:00)	321.24 (12:00)
Day 16	135	6.7	672.77

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
肺感染	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD 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
EYE/EAR/NOSE/THROAT: NASAL SPETUM OPERATION DUE TO CHRONIC COMMON COLD	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P4Y 0 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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	/	

Other Medications - Medications 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	10 MG	EVERY WEEK	8	ONGOING

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

Event Description	PULMONARY INFECTION
Preferred term	肺感染
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 23
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	51
Duration of AE	29 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 15 mg 群にランダム化された。喫煙者（5 本／月を 4 年間）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び慢性感冒であった。被験者は肺感染を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 23 日目，被験者は労作時呼吸困難，湿性咳嗽及び粘膜分泌を発現した。投与 33～34 日目，被験者は気管支鏡検査による診断のため入院し，同検査で肺感染が認められた。白血球数は 12.3×10^9/L（基準範囲：3.8～11.0×10^9/L），C-反応性蛋白は 60 mg/L（基準範囲：0～5 mg/L）であった。治療薬としてアモキシシリン及びプレドニゾロンが投与された。投与 29～38 日目及び投与 40～51 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 51 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 × 10^3 u/L	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3 u/L
Day 1	1.79	9.32
Day 15	1.92	10.67
Day 29	2.43	11.40
Day 57	3.10	7.33

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
腹水	X			X
卵巣嚢胞破裂	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD TO ABT-494 30 MG QD	4[redacted]	FEMALE	WHITE

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
THROMBOSIS RIGHT LOWER LEG	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: ARTHROSCOPY LEFT KNEE	[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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	/	

Other Medications - Medications 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	10 MG	EVERY WEEK	2	ONGOING

PREDNISOLONE	5 MG	QD	-104	ONGOING
RIVAROXABAN	20 MG	QD	-110	83

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	RUPTURE OVARIAN CYST RIGHT WITH ASCITES
Preferred term	腹水; 卵巣嚢胞破裂
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 81
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	86
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	OVARIAN CYST
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，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。ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。既知のリスク因子はなかった。被験者は腹水を伴う卵巣嚢胞破裂を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 81 日目，被験者は呼吸困難及び下腹部の痙攣痛を発現し，入院した。身体検査，超音波検査及び腹部のコンピュータ断層撮影検査で腹水を伴う右卵巣嚢胞破裂が認められた。投与 85 日目のヘモグロビンは 10.0 g/dL（基準範囲：11.5～15.7 g/dL）であった。治療薬としてセフロキシムが投与された。併用薬はプレドニゾロン及びリバーロキサバンであった。投与 86 日目，卵巣嚢胞破裂及び腹水は消失したと判断され，被験者は退院した。投与 81～88 日目，卵巣嚢胞破裂及び腹水のため治験薬の投与は中断され，卵巣嚢胞破裂及び腹水の再発は報告されなかった。治験責任医師及び治験依頼者は，卵巣嚢胞破裂及び腹水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，卵巣嚢胞破裂は出産可能年齢の女性によくみられること，腹水は卵巣嚢胞破裂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
肝静脈血栓症	X	X	X	
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	X	X	X	X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD TO ABT-494 15 MG QD	6[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
MELANOMA MALIGNUM	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 15 MG QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 111	111

Other Medications - Medications 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
MELOXICAM	15 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

HYZAAR	50/12,5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALCIUM	200 MG	QD	-140	ONGOING
COLECALCIFEROL	30000 IU	OTHER	-140	ONGOING
FOLIC ACID	3 MG	OTHER	1	ONGOING

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

Event Description	THROMBOSIS OF VENA HEPATICA
Preferred term	肝静脈血栓症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 110
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	142 (31 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	33 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	DISSEMINATED MELANOMA MALIGNUM
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, DEATH, EVENT OF INTEREST*

Event Description	DISSEMINATED MELANOMA MALIGNUM
Preferred term	遠隔転移を伴う悪性黒色腫
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 110
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	142 (31 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	33 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	UNKNOWN
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES

SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人男性であり，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，高血圧及び悪性黒色腫（19[redacted] 年）であった。疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は肝静脈血栓症及び遠隔転移を伴う悪性黒色腫を発現し，死亡した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 110 日目，被験者は疲労，発熱，腹痛，悪心，腹部膨満，黄疸，肝酵素増加を発現し，全身状態が急速に悪化した。投与 124 日目，腹部コンピュータ断層撮影検査で肝腫大が認められ，左葉は不均一であり，左肝静脈及び肝内静脈枝の血栓，脾結節，遊離腹水及び肺内結節が認められた。投与 133 日目，被験者は入院した。陽電子放出断層撮影検査で両肺及び肝臓の所見を伴う複数の横隔上リンパ節転移過程のほかに，腹部リンパ節，脾臓，膵臓，左副腎及び骨にも転移過程が認められた。関連する臨床検査値を下表に示す。投与 135 日目，癌抗原 125（CA 125）は 510 U/mL（基準範囲：35 U/mL 未満）であった。治療薬の報告はなかった。肝静脈血栓症及び遠隔転移を伴う悪性黒色腫のため，治験薬の投与が中止された（最終投与日は投与 111 日目）。入院中，被験者は支持療法（詳細不明）を受け，投与 142 日（最終投与後 31 日目）に死亡した。解剖の結果，死因は肺，心臓，肝臓及びリンパ節への播種性転移を伴う悪性黒色腫であると判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，肝静脈血栓症及び遠隔転移を伴う悪性黒色腫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，肝静脈血栓症について，他の病因として，悪性黒色腫の播種性転移に関連している可能性が高いことを挙げた。悪性黒色腫について，他の病因として，診断時までに治験薬が投与された期間は約 4 ヵ月間であることから時間的な関連性は考えにくく，左上腕黒色腫切除歴（19[redacted] 年）を含むリスク因子を有していたことを挙げた。

投与 601 日目（中間データベース固定後），治験責任医師は事象名の肝静脈血栓症を肝静脈の腫瘍浸潤に修正した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Alanine aminotransferase Reference Range: 6 - 43 U/L	Aspartate aminotransferase Reference Range: 11 - 36 U/L	Total Bilirubin Reference Range: 3 - 21 umol/L	Gamma-glutamyl transpeptidase	Alkaline phosphatase (reference range: 35 - 125 U/L)
Day 1	12	15	11	Not Reported	77
Day 83	29	24	10	Not Reported	10
Day 110	160	102	13	Not Reported	84
Day 114	241	152	23	Not Reported	110
Day 126	317 (Reference Range: 5 - 50 U/L)	280 (Reference Range: 5 - 40 U/L)	41.1 (Reference Range: 2 - 26 umol/L)	619 (Reference Range: 0 - 50 U/L)	1545 (Reference Range: 98 - 279 U/L)
Day 134	532 (Reference Range: 8 - 55 U/L)	904 (Reference Range: 5 - 40 U/L)	148.2 (Reference Range: 1.5 - 17 umol/L)	645 (Reference Range: 6 - 60 U/L)	4773 (Reference Range: 95 - 364 U/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
気管支炎		X		
扁平上皮癌	X			X

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

Medical History*	Onset Date
CHOLELITHIASIS	[redacted]20[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: LIDOCAIN	20[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: PENICILLIN	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ANTRUM GASTRITIS	[redacted]20[redacted]
APPENDICITIS	19[redacted]
BACKER CYST ON THE RIGHT SIDE	[redacted]20[redacted]
CHONDROPATHY	[redacted]20[redacted]
CHRONIC BRONCHITIS	20[redacted]
DIFFUSE ANXIETY [ASYMPTOMATIC]	[redacted]20[redacted]
DUODENTITIS	[redacted]20[redacted]
GALLBLADDER POLYP	[redacted]20[redacted]
INSOMNIA	[redacted]20[redacted]
KNEE ARTHROSIS	[redacted]20[redacted]
MENOPAUSE	[redacted]20[redacted]
PANIC SYNDROME [ASYMPTOMATIC]	[redacted]20[redacted]
POLYP RECTI	[redacted]20[redacted]
SCOLIOSIS	[redacted]20[redacted]
STENOSIS DUODENI	[redacted]20[redacted]
ULCUS DUODENI [ASYMPTOMATIC]	[redacted]20[redacted]
GASTROINTESTINAL: APPENDICITIS DUE TO APPENDECTOMY	19[redacted]

GASTROINTESTINAL: POLYP RECTI DUE TO POLYPECTOMY [redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P40Y 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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 67	67

Other Medications - Medications 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
LANSOPRAZOLE	30 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
NIMESULIDE	30 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALCIUM GLUCONATE	500 MG	QD	91	91
FENTANYL	50 UG	QD	91	91
FOLIC ACID	6 MG	EVERY WEEK	5	ONGOING
ISOLYTE	750 ML	QD	91	91
METHYLPREDNISOLONE	80 MG	QD	91	91
METHYLPREDNISOLONE	125 MG	QD	91	91
MIVACURIUM	8 MG	QD	91	91
PROPOFOL	460 MG	QD	91	91

EVENT #1: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	WORSENING OF BRONCHITIS
Preferred term	気管支炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 35
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	YES
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	SQUAMOUS CELL CARCINOMA
Preferred term	扁平上皮癌
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 91 (24 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
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	SMOKING FOR 40 YEARS A POSSIBLE RISK FACTOR.
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 40 年間）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び慢性気管支炎であった。被験者は気管支炎及び扁平上皮癌を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 35 日目，被験者は感冒の併発があり，気管支炎の悪化が認められた。症状や治療薬の報告はなかった。関連する併用薬はレボフロキサシンであった。本事象のため治験薬の投与が中止された（最終投与日は投与 67 日目）。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，気管支炎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 81 日目（最終投与後 14 日目），胸部コンピュータ断層撮影検査で左肺上葉に無気肺が認められた。投与 91 日目（最終投与後 24 日目），咳嗽の悪化が認められ，気管支鏡検査のため入院した。気管支鏡検査で扁平上皮癌が認められ，組織学的所見は扁平細胞癌陽性であった。投与 92 日目（最終投与後 25 日目），被験者は退院した。投与 108 日目（最終投与後 41 日目），陽電子放出断層撮影検査で左肺の中心区画に軟部組織の悪性腫瘍が認められた。投与 135 日目（最終投与後 69 日目），根治的肺切除術が行われた。治療薬としてカルボプラチン及びゲムシタビンが投与された。最終診察時点で本事象は未消失と判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，扁平上皮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，診断時までに治験薬が投与された期間は 3 ヵ月間のみであることから時間的な関連性は考えにくく，喫煙歴（1 箱／日を 40 年間）を含むリスク因子を有していたことを挙げた。

投与 343 日目（中間データベース固定後），治験責任医師は事象名の扁平上皮癌を肺扁平上皮癌に修正した。

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
食中毒	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD TO ABT-494 30 MG QD	4[redacted]	FEMALE	ASIAN

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
HOT FLUSHES	[redacted]20[redacted]
LATENT TB	[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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	/	

Other Medications - Medications 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
CIPROFLOXACIN	500 MG	BID	50	54
FOLIC ACID	5 MG	QD	1	ONGOING

ISONIAZID	300 MG	QD	-17	75
METHYLPREDNISOLONE	6 MG	QD	-86	ONGOING
NIMESULIDE	100 MG	PRN	-89	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	BID	50	53
SOLUTIONS AFFECTING THE ELECTROLYTE BALANCE	2 L	QD	50	54
SPIRONOLACTONE	2 OTHER	QD	50	50
STOMATOLOGICAL PREPARATIONS	1 OTHER	BID	50	51
TRISOL	400 ML	QD	50	53
VITAMINS, OTHER COMBINATIONS	1 ML	BID	5	66

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	FOOD POISONING
Preferred term	食中毒
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 50
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	54
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	CONTAMINATION OF FOOD
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。関連する病歴はなかった。被験者は食中毒を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 50 日目，被験者は新鮮でない食品を摂取した後に下痢，嘔吐，腹痛及び浮動性めまいを発現し，同日に食中毒のため入院した。投与 50 日目，被験者の体温は 38°C であった。赤血球沈降速度は 28 mm/h（基準範囲：5～15 mm/h）に上昇した。便検査及び便培養検査の結果は正常であった。ワッセルマン反応は陰性であった。治療薬として補正用電解質液，シプロフロキサシン，オメプラゾール，口腔用含嗽剤，塩化ナトリウム，マグネシウム，Trisol 及びスピロノラ

クトンが投与された。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 54 日目，食中毒は消失したと判断され，被験者は退院した。

治験責任医師及び治験依頼者は，食中毒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，汚染した食品の摂取を挙げた。

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
卵巣癌	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO MTX	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
CHOLELITHIASIS: CHOLECYSTECTOMY	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
OBESITY: BARIATRIC SURGERY	[redacted]20[redacted]
PERIPHERAL NERVE DISORDER: HERNIATED-DISK--L5LSURGERY	20[redacted]
PERIPHERAL NERVE DISORDER: HERNIATED-DISK-L5-S1SURGERY	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
MUSCULOSKELETAL: MENISCUS TEAR SURGERY OF LEFT KNEE	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: MENISCUS TEAR SURGERY OF RIGHT KNEE	[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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 80	80

Other Medications - Medications 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
INDAPAMIDE	1.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	6 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METOPROLOL	50 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

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

Event Description	MALIGNANT NEOPLASM OF OVARY 1AST.PT1NXMX 1AST.PT1NXMX CAT.CL.2
Preferred term	卵巣癌
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 56
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	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	PELVIC ULTRASOUND FOUND THE LEFT OVARY CYST.ADNEXECTOMY BILATERAL-OVARIAN MALIGNANT TUMOURS -(MUCINOUS CYSTADENOCARCINOMA)ADMITED ON11 [redacted]20[redacted] DISCHARGED ON [redacted] 20[redacted]
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）の白人女性であり，メトトレキサート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。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。癌の家族歴があった（被験者の母親は 23 年前に乳癌と診断され［存命］，父親は膵癌で死亡した）。被験者は卵巣癌を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 56 日目，被験者は腹痛を発現した。骨盤の超音波検査で左卵巣嚢胞が認められた。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 80 日目）。投与 89 日目（最終投与後 9 日目），手術のため被験者は入院した。投与 90 日目（最終投与後 10 日目），開腹による子宮摘出術及び子宮付属器摘出術が行われ，両卵巣の乳頭状漿液性嚢胞腺癌であり，病理学的病期分類は T1c N0 M0 G2 であった。治療薬の報告はなかった。投与 94 日目（最終投与後 14 日目），被験者は退院し，最終診察時点で卵巣癌は未消失と判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，卵巣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，治験薬が投与された期間は 3 ヵ月間のみであり，両卵巣の嚢胞腺癌が生じるには期間が短いことから，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
尿路感染	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD TO ABT-494 30 MG QD	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DEPRESSION: DEPRESSION	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: PRESBYOPIA	20[redacted]
HYPERTENSION: SYSTEMIC ARTERIAL HYPERTENSION	20[redacted]
PERIPHERAL VASCULAR DISEASE-VENOUS: PERIPHERAL VENOUS INSUFFICIENCY	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DENTAL CARIES OF ALL PARTS	[redacted]20[redacted]
ONYCHOMYCOSIS	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P32Y 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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	/	

Other Medications - Medications 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
TELMISARTAN	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DEFLAZACORT	6 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	OTHER	1	ONGOING
FUNGOTERBINE NEO	1 OTHER	QD	-87	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] / 3
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	13
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	URINARY TRACT 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。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は尿路感染を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 3 日目，被験者は発熱，頭痛，悪心，からだのゆれ，悪寒及び全身の疲労を発現した。投与 4～6 日目，被験者は尿路感染のため入院した。治療薬として，レボフロキサシン及びイミペネムが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は deflazacort であった。投与 5～11 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 13 日目，尿路感染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「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，治験薬が投与された回数は多くても 3 回であることから，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 Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3/uL	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.91 - 4.28 × 10^3/uL
Day 1	3.00	0.73
Day 17	2.24	0.75
Day 29	1.85	1.03

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
胃潰瘍	X			
腹膜炎	X		X	X
歯膿瘍		X		

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

Medical History*	Onset Date
EYE DISEASE/DISORDER: MYOPIA	19[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: PRESBYOPIA	20[redacted]
GASTROINTESTINAL BLEED: GASTRITIS	20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	19[redacted]
OSTEOPOROSIS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
FRACTURE OF THREE VERTEBRAL BODIES IN DORSOLUMBAR COLUMN	20[redacted]
HERPES SIMPLEX	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (ONGOING, P48Y 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)
ABT-494 30 MG QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	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
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
LEKOVIT CA	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	72
DOLO-NEUROBION	1 OTHER	BID	Y: 20[redacted]	72
RANITIDINE	150 MG	QD	Y: 20[redacted]	73
NOVOTHYRAL	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	73
ALENDRONIC ACID	70 MG	OTHER	-20	72
AZITHROMYCIN	500 MG	QD	68	70
CLINDAMYCIN	300 MG	QID	65	67
FOLIC ACID	5 MG	OTHER	2	72
FUSIDIC ACID	0.2 G	BID	57	73
JORIX	1 OTHER	BID	-65	61
PRITORPLUS	1 OTHER	BID	-46	73

EVENT #1: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	INFECTIOUS PERIODONTAL ABSCESS
Preferred term	歯膿瘍
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 64
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	88 (17 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	25 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	YES
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	GASTRIC ULCER
Preferred term	胃潰瘍
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 73 (2 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	88 (17 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	16 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	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #3: SERIOUS ADVERSE EVENT, DEATH, EVENT OF INTEREST*

Event Description	PERITONITIS
Preferred term	腹膜炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 73 (2 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	88 (17 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	16 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	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，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（0.25 箱／日を 48 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），胃腸出血を伴う胃炎，高血圧，甲状腺機能低下症及び骨粗鬆症であった。被験者は歯膿瘍，胃潰瘍及び腹膜炎を発現し，死亡した。

Clinical Course of Events 1, 2 and 3:

投与 64 日目，被験者は歯膿瘍を発現し，治療薬としてクリンダマイシン及びアジスロマイシンが投与された。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 71 日目）。投与 73 日目（最終投与後 2 日目），被験者は介護者に腹痛を訴え入院した。被験者は胃潰瘍及び腹膜炎と診断された。臨床検査及び診断検査の結果は報告されなかった。被験者は外科手術（詳細不明）を受けた。治療薬の報告はなかった。併用薬はラニチジン，ジクロフェナク及びアレンドロンであった。投与 88 日目（最終投与後 17 日目），被験者は死亡した。被験者の親族に調査できなかったため，剖検実施の有無は報告されなかった。死亡診断書は入手できなかった。報告された死因は腹膜炎であった。詳細情報を要請したが，入手できなかった。

治験責任医師は，歯膿瘍，胃潰瘍及び腹膜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，胃潰瘍及び腹膜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，胃潰瘍の他の病因として，被験者が本試験組入れ前に胃腸出血を伴う胃炎（20[redacted] 年）の病歴を有していたことを挙げた。治験依頼者は，腹膜炎の他の病因として，胃潰瘍及び腹痛のリスクを増加させることが知られている薬剤（アレンドロン及びアジスロマイシン）の使用に加え，過去に出血性胃潰瘍の病歴を有していた被験者（6[redacted] 歳）が胃潰瘍を発現したことを挙げた。

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
糖尿病性ケトアシドーシス	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD TO ABT-494 15 MG QD	3[redacted]	FEMALE	WHITE

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DIABETES MELLITUS TYPE 1	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]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 15 MG QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 334	334
ABT-494 15 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 335	/	

Other Medications - Medications 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

INSULIN ASPART	3-5 IU	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
CELECOXIB	200 MG	BID	-94	ONGOING
FOLIC ACID	15 MG	EVERY WEEK	1	ONGOING
INSULIN	15/9 OTHER	OTHER	29	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	DIABETIC KETOACIDOSIS
Preferred term	糖尿病性ケトアシドーシス
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 150
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	154
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	DKA WAS PROBABLY CAUSED BY GASTROENTERITIS IN THIS DIABETIC PATIENT. THE ENTIRE PATIENT'S FAMILY EXPERIENCED THE SAME GASTROINTESTINAL SYMPTOMS AT THE SAME TIME
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，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び 1 型糖尿病（インスリンポンプ療法及びインスリンアスパルトで治療中）であった。被験者は糖尿病性ケトアシドーシスを発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 150 日目，被験者（発現時の年齢 3[redacted] 歳）は発熱及び悪心を発現した。投与 151 日目，高血糖，呼吸困難，発熱（38.1°C），悪心及び嘔吐が認められ，被験者は入院した。被験者は胃腸炎の経過中に糖尿病性ケトアシドーシスと診断された。胸部 X 線検査の結果は正常であった。心電図検査で，「normogram」，洞調律，心拍数 120 拍/分，並びに V4 及び V5 誘導での T 波上昇が認められた。血糖値は 701 mg/dL（基準範囲：60～99 mg/dL），尿中アセトンは陽性，尿中ケトン体は陰性であった。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として電解質輸液，amoxicillin/clavulanic acid，シプロフロキサシン及び insulin porcine が投与された。投与 151～153

日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 154 日目，糖尿病性ケトアシドーシスは消失したと判断され，被験者は退院した。

治験責任医師及び治験依頼者は，糖尿病性ケトアシドーシス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，「家族全員」の胃腸病原体への曝露を挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Blood Glucose Reference Range: 60 - 99 mg/dL	Urine Ketones Reference Range: Negative (Presence)	Urine Glucose Reference Range: Negative (Presence)	Urine Acetone Reference Range: Negative (Presence)
Day 151	701	Not Reported	Not Reported	Not Reported
Day 152	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Positive
Day 154	Not Reported	Negative	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
橈骨骨折	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD TO ABT-494 30 MG QD	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DEGENERATIVE DISC DISEASE: DEGENERATIVE DISEASE OF THE SPINE	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS	[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 (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (ONGOING, P20Y 0.4 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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 284	284

Other Medications - Medications 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

BISOPROLOL	2.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DICLOFENAC	50 MG	QD	-98	285
ULTRACET	75/650 MG	QD	-98	285
CLINDAMYCIN	300 MG	OTHER	132	137
FOLIC ACID	15 MG	EVERY WEEK	1	282
PARACETAMOL	500 MG	TID	149	151

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	FRACTURE OF RADIUS LEFT HAND
Preferred term	橈骨骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 149
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	191
Duration of AE	43 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 PATIENT FELL OVER
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，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。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び変形性関節症であった。非ステロイド系抗炎症薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は橈骨骨折を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 149 日目，被験者は転倒し救急治療室を受診した。X 線検査で左橈骨骨折が認められ，ギプスで固定された。治療薬として paracetamol が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬はトラマドール及びジクロフェナクであった。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 191 日目，橈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，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，他の病因として，転倒に伴う外傷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
低酸素性虚血性脳症	X	X	X	X
心筋梗塞	X	X	X	X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD TO ABT-494 15 MG QD	6[redacted]	MALE	WHITE

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
MUSCULOSKELETAL: SURGERY TO LEFT KNEE MENISCUS	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (ONGOING, P30Y 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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 28	28

Other Medications - Medications 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	10 MG	EVERY WEEK	7	29
NAPROXEN	500 MG	BID	-111	29

OMEPRAZOLE	20 MG	QD	-111	29
PREDNISOLONE	5 MG	QD	-111	29

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

Event Description	ACUTE ANOXIC ENCEPHALOPATHY
Preferred term	低酸素性虚血性脳症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 29 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	112 (84 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	84 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, PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, DEATH, EVENT OF INTEREST*

Event Description	MIOCARDIAL INFARCTION
Preferred term	心筋梗塞
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 29 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	112 (84 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	84 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, LIFE

THREATENING, DEATH OF SUBJECT

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人男性であり，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。病歴は関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。非ステロイド系抗炎症薬及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は心筋梗塞及び低酸素性虚血性脳症を発現し，死亡した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 29 日目（最終投与後 1 日目），被験者は蘇生処置を必要とする心停止（停止時間不明）を伴う心筋梗塞を発現後，低酸素性虚血性脳症を発現し，入院した。治験薬の最終投与日は投与 28 日目であった。被験者は低体温療法及び深鎮静で管理された。心カテーテル検査では，左冠動脈は主幹部に狭窄なし，左前下行枝に壁不整を認めるが閉塞性疾患なし，左回旋枝の第 1 鈍縁枝（OM1）分岐後に血栓あり，thrombolysis in myocardial infarction（以下「TIMI」）分類は 1 であり，右冠動脈は壁不整を認めるが有意狭窄なしであった。abciximab のボーラス投与後に，回旋枝の吸引による血栓除去及び 3.0/20 mm のステント留置による血管形成が行われ，最終的な血管造影所見は良好であった（TIMI 分類は 3 で，側副血行路は消失せず，施術直後の合併症発現なし）。被験者は，冠動脈血栓症による心停止後に低酸素性虚血性脳症を発現した。治療薬の報告はなかった。関連する併用関節リウマチ治療薬はナプロキセン及びプレドニゾロンであった。投与 112 日目（最終投与後 84 日目），被験者は死亡した。剖検は行われず，死亡診断書は入手できなかった。死因は不明と報告された。詳細情報を要求したが，入手できなかった。

治験責任医師は，死亡に至った心筋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，心筋梗塞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，喫煙歴（1 箱／日を 30 年間）に関連している可能性が高い点及び治験薬が投与された期間は 4 週間のみであることから，治験薬との時間的な関連性は考えにくい点を挙げた。

治験責任医師は，死亡に至った低酸素性虚血性脳症は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，低酸素性虚血性脳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，心筋梗塞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
喘息	X			
肺炎	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD TO ABT-494 30 MG QD	4[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: IRON DEFICIENCY ANAEMIA	[redacted]20[redacted]
ASTHMA: ASTHMA	[redacted]20[redacted]
DIABETES MELLITUS: TYPE 2 DIABETES	20[redacted]
HYPOTHYROIDISM: HYPOTHYROIDISM	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ALLERGIC RHINITIS	20[redacted]
CHRONIC SINUSITIS	[redacted]20[redacted]
HELICOBACTER PYLORI GASTRITIS	[redacted]20[redacted]
HYPERCHOLESTEROLAEMIA	20[redacted]
LOW VIT D LEVELS	[redacted]20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: SINOPLASTY	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: BILATERAL TUBULE LIGATION	20[redacted]
GENITOURINARY: UTERINE POLYPECTOMY	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: LUMPECTOMY LEFT BREAST FOR BENIGN LUMP	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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	/	

Other Medications - Medications 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
ATORVASTATIN	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METFORMIN	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
FLUTICASONE	1 OTHER	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
SERETIDE	1 OTHER	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
FISH OIL	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MULTIVITAMIN	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MACROCYSTIS PYRIFERA	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
YEAST	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ALPRAZOLAM	0.5 MG	QD	68	70
AMINOPHYLLINE	125 MG	TID	68	69
AUGMENTIN	250 MG	BID	62	66
BROMHEXINE	10 ML	QD	68	71
ENOXAPARIN	40 MG	QD	68	72
ERGOCALCIFEROL	50000 OTHER	OTHER	-40	56
ERGOCALCIFEROL	50000 OTHER	EVERY WEEK	57	ONGOING
ERTAPENEM	1 G	QD	68	72
ESOMEPRAZOLE	40 MG	QD	68	69
FLUCONAZOLE	200 MG	QD	68	71
FOLIC ACID	5 MG	QD	1	ONGOING
FUROSEMIDE	20 MG	TID	68	69
IPRATROPIUM	0.5 MG	TID	68	71
IRON IN OTHER COMBINATIONS	1 OTHER	BID	-40	ONGOING
LACTOBACILLUS REUTERI	1 OTHER	BID	68	72
LEVOTHYROXINE	0.1 MG	QD	-118	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	40 MG	TID	68	69
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	-21	ONGOING
PARACETAMOL	1 G	QID	68	70

SINUPRET	1 OTHER	TID	62	66

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	EXACERBATION OF ASTHMA
Preferred term	喘息
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 68
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	73
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	PNEUMONIA
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	LEFT LOWER LOBE PNEUMONIA
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 68
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	73
Duration of AE	6 DAYS
Severity	LIFE THREATENING
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	IMMUNE SUPRESSION
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。病歴は，喘息，アレルギー性鼻炎及び慢性副鼻腔炎であった。被験者は喘息及び肺炎を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 68 日目，被験者は発熱，咳嗽及び胸部絞扼感の増強を呈する左肺下葉の肺炎及び喘息増悪のため入院した。先行して上気道感染（消失）を発現していた。喀痰培養検査でパラインフルエンザ菌陽性，鼻咽頭スワブ検査でヒトメタニューモウイルス陽性であり，メチシリン耐性黄色ブドウ球菌培養検査は陰性であった。治療薬として ertapenem，アセチルシステイン，フロセミド，メチルプレドニゾロン，ブロムヘキシン，イプラトロピウム，ヒドロコルチゾン，albuterol/ipratropium 及び paracetamol が投与された。投与 73 日目，喘息及び肺炎は消失したと判断され，被験者は退院した。投与 70～77 日目，肺炎のため治験薬の投与は中断された。

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。

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，肺炎を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
鼠径ヘルニア	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD TO ABT-494 30 MG QD	7[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA	[redacted]19[redacted]
DIABETES MELLITUS: DIABETES MELLITUS	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: CATARACT LEFT EYE SURGERY	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: RIGHT EYE CATARACT SURGERY	[redacted]20[redacted]
HEARING DISORDER: BENIGN POSITIONAL VERTIGO	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION: HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: RIGHT HIP	[redacted]20[redacted]
PEPTIC ULCER DISEASE: DUODENAL ULCER	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
SYNCOPE: SYNCOPE	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ACUTE BRONCHITIS	[redacted]20[redacted]
ANXIETY	[redacted]20[redacted]
BENIGN POLIPS ON COLON	20[redacted]
BILATERAL INGUINAL HERNIA	[redacted]20[redacted]
CHRONIC RHINITIS	[redacted]20[redacted]
DERMATITIS	[redacted]20[redacted]
DIVERTICULUM	20[redacted]
DYSPNEA	[redacted]20[redacted]
HEMORRHOIDS	[redacted]20[redacted]
PLANTAR FASCIITIS	[redacted]20[redacted]
RIGHT HALLUX VALGUS	[redacted]20[redacted]
SEBACEOUS CYST ON BACK	[redacted]20[redacted]
THORACIC PAIN	[redacted]20[redacted]

UPPER TRACT RESPIRATORY INFECTION	[redacted]20[redacted]
URINARY TRACT INFECTION	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: DUPUYTREN DISEASE LEFT HAND	[redacted]19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: DUPUYTREN DISEASE RIGHT HAND	[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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	/	

Other Medications - Medications 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
TAMSULOSIN	0.4 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SODIUM CHLORIDE	1 GTT	OTHER	Y: 20[redacted]	196
VELMETIA	1 OTHER	BID	Y: 20[redacted]	196
LANSOPRAZOLE	15 MG	QD	Y: 20[redacted]	196
SERENOA REPENS	160 MG	BID	Y: 20[redacted]	211
LORAZEPAM	1.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DESLORATADINE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	211
TORASEMIDE	5.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	196
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	2	ONGOING
LEKOVIT CA	1 OTHER	QD	-185	196
PREDNISONE	2.5 MG	QD	-95	183

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	WORSENING OF BILATERAL INGUINAL HERNIA
Preferred term	鼠径ヘルニア
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 67
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	198
Duration of AE	132 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	PRIMARY 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，7[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。BMI は 28.0（過体重と判断された）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び両側鼠径ヘルニアであった。被験者は鼠径ヘルニアを発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 67 日目，被験者は両側鼠径部の疼痛増強を発現した。投与 196 日目，両側鼠径ヘルニアの悪化のため入院し，両側のヘルニア根治手術が行われた。治療薬として，セファゾリン，エノキサパリン，dexketoprofen 及び paracetamol が投与された。投与 198 日目，鼠径ヘルニアは消失したと判断され，被験者は退院した。投与 192～199 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，鼠径ヘルニア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，既存の両側鼠径ヘルニアに関連している可能性が高く，その他のリスク因子として，被験者の年齢及び過体重を挙げた。

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 30 MG QD TO ABT-494 30 MG QD	6[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
NEPHROLITHIASIS: NEPHROLITHIASIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION	[redacted]20[redacted]
CARDIAC INSUFFICIENCY IIA	20[redacted]
CHRONIC GASTRODUODENITIS IN THE REMISSION	[redacted]20[redacted]
CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN THE REMISSION STAGE	20[redacted]
CORONARY HEART DISEASE	[redacted]20[redacted]
GASTRODUODENAL REFLUX	[redacted]20[redacted]
HEPATITIS B	19[redacted]
HYPERTENSIVE DISEASE III	20[redacted]
MYOCYSTS OF THE FINGERS OF THE FOOT	[redacted]20[redacted]
POLYOSTEARTHRITIS NODULAR FORM	[redacted]20[redacted]
POST-CHOLECYSTECTOMY SYNDROME	[redacted]20[redacted]
POSTINFARCTION CARDIOSCLEROSIS	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: CHOLECYSTECTOMY	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P28Y 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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	/	

Other Medications - Medications 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
MAGNYL	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CARVEDILOL	12.5 MG	QD	-246	ONGOING
ISOSORBIDE DINITRATE	1 OTHER	QD	-246	ONGOING
FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	2	ONGOING
LEKOVIT CA	2 OTHER	QD	-34	ONGOING
MELOXICAM	7.5 MG	QD	-34	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	8 MG	QD	-170	ONGOING
PANTOPRAZOLE	40 MG	QD	-34	ONGOING
RAMIPRIL	1 OTHER	QD	-140	ONGOING

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

Event Description	PNEUMONIA
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 17
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	65
Duration of AE	49 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（0.2 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～）及び慢性閉塞性肺疾患（寛解期）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。被験者は肺炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 17 日目，被験者は全身の脱力，高熱（体温の報告はなし）及び嘔吐を訴え，食中毒の疑いで入院した。関連する臨床検査値を下表に示す。数日経過後も被験者の状態は改善しなかったため，追加で診察が行われた。投与 20 日目，胸部 X 線検査で肺炎が認められた。投与 29 日目，肺のコンピュータ断層撮影検査で肺炎が認められた。治療薬として，セフェピム，アジスロマイシン，デキサメタゾン，アンブロキソール，レボフロキサシン，sulfocamphocain，thiotriazolin 及びテオフィリンが投与された。抗生物質の投与開始から 3 日後，被験者の状態は改善し，発熱及び脱力はなくなった。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 38 日目，乾性咳嗽及び朝の排痰の持続があったが，被験者は退院した。投与 65 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。

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	White Blood Cells Reference Range: 3.80 - 10.70 × 10^3/uL
Day 1	1.08	11.44	13.05
Day 14	1.08	15.28	16.94
Day 17	Not reported	Not reported	10.0 Reference Range: 4 - 9 × 10^9/L
Day 30	3.78	18.64	23.60
Day 31	Not reported	Not reported	6.9 Reference Range: 4 - 9 × 10^9/L
Day 58	1.95	13.25	15.99

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
一過性脳虚血発作	X	X		X

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

Medical History*	Onset Date
ANGINA	[redacted]20[redacted]
CEREBRAL VASCULAR ACCIDENT: ISCHEMIC STROKE	[redacted]20[redacted]
CONGESTIVE HEART FAILURE	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: ANGIOPATHY OF RETINAL VESSELS	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: IMMATURE CATARACTS IN BOTH EYES	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: PSEUDOPHAKIA BOTH EYES	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CEREBRAL ATHEROSCLEROSIS	[redacted]20[redacted]
GASTRODUODENITIS	[redacted]20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: RIGHT EYE PHACOEMULSIFICATION WITH IMPLANTATION OF INTRAOCULAR LENS	[redacted]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 15 MG QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 141	141

Other Medications - Medications 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
ENALAPRIL	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CITICOLINE	1000 MG	QD	88	96
ESCIN	10 ML	QD	88	92
FOLIC ACID	5 MG	QD	1	ONGOING
METHYLETHYLPIRIDINOL	200 MG	QD	88	96
ROSUVASTATIN	20 MG	QD	88	ONGOING
TRIMETAZIDINE	35 MG	BID	88	96

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, 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] / 88
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	96
Duration of AE	9 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，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～），脳動脈アテローム硬化症，虚血性脳卒中，高血圧及びうっ血性心不全であった。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 88 日目，被験者は右腕の運動／感覚消失，構語障害，及び回転性めまい／浮動性めまいが認められ，救急車で救急治療室に搬送された。入院時，体温 36.7°C，心拍数 78 拍/分，呼吸数 16 回/分及び血圧 160/100 mmHg であった。脳の核磁気共鳴画像法検査では，中等度の血管性脳症，左前頭葉後部白質及び側脳室周囲白質のグリア細胞変化が認められた。いずれの症状も入院後 40 分で軽減した。治療薬として，lysine aescinat，meldonium，methylpirinidol succinate，シチコリン，ロスバスタチン，magnyl 及びトリメタジジンが投与された。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った。投与 96 日目，一過性脳虚血発作は消失したと判断され，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 141 日目）。

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，一過性脳虚血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，本被験者（6[redacted] 歳）は脳血管発作（脳卒中）の病歴（20[redacted] 年）があり，基礎疾患として脳血管疾患があったことを挙げた。また，脳動脈アテローム硬化症（20[redacted] 年），高血圧の長期罹患，及びうっ血性心不全の記録があった。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Hemoglobin Reference Range: 11.5 - 15.84 g/dL	Platelets Reference Range: 130 - 394 × 10^3/uL	Abs. Lymphocytes Reference Range: 0.91 - 4.28 × 10^3/uL	Absolute Neutrophils Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3/uL
Day 1	9.1	474	0.76	6.10
Day 85	9.0	402	0.80	5.44
Day 88	96 Local Lab Reference Range: 110 - 165 g/L	455 Local Lab Reference Range: 150 - 390 × 10^9/L	1.1 Local Lab Reference Range: 1.2 - 3.2 × 10^9/L	455 Local Lab Reference Range: 150 - 390 × 10^9/L

Treatment Day	WBC Reference Range: 3.80 - 10.70 × 10^3/uL	International Normalized Ratio Reference Range: 80 - 105%	Fibrinogen Reference Range: 2 - 4 g/L	Cholesterol Reference Range: 188 - 320 mg/dl
Day 1	7.22	Not reported	Not reported	282
Day 85	6.77	Not reported	Not reported	301
Day 88	9.3 Local Lab Reference Range: 3.5 - 10.0 × 10^9/L	94	2.22	8.08 Local Lab Reference Range: 0 - 5 mmol/L

Treatment Day	HDL Cholesterol Reference Range: 35 - 96 mg/dl	LDL Cholesterol Reference Range: 92 - 221 mg/dl	Triglycerides Reference Range: 56 - 240 mg/dl
Day 1	72	178	158
Day 85	73	201	136
Day 88	96 2.3 Local Lab Reference Range: 1.0 - 3.5 mmol/L	5.17 Local Lab Reference Range: 1.0 - 3.0 mmol/L	1.35 Local Lab Reference Range: 0 - 1.77 mmol/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
胸膜炎	X			
肺炎	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO MTX	7[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ANGINA: CHD, STABLE EXERTIONAL ANGINA FC II	[redacted]20[redacted]
CONGESTIVE HEART FAILURE: FC I	[redacted]20[redacted]
DEGENERATIVE DISC DISEASE: HERNIATED DISC C6-C7	[redacted]20[redacted]
DIABETES MELLITUS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CERVICAL OSTEOCHONDROSIS	[redacted]20[redacted]
CHRONIC CYSTITIS	20[redacted]
HEMANGIOMA IN TH9-TH10.	[redacted]20[redacted]
LATENT TB	20[redacted]
PNEUMOFIBROSIS	[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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 336	336
MTX TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 337	/	

Other Medications - Medications 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
METFORMIN	500 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BISOPROLOL	2.5 MG	QD	-89	ONGOING
ISONIAZID	600 MG	QD	-19	227
METHYLPREDNISOLONE	8 MG	QD	-89	ONGOING
NIMESULIDE	100 MG	QD	-89	ONGOING
PANTOPRAZOLE	40 MG	QD	-89	ONGOING
AMBROXOL	2.0 ML	BID	73	78
CEFTRIAXONE	1.0 G	BID	70	78
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	1	ONGOING
SULFOCAMPHOCAIN	2.0 ML	QD	73	75

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

Event Description	COMMUNITY ACQUIRED POLYSEGMENTAL PNEUMONIA, ECSUDATIVE RIGHT-SIDE PLEURITIS
Preferred term	胸膜炎; 肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 73
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	78
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	SHORT HYPOTERMIA
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO

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

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，メトトレキサート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～），肺線維症及び潜伏結核であった。ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は胸膜炎及び肺炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

スクリーニング時（治験薬初回投与 34 日前），被験者は QuantiFERON-TB 検査で陽性となり，専門医への紹介を受け，ランダム化の前にイソニアジドの投与を開始した。投与 73 日目，被験者は呼吸困難，咳嗽及び発熱（最高 38°C）を訴え救急治療室を受診し，入院した。投与 74 日目，胸部 X 線検査で両肺野に拡張及び変形が確認され，肺組織の線維化及び浸潤による透過性低下，並びに横隔膜上で少量の胸水及び胸膜肥厚が認められた。胸水 40 mL が胸膜穿刺により除去され，結核菌陰性であった。喀痰も結核菌陰性であった。本事象は，市中感染性多区域肺炎及び右側の滲出性胸膜炎と診断された。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，レボフロキサシン，セフトリアキソン，ムコソルバン及び sulfocamphocain が投与された。関連する併用薬はメチルプレドニゾロンであった。胸膜炎及び肺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 78 日目，胸膜炎及び肺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，胸膜炎及び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，胸膜炎及び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	Neutrophil % Reference Range: 40.5 - 75.0%	White Blood Cells Reference Range: 3.80 - 10.70 × 10^3/uL
Day 1	3.75	7.95	62.3	12.76
Day 56	3.72	5.09	53.2	9.58
Day 74	Not reported	Not reported	71 Reference Range: 47 - 72%	11.0 Reference Range: 4 - 9 × 10^9/L
Day 85	3.11	5.76	60.0	9.59

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
血管浮腫	X	X		
帯状疱疹				X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD TO ABT-494 15 MG QD	5[redacted]	MALE	WHITE

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
LEFT KIDNEY CYST	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (ONGOING, P28Y 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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 160	160

Other Medications - Medications 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
ATORVASTATIN	10 MG	QD	119	ONGOING
CLEMASTINE	1 MG	QD	174	181

DESLORATADINE	5 MG	QD	174	174
DICLOFENAC	100 MG	QD	-86	132
DICLOFENAC	75 MG	BID	133	142
DICLOFENAC	100 MG	QD	143	ONGOING
DIPROSPAN	1 OTHER	OTHER	174	174
FOLIC ACID	5 MG	OTHER	3	237
GABAPENTIN	300 MG	OTHER	133	142
GABAPENTIN	300 MG	TID	161	173
OMEPRAZOLE	20 MG	BID	133	142
VALACICLOVIR	500 MG	BID	133	142
VALACICLOVIR	500 MG	OTHER	161	173

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER OF SCALP
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 133
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	145
Duration of AE	13 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	HERPES ZOSTER OF SCALP
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 161 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	174 (14 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	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #3: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	ANGIOEDEMA
Preferred term	血管浮腫
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 174 (14 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	181 (21 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	8 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	UNKNOWN. SAE IS LIKELY CONNECTED TO VALACICLOVIR ADMINISTRATION.
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～）及び水痘であった。被験者は帯状疱疹（2 回）及び血管浮腫を発現したが，帯状疱疹の病歴及び帯状疱疹ワクチン接種歴はなかった。

Clinical Course of Event 1:

投与 133 日目，被験者は頭皮の単一の皮膚分節に帯状疱疹（1 回目）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。治療薬として，ガバペンチン及び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ジクロフェナクであった。投与 133～145 日目，帯状疱疹（1 回目）のため治験薬の投与は中断された。投与 145 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。

Relevant 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
Day 1	2.36	5.78
Day 111	2.41	4.81
Day 140	2.13	4.77

Clinical Course of Events 2 and 3:

投与 161 日目（最終投与後 1 日目），被験者は頭皮の単一の皮膚分節に帯状疱疹（2 回目）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。治療薬として，ガバペンチン及び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ジクロフェナクであった。帯状疱疹（2 回目）のため治験薬の投与は中断された。投与 174 日目（最終投与後 14 日目），帯状疱疹（2 回目）は消失したと判断された。同日（投与 174 日目），被験者は血管浮腫を発現して入院した。治療薬として，diprospan，デスロラタジン及びクレマスチンが投与された。関連する併用薬はジクロフェナクであった。血管浮腫の発現前（投与 160 日目）に治験薬の投与は中止されていた。投与 181 日目（最終投与後 21 日目），血管浮腫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，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。

治験責任医師及び治験依頼者は，血管浮腫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，血管浮腫の発現 14 日前に治験薬の投与は中止されていたことから，時間的な関連性は考えにくく，その他のリスク因子として直近のバラシクロビル投与や慢性的なジクロフェナク投与を挙げた。

Relevant 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
Day 140	2.13	4.77
Day 174	1.43	6.55
Day 237	2.90	4.98

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
腹痛	X			
低カリウム血症	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO MTX	4[redacted]	FEMALE	BLACK OR AFRICAN AMERICAN

Medical History*	Onset Date
DIABETES MELLITUS	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: ELEVATED CHOLESTEROL	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
MIGRAINE HEADACHE	19[redacted]
OBESITY	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ANXIETY	20[redacted]
CHRONIC LUMBAR PAIN	20[redacted]
HIATAL HERNIA	20[redacted]
HYPOKALEMIA	[redacted]20[redacted]
INTERMITTENT HEADACHE	19[redacted]
NAIL FUNGUS	20[redacted]
GENITOURINARY: C-SECTION	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: HYSTERECTOMY	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (ONGOING, P24Y 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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 22	22

Other Medications - Medications 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
ESOMEPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ALPRAZOLAM	0.25 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
VICODIN	10/325 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
LOSARTAN	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PHENTERMINE	37.5 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
VINCENTS	1 OTHER	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
POTASSIUM	20 MEQ	QD	-239	ONGOING
TERBINAFINE	250 MG	QD	-86	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	HYPOKALEMIA
Preferred term	低カリウム血症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 1
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	31 (9 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	31 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	NON-COMPLIANCE WITH MEDICATION PER SOURCE
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ABDOMINAL PAIN
Preferred term	腹痛
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 8
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	10
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	MILD GASTRITIS
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）の黒人女性であり，メトトレキサート群にランダム化された。BMI は 35.1（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～），胃食道逆流性疾患，裂孔ヘルニア，高血圧，糖尿病，並びに低カリウム血症及び腹痛の再発（治療薬として，カリウム補助剤及びエソメプラゾールを投与中）であった。被験者は低カリウム血症及び腹痛を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 1 日目，被験者は低カリウム血症を発現した。投与 8 日目，被験者は腹痛を訴え，救急治療室を受診した。被験者は腹痛の再発を数年間繰り返しており，直近の再発は受診の 2 ヵ月前であった。被験者に発熱，泌尿器症状及び腸管の異常は認められなかった。入院時，低カリウム血症であることも確認された。関連する臨床検査値を下表に示す。腹部のコンピュータ断層撮影検査（造影剤あり）で憩室症が認められ，軽度大腸炎及び初期虫垂炎が否定できず，骨盤部に微量の遊離体液が認められた。投与 9 日目，被験者は食道胃十二指腸内視鏡検査（結果の報告なし），結腸内視鏡検査及び回腸末端部内視鏡検査（異常所見なし）を受けた。10 年以内に再検査することが推奨された。被験者はカリウム補助剤及びエソメプラゾールの使用を継続するよう指導された。腹痛のため治験薬の投与は中断された。投与 10 日目，腹痛は消失したと判断され，被験者は退院した。投与 31 日目（最終投与後 9 日目），低カリウム血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，低カ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，試験参加前の低カリウム血症の病歴を挙げた。

治験責任医師及び治験依頼者は，腹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，既存の裂孔ヘルニア，肥満及び糖尿病が腹痛の一因となった可能性を挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Potassium Reference Range: 3.4 - 5.4 mEq/L
Day 1	2.7
Day 8	2.5 (04:48) Local Lab Reference Range 3.5 - 5.3 mmol/L 2.7 (07:58) 3.0 (14:19)
Day 9	3.0 (05:29) Local Lab Reference Range 3.5 - 5.3 mmol/L
Day 10	3.3 (06:06) Local Lab Reference Range 3.5 - 5.3 mmol/L
Day 15	3.2
Day 29	3.9
Day 57	3.5

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
心臓死	X		X	X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD TO ABT-494 30 MG QD	5[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DIABETES MELLITUS: TYPE 2 DIABETES MELLITUS	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
OBESITY: MORBID OBESITY	19[redacted]
PERIPHERAL NERVE DISORDER: DIABETIC NEUROPATHY	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
LOWER EXTREMITY EDEMA	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (BEFORE)	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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 337	337
ABT-494 30 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 338	[redacted]20[redacted] / 383	46

Other Medications - Medications 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
IBUPROFEN	200 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	1300 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
METFORMIN	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
AMLODIPINE	5 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
NAPROXEN	440 MG	PRN	-166	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	1	ONGOING
LORATADINE	10 MG	PRN	8	386
MULTIVITAMIN	1 OTHER	QD	-143	ONGOING
PREDNISONE	7.5 MG	QD	-33	ONGOING
ZESTORETIC	20/12.5 MG	BID	94	ONGOING

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

Event Description	CARDIOVASCULAR DEATH
Preferred term	心臓死
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 386 (3 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	386 (3 DAYS 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	DIABETES, MORBID OBESITY
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。BMI は 70.8（病的肥満と判断された），非喫煙者，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，2 型糖尿病，糖尿病性ニューロパチー及び

末梢性浮腫であった。ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は心臓死により死亡した。

Clinical Course of Event 1:

投与 387 日目，治験実施施設は被験者の家族から被験者死亡の報告を受けた。投与 386 日目（最終投与後 3 日目），被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は心臓死のため死亡した。診断検査，臨床的介入及び治療の報告はなかった。剖検は行われなかった。死亡診断書によれば，直接の死因は心血管疾患であり，影響した要因は糖尿病及び超肥満であった。治験薬の最終投与日は投与 383 日目であった。詳細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，心臓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，被験者（5[redacted] 歳）における急な心臓死の他の病因として，病的肥満，糖尿病，糖尿病性ニューロパチー，高血圧及び末梢性浮腫を挙げた。

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
股関節部骨折	X	X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD TO ABT-494 30 MG QD	7[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
CORONARY ARTERY DISEASE: UNKNOWN	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	19[redacted]
OSTEOARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
PERIPHERAL VASCULAR DISEASE-ARTERIAL: UNKNOWN	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BORDERLINE BRADYCARDIA	[redacted]20[redacted]
INGUINAL HERNIA LEFT SIDE	20[redacted]
LEFT VALGUS TIBIAL DRIFT	[redacted]20[redacted]
OVERLAP 2 TOE OVER 1 TOE	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS NODULE RIGHT ELBOW	[redacted]20[redacted]
GASTROINTESTINAL: HERNIA REPAIR	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: HIP SURGICAL REPAIR	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2)
CIGARETTES (ONGOING, P40Y 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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 9	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
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
LEVOTHYROXINE	75 OTHER	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
NICOTINIC ACID	500 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SIMVASTATIN	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BISELECT	10-6.25 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LISINOPRIL	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

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

Event Description	BROKEN HIP
Preferred term	股関節部骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 2
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	10 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
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	ACCIDENTAL FALL
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，7[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 40 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），変形性関節症及び外科的股関節再建であった。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。被験者は股関節部骨折を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 2 日目，被験者は不慮の転倒により左大腿骨頚部を骨折した。転倒後 1 週間にわたり，被験者は歩行を続けていた。投与 9 日目，被験者は体重を支えることができないほどの痛みで救急治療室を受診した。X 線検査で左大腿骨骨折が認められた。その後，被験者は転院し，徒手整復及び経皮的固定を受けた。治療薬として，hydrocodone/acetaminophen 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 9 日目）。投与 10 日目（最終投与後 1 日目），股関節部骨折は消失したと判断され，投与 12 日目（最終投与後 3 日目）に被験者は退院した。

治験責任医師及び治験依頼者は，股関節部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，骨密度低下のリスク因子（高齢［7[redacted] 歳］，喫煙歴［1 箱／日を 40 年間］，関節リウマチ）を有する被験者の外傷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
憩室炎	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD TO ABT-494 15 MG QD	5[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: MELOXICAM	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
LATERAL EPICONDYLITIS, LEFT ELBOW	[redacted]20[redacted]
RADIAL STYLOID TENOSYNOVITIS	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: CARPAL TUNNEL SURGERY LEFT HAND	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: CARPAL TUNNEL SURGERY RIGHT HAND	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LAMINECTOMY L4/L5	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LANINECTOMY L4/L5	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: ADENOIDECTOMY	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: TONSILLECTOMY	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, P25Y 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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	/	

Other Medications - Medications 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
ERGOCALCIFEROL	1 OTHER	QD	-3	ONGOING
FOLIC ACID	2 MG	QD	1	ONGOING
MULTIVITAMIN	1 OTHER	QD	-3	ONGOING
NAPROXEN	500 MG	BID	-23	ONGOING

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

Event Description	DIVERTICULITIS
Preferred term	憩室炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 166
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	171
Duration of AE	6 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	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）の白人男性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。BMI は 34.2（肥満と判断された）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。被験者は憩室炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 166 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は 4 日間続く徐々に悪化する右下腹部痛（痙性で摂食により悪化），ゆるい便及び間欠熱のため入院した。腹部のコンピュータ断層撮影検査で炎症を伴う S 状結腸の腸壁肥厚，2 つの管腔外小気泡，及び少量の腸管周囲液体貯留（2 cm × 0.7 cm）が認められた。身体所見から急性憩室炎と診断された。腹部の X 線検査で結腸及び直腸内にガス像が認められ，部分的な遠位部閉塞若しくは腸閉塞を示すものと考えられた。

退院時のコンピュータ断層撮影検査で液体貯留，閉塞及び腫瘤は認められなかった。臨床検査の結果は基準範囲内であった。腸管安静及び経静脈的水分補給が開始され，治療薬として，シプロフロキサシン，メトロニダゾール及び paracetamol が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬はナプロキセンであった。投与 171 日目，憩室炎は消失したと判断され，投与 172 日目に被験者は退院した。投与 166～177 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。

治験責任医師は，憩室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，憩室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，憩室症の有病率は年齢依存的であり，40 歳は 20%未満だが 60 歳では 60%まで増加すること，憩室症患者の約 4%～15%が憩室炎を発症することを挙げた。また，その他の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
心筋梗塞	X	X	X	X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD TO ABT-494 15 MG QD	6[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: MILD	[redacted]20[redacted]
BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA	20[redacted]
DIABETES MELLITUS: TYPE 2	20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: BILATERAL CATARACTS	20[redacted]
HEPATITIS: MEDICALLY INDUCED	19[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: BILATERAL HANDS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ALLERGY TO PENICILLIN	19[redacted]
BENIGN COLON POLYPS	[redacted]20[redacted]
BILATERAL LOWER EXTREMITY EDEMA	20[redacted]
CHRONIC JOINT PAIN	[redacted]20[redacted]
FIRST DEGREE AV BLOCK	[redacted]20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA	20[redacted]
INSOMNIA	[redacted]20[redacted]
LOW BACK PAIN	19[redacted]
SCOLIOSIS	19[redacted]
VARICELLA	19[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: BILATERAL LENS IMPLANTS	20[redacted]
GENITOURINARY: VASECTOMY	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (BEFORE, P18Y 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 15 MG QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 314	314

Other Medications - Medications 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
AMLODIPINE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	315
ATORVASTATIN	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	315
CYANOCOBALAMIN	1000 UG	QD	Y: 20[redacted]	315
FISH OIL	1000 MG	QD	Y: 20[redacted]	315
HYZAAR	100/25 MG	QD	Y: 20[redacted]	315
MAGNESIUM	500 MG	QD	Y: 20[redacted]	315
METFORMIN	1000 MG	BID	Y: 20[redacted]	315
METOPROLOL	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	315
MULTIVITAMIN	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	315
TERAZOSIN	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	315
OCUVITE	1 GTT	QD	Y: 20[redacted]	315
FOLIC ACID	1 MG	QD	2	315
NAPROXEN	500 MG	BID	-66	315
TRAMADOL	50 MG	PRN	-18	315
UBIDECARENONE	200 MG	QD	-127	315
VICODIN	10/325 MG	PRN	-66	315
ZOLPIDEM	10 MG	PRN	8	315
FUROSEMIDE	40 MG	PRN	262	315
PREDNISONE	5 MG	QD	285	315
SPIRONOLACTONE	50 MG	PRN	262	315

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

Event Description	MYOCARDIAL INFARCTION
Preferred term	心筋梗塞
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 315 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	315 (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	CORONARY ARTERY DISEASE
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）の白人男性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。BMI は 34.1（肥満と判断された），元喫煙者（2 箱／日を 18 年間，19[redacted] 年に禁煙）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），糖尿病，高血圧，高脂血症，貧血，両下肢の浮腫及び第一度房室ブロックであった。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，死亡した。

Clinical Course of Event 1:

投与 315 日目（最終投与後 1 日目），被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は自宅で心筋梗塞を発現し，死亡した。規定来院日に被験者が来院せず，後日，治験実施施設は被験者の配偶者から被験者死亡の報告を受けた。診断検査，臨床的介入及び治療についての報告はなかった。剖検報告書及び死亡診断書はいずれも入手できなかった。関連する併用薬はメトプロロール，アトルバスタチン，メトホルミン，ロサルタン，アムロジピン，テラゾシン，フロセミド及びスピロノラクトンであった。関連する併用関節リウマチ治療薬は prednisone 及びナプロキセンであった。治験薬の最終投与日は投与 314 日目であった。詳細情報を要請したが，入手できなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は，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，既存の糖尿病，高脂血症，高血圧及び第一度房室ブロック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
変形性関節症	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD TO 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
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT KNEE ARTHROSCOPIC	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: SURGICAL EXCISION	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, 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 30 MG QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 338	338
ABT-494 30 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 339	/	

Other Medications - Medications 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
HYDROCHLOROTHIAZIDE	12.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
NAPROXEN	200 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
QUINAPRIL	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	QD	-189	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	1	ONGOING
IRON	325 MG	QD	126	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	OSTEOARTHRITIS OF THE RIGHT KNEE JOINT
Preferred term	変形性関節症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 126
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	126
Duration of AE	1 DAY
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 HAD A RIGHT TOTAL KNEE REPLACEMENT DUE TO SEVERE OSTEOARTHRITIS OF THE KNEE JOINT.
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。ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は変形性関節症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 126 日目，被験者は右膝関節の高度の変形性関節症を発現し，人工膝関節全置換術のため入院した。術後の忍容性は良好であり，同日に変形性関節症は消失したと判断された。術後，治療薬として鉄が投与された。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 126～137 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 128 日目，合併症の発現なく，被験者は退院した。

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，既存の右膝関節の変形性関節症の進行を挙げた。

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
急性心筋梗塞	X			
心房細動	X			
うっ血性心不全				X
肝機能検査値上昇		X		
肺塞栓症	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO MTX	5[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
EYE DISEASE/DISORDER: AMBLYOPIA	[redacted]19[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
EDEMA BILATERAL LOWER EXTREMITIES	[redacted]20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: AMBLYOPIA CORRECTIVE SURGERY	19[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: AMBLYOPIA CORRECTIVE SURGERY	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2)
CIGARETTES (ONGOING, P43Y 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)
MTX TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 148	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
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	325 MG	QD	155	155
DILTIAZEM	125 MG	PRN	155	155
EMERGEN C	1000 MG	QD	134	136
ENOXAPARIN	1 OTHER	QD	155	160
FOLIC ACID	1 MG	QD	1	153
FUROSEMIDE	20 MG	QD	29	147
FUROSEMIDE	40 MG	QD	148	155
FUROSEMIDE	20 OTHER	PRN	155	157
GLUCOSE	1 ML	PRN	155	162
IBUPROFEN	400 MG	BID	-104	118
IBUPROFEN	400 MG	BID	140	155
INFLUENZA VACCINE	0.5 ML	OTHER	155	155
INSULIN HUMAN	0.01 IU	QD	155	155
IOHEXOL	1 OTHER	OTHER	155	155
NAPROXEN	400 MG	BID	-104	118
NICOTINE	21 MG	QD	127	141
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	-57	ONGOING
PIP/TAZO	3.375 G	QD	155	162
POTASSIUM	20 MEQ	QD	148	155
PREDNISONE	5 MG	BID	-57	ONGOING
SALBUTAMOL	1 OTHER	QD	155	155
SODIUM CHLORIDE	1 ML	PRN	155	157
SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE	30 OTHER	OTHER	155	155
TOBRAMYCIN	460 MG	QD	155	155
TRAMADOL	50 MG	BID	118	121

EVENT #1: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	ELEVATED LIVER FUNCTION TESTS
Preferred term	肝機能検査値上昇
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 141
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	194 (46 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	54 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: EVENT OF INTEREST*

Event Description	ACUTE KIDNEY INJURY
Preferred term	急性腎障害
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 155 (7 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	157 (9 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	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #3: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	NON ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION
Preferred term	急性心筋梗塞
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 155 (7 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	5[redacted]

AE Stopped Rx Day	162 (14 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	8 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	ATHEROSCLEROTIC CORONARY ARTERY DISEASE
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #4: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ATRIAL FIBRILLATION (IDIOPATHIC)
Preferred term	心房細動
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 155 (7 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	5[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	IDIOPATHIC (ATRIAL FLUTTER)
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

EVENT #5: 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] / 155 (7 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	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 #6: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	PULMONARY EMBOLISM
Preferred term	肺塞栓症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 155 (7 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	5[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	RHEUMATOID ARTHRITIS - UNDERLYING DISEASE
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）の白人男性であり，メトトレキサート群にランダム化された。喫煙者（1 箱／日を 43 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），高血圧及び両下肢の浮腫であった。ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は肝機能検査値上昇，心房細動，肺塞栓症，急性心筋梗塞，うっ血性心不全及び急性腎障害を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 141 日目，被験者は肝機能検査値上昇を発現した。症状，臨床的介入及び治療は報告されなかった。関連する併用関節リウマチ治療薬は 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 153 日目）。投与 194 日目（最終投与後 46 日目），肝機能検査値上昇は消失したと判断された。

治験責任医師は，肝機能検査値上昇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 Aminotrans-ferase Reference Range: 6 - 43 U/L	Aspartate Aminotrans-ferase Reference Range: 11 - 36 U/L	Alkaline Phosphatase Reference Range: 35 - 131 U/L	Total Bilirubin Reference Range: 0.2 - 1.2 mg/dL
Day 1	9	12	59	0.2
Day 141	152	128	95	0.8
Day 147	256	77	145	1.0
Day 155 (Post-Treatment Day 2)	513	166	162	2.1
Day 195 (Post Treatment Day 42)	24	16	113	0.4

Clinical Course of Events 2, 3, 4, 5, and 6:

投与 155 日目（最終投与後 7 日目），被験者は頻脈，安静時及び労作時の息切れ，両下肢の腫脹，透明から茶色の喀痰を伴う湿性咳嗽，睡眠時に起坐呼吸を要する状態のため，かかりつけのリウマチ科から救急治療室を受診した。これらの症状は約 1 ヵ月間持続しており，2 週間前から悪化していた。救急治療室での心拍数は 160 拍台であり，心電図検査で非 ST 上昇型心筋梗塞を伴う頻拍性心房細動が認められた。連続測定した血清トロポニン値より，非 ST 上昇型心筋梗塞と診断された。胸部の X 線検査（1 方向）で膜状に広がる少量の胸水に関連していると思われる陰影が両肺底部に認められ，心陰影の拡大が確認された。被験者は，肺炎，心筋症及び低ナトリウム血症を併発していた。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（造影剤あり）で両肺下葉の複数の肺動脈分枝内に肺塞栓が認められた。左肺前上葉区にも肺塞栓が 1 つ認められた。左肺下葉のほぼ全体に浸潤影が広がっており，肺炎又は誤嚥性肺臓炎が疑われた。圧迫性無気肺を伴う中程度から多量の両側胸水が認められた。心拡大が認められた。心室中隔に左方偏位はなく，右側心負荷の徴候はなかった。新規の心筋症に続発したうっ血性心不全に一致する所見として水分過負荷が認められた。また，被験者はうっ血性心不全に続発した急性腎障害と診断された。治療薬として，acetylsalicylic acid，サルブタモール，ジルチアゼム，フロセミド，タゾバクタム／ピペラシリン，トブラマイシン，ヘパリン，エノキサパリン，ワルファリン，塩化ナトリウム，dextrose，スピロノラクトン，chlorthalidone，アミノフィリン及びカルベジロールが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は prednisone であった。急性腎障害，急性心筋梗塞，心房細動，うっ血性心不全及び肺塞栓症の発現前に治験薬の投与は中止されていた（最終投与日は投与 153 日目）。投与 157 日目（最終投与後 9 日目），急性腎障害は消失したと判断された。投与 162 日目（最終投与後 14 日目），急性心筋梗塞及び肺炎は消失したと判断された。投与 189 日目（最終投与後 41 日目），低ナトリウム血症は消失したと判断された。最終診察時点で心房細動，うっ血性心不全，心筋症及び肺塞栓症は未消失と判断された。

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。

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，基礎疾患の冠動脈疾患及び慢性閉塞性肺疾患のリスク因子である年齢及び喫煙歴（1 箱／日を 43 年間）が関連している可能性が高く，ウパダシチニブを含むヤヌスキナーゼ（以下「JAK」）阻害と心房粗動のリスク増加の関連は認められていないことを挙げた。

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，被験者は慢性的な下肢浮腫の病歴を有しており，下肢静脈不全／静脈うっ血などの既知のリスク因子に関連している可能性が高い点を挙げ，JAK 阻害と血栓症／血栓塞栓症のリスク増加は関連しないと判断した。

治験責任医師及び治験依頼者は，急性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，基礎疾患の冠動脈疾患のリスク因子である年齢，喫煙歴（1 箱／日を 43 年間）及び心筋症が関連している可能性が高く，JAK 阻害と虚血性冠動脈性心疾患の関連は認められていないことを挙げた。

治験責任医師は，うっ血性心不全は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Sodium Reference Range: 136 - 145 mmol/L	Potassium Reference Range: 3.5 - 5.1 mmol/L	Blood Natriuretic Peptide Reference Range: 0.0 - 100.0 pg/mL	Troponin I Reference Range: 0.0 - 0.045 ng/mL
Day 155 (Post-Treatment Day 7)	(12:55) 132 (21:00) 134	(12:55) 5.5 (21:00) 5.0	1450.0	(12:55) 0.234 (21:00) 0.318
Day 156 (Post-Treatment Day 8)	135	4.9	Not Reported	0.241
Day 157 (Post-Treatment Day 9)	135	3.8	Not Reported	Not Reported
Day 158 (Post-Treatment Day 10)	139	3.2	743.0	Not Reported
Day 159 (Post-Treatment Day 11)	Not Reported	Not Reported	835.0	Not Reported
Day 160 (Post-Treatment Day 12)	142	3.3	Not Reported	Not Reported
Day 161 (Post-Treatment Day 13)	143	(05:31) 2.3 (13:10) 3.4	(01:23) 955.0 (05:31) 883.0	Not Reported
Day 162 (Post-Treatment Day 14)	136	2.9	Not Reported	Not Reported

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Serum Creatinine Reference Range: 0.5 - 1.3 mg/dL
Day 1 (Baseline)	0.6
Day 141	0.9
Day 155 (Post-Treatment Day 7)	1.2
Day 194 (Post-Treatment Day 46)	0.6

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
関節脱臼	X			
交通事故	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO MTX	6[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	20[redacted]
NEPHROLITHIASIS	19[redacted]
OBESITY	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ELEVATED BLOOD GLUCOSE	[redacted]20[redacted]
ELEVATED URIC ACID	[redacted]20[redacted]
HERNIAL DISK L4-L5	19[redacted]
JOINT PAIN	20[redacted]
JOINT PAIN IN HAND	20[redacted]
LEFT ROTATOR CUFF TEAR	20[redacted]
LOW BACK PAIN	19[redacted]
RIGHT ROTATOR CUFF TEAR	20[redacted]
TRIGLYCERIDEMIA	20[redacted]
GENITOURINARY: LASER LITHOTRIPSY	19[redacted]
GENITOURINARY: VASECTOMY	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: BACK SURGERY	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT ROTATOR CUFF TEAR SURGERY	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT ROTATOR CUFF TEAR	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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 349	349
MTX TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 350	/	

Other Medications - Medications 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
ALLOPURINOL	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LISINOPRIL	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
VICODIN	1 OTHER	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	1	ONGOING
HYDROMORPHONE	1 MG	OTHER	82	82
HYDROMORPHONE	1 MG	OTHER	82	83
KETOROLAC	30 MG	OTHER	82	82
ONDANSETRON	8 MG	OTHER	82	82
SODIUM CHLORIDE	1000 ML	OTHER	82	82

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	DISLOCATION OF ACROMIOCLAVICULAR JOINT., MOTOR VEHICLE ACCIDENT
Preferred term	関節脱臼; 交通事故
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 82
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	CAR 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，6[redacted] 歳（登録時）の白人男性であり，メトトレキサート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～）及び両肩回旋筋腱板症候群であった。ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は関節脱臼及び交通事故を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 82 日目，被験者は自動車事故で肩鎖関節を脱臼し，同日に入院した。被験者は走行中のトラックから落ち，仰向けに倒れ頭部及び両肩部を打撲した。悪心，嘔吐，意識消失及び視覚変化の症状はなく，入院時の Glasgow coma score は 15 であった。頭皮及び左肩部に皮膚擦過傷があり，左肩甲骨が突出し，腫脹及び圧痛が認められた。左肩部の X 線検査では，急性骨折は認められず，肩鎖関節の軽度上方脱臼が確認された。外科手術は不要であり，疼痛に対する治療薬として，ヒドロモルフォン，ketorolac 及び cyclobenzaprine 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 86 日目，関節脱臼及び交通事故は軽快し，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，関節脱臼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，自動車事故を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
血管浮腫	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO MTX	5[redacted]	FEMALE	ASIAN

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DIFFUSE GOITER	
MIOMA UTERI	

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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 330	330

Other Medications - Medications 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
CHLOROPYRAMINE	20 MG	QD	161	161
CLEMASTINE	1 MG	QD	161	162
DICLOFENAC	75 MG	QD	-31	341

FOLIC ACID	1 MG	QD	2	ONGOING
PREDNISOLONE	5 MG	QD	-30	ONGOING
PREDNISOLONE	60 MG	QD	161	161

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ANGIOEDEMA
Preferred term	血管浮腫
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 161
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	161
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	THE SUBJECT ATE A CAKE WITH CREAM CONTAINING EGG PROTEIN, BAKLAVA WITH WALNUTS, THREE GLASSES OF COLA, WHITE WINE 1 DRINK. [redacted], 20[redacted] AT 19:00
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	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）のアジア人女性であり，メトトレキサート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。既知のリスク因子はなかった。被験者は血管浮腫を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 161 日目，被験者は血管浮腫を発現した。本事象の発現前に，卵蛋白を含むクリームを使用したケーキ，クルミを使ったバクラヴァ（菓子），コーラ 3 杯及び白ワイン 1 杯を摂取していた。5 時間後，呼吸困難，咽喉刺激感及び顔面浮腫が認められ，被験者は救急治療室を受診した。血圧は 140/80 mm/Hg であった。治療薬として，プレドニゾロン，chloropyramine 及びクレマスチンが投与された。治療の 1 時間後に症状は消失し，同日，血管浮腫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，血管浮腫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，血管浮腫を引き起こすことが知られている食品の摂取を挙げた。

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
挫傷	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 7.5 MG QD TO ABT-494 7.5 MG QD	7[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: IRON DEFICIENCY ANEMIA	[redacted]20[redacted]
COGNITIVE OR PSYCHIATRIC DISORDER: DEMENTIA ALZHEIMER'S TYPE	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: OPEN ANGLE GLAUCOMA	[redacted]20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: HYPERLIPIDEMIA	20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]19[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]19[redacted]
PEPTIC ULCER DISEASE: GASTRIC ULCER	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]
SLEEP APNEA: INSOMNIA	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
AUTNOMIC NERVOUS SYSTEM IMBALANCE	19[redacted]
BLEPHAROSPASM	20[redacted]
FRACTURES	20[redacted]
OTITIS EXTEMA	[redacted]20[redacted]
POST MENOPAUSAL	19[redacted]
THYROID TUMOUR	[redacted]20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: CATARACT	[redacted]20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: OTITIS MEDIA SEROUS	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: APPENDICTIS	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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	/	

Other Medications - Medications 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
DONEPEZIL	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MAGNESIUM OXIDE	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
POLAPREZINC	75 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
ELDECALCITOL	0.75 UG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
RISEDRONIC ACID	17.5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
ZOLPIDEM	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CLOTIAZEPAM	5 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
FLUNITRAZEPAM	2 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVETIRACETAM	250 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREGABALIN	50 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
CILNIDIPINE	10 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
AZARGA	1 OTHER	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
BIMATOPROST	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CINAL	1 OTHER	BID	-32	72
DICLOFENAC	1 MG	QD	-35	ONGOING
DICLOFENAC	1 MG	PRN	70	133
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	3	ONGOING
IRON	50 MG	BID	-32	72
IRSOGLADINE	2 MG	PRN	-35	ONGOING
LAFUTIDINE	10 MG	BID	-32	ONGOING
MEMANTINE	20 MG	QD	3	ONGOING

OFLOXACIN	1 OTHER	PRN	-60	ONGOING
PARACETAMOL	200 MG	PRN	-35	ONGOING
PREDNISOLONE	5 MG	QD	-14	ONGOING
PREDNISOLONE	2.5 MG	QD	-14	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	CONTUSION OF BACK
Preferred term	挫傷
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 70
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	133
Duration of AE	64 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 FELL DOWN AND SHE HIT THE BACK. SHE HAS A PAIN IN THE BACK, WALKING HAS BECOME A LITTLE MORE DIFFICULT. SHE BECAME UNABLE TO WALK.
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 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～），アルツハイマー型認知症，自律神経失調及び開放隅角緑内障であった。被験者は挫傷を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 70 日目，被験者は転倒し，背中を打った。投与 93 日目，被験者は歩行不能のため入院し，背部の挫傷と診断された。被験者はリハビリテーション及び電気療法を受け，治療薬として，ジクロフェナクが局所投与された。被験者の状態は改善し，背部痛なく歩行可能となった。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 133 日目，本事象は消失したと判断され，被験者は退院した。

治験責任医師及び治験依頼者は，挫傷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，転倒による背部の外傷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
帯状疱疹				X
前立腺炎	X			X

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

Medical History*	Onset Date
CARDIAC ARRHYTHMIA: ATRIAL FIBRILLATION	20[redacted]
CARDIAC ARRHYTHMIA: VENTRICULAR EXTRASYSTOLES	19[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: LOW VISUAL ACUITY	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CALCULUS URETERIC	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2)
CIGARETTES (ONGOING, P50Y 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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 35	35

Other Medications - Medications 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
CEFOZOPRAN	1 G	BID	51	57
DICLOFENAC	50 MG	PRN	51	81
DORIPENEM	0.25 G	QD	50	50
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	1	33
LOXOPROFEN	60 MG	PRN	51	51
PREDNISOLONE	10 MG	OTHER	-28	26
REBAMIPIDE	100 MG	QD	-21	26
SILODOSIN	4 MG	BID	51	ONGOING
VALACICLOVIR	500 MG	TID	36	43
VIDARABINE	APPLICATION OTHER	PRN	36	ONGOING

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 27
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	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	ACUTE PROSTATITIS
Preferred term	前立腺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 51 (16 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	61 (26 DAYS AFTER LAST TREATMENT)

Duration of AE	11 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，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。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。水痘及び帯状疱疹の病歴はなく，帯状疱疹ワクチンの接種歴もなかった。被験者は帯状疱疹及び前立腺炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 27 日目，被験者は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ず）。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，valacyclovir 及びビダラビンが投与された。投与 35 日目，被験者は試験を中止した（最終投与日は投与 35 日目）。最終診察時点で，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: 0.80 - 3.00 × 10^3 u/L	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3 u/L
Day 1	1.94	8.34
Day 26	1.48	3.80
Day 36	2.13	3.77

Clinical Course of Event 2:

投与 51 日目（最終投与後 16 日目），被験者は急性前立腺炎を発現し，尿管カテーテル留置のため，入院した。被験者は前日に発熱及び排尿困難の症状があり，病院を受診し，治療薬としてドリペネムが投与された。C-反応性蛋白は 15.11 mg/dL（基準範囲：0～0.3 mg/dL）であった。治療薬として，ロキソプロフェン，セフォゾプラン，レボフロキサシン，ジクロフェナク，

ロキソプロフェン及びシロドシンが投与された。投与 61 日目（最終投与後 26 日目），前立腺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，前立腺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，前立腺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，前立腺炎発現時には治験薬の投与中止から 16 日間が経過していたことから治験薬との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
突然死	X		X	X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD TO ABT-494 30 MG QD	7[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
HYPERLIPIDEMIA: THE SUBJECT IS TAKING MEDICINE.	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
MENOPAUSE	

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 TREATMENT PERIOD 1 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
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
BUFFERIN	81 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

ROSUVASTATIN	2.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
TWYNSTA	TELMISARTAN40 AMLODIPINE5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LOXOPROFEN	60 MG	PRN	-20	ONGOING
PREGABALIN	25 MG	QD	-20	ONGOING
RABBIT VACCINIA EXTRACT	8 OTHER	BID	-20	28
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	1	ONGOING
FOLINIC ACID	9 MG	PRN	37	37
FOLINIC ACID	12.5 MG	QID	37	40
KETOPROFEN	40 MG	PRN	1	ONGOING
RABEPRAZOLE	10 MG	QD	1	28

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

Event Description	SUDDEN DEATH
Preferred term	突然死
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 51 (15 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	51 (15 DAYS 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	IT IS INFORMATION FROM SUBJECT'S DAUGHTER, DETAILS ARE UNKNOWN.HOWEVER, AS IT HAS BEEN CONFIRMED THAT THE SUBJECT HAD NO CHANGE UNTIL THE LAST NIGHT, IT IS A SUDDEN AND ACCIDENTAL EVENT.
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，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。非喫煙者及び飲酒者（2 杯未満／日）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），高血圧及び高脂血症であった。非ステロイド系抗炎症薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は突然死した。

Clinical Course of Event 1:

投与 51 日目（最終投与後 15 日目），被験者は突然死した。被験者は，汎血球減少症及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加を併発していた。被験者は，同日の 20 時 30 分くらいまで被験者の娘と一緒にいた。投与 52 日目（最終投与後 16 日目）の 3 時，被験者の娘は複数回連絡を試みた後，家を訪問し，被験者がバスルームで死亡しているのを発見した。診断検査，臨床的介入又は治療は報告されなかった。被験者は，今後の有害事象を懸念して同意撤回しており，死亡時，治験薬の投与は中止していた（最終投与日は投与 36 日目）。剖検は行われず，死亡診断書は提供されなかった。死因は不明と報告され，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，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，本被験者（7[redacted] 歳女性）には高血圧及び高脂血症の病歴があり，突然死は心血管系事象（急性心筋梗塞，脳血管発作又は不整脈）によるものである可能性が高いこと，被験者に直近に感染症の徴候はなかったこと，並びに突然死の 15 日前に治験薬の投与は中止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
出血性胃潰瘍	X	X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 7.5 MG QD TO ABT-494 7.5 MG QD	7[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: IRON DEFICIENCY ANEMIA	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]19[redacted]
PEPTIC ULCER DISEASE: GASTRIC ULCER	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CONSTIPATION	19[redacted]
NECK,SHOULDER AND ARM SYMDROME	[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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 20	20

Other Medications - Medications 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
OLMESARTAN	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	19
LOXOPROFEN	100 MG	PRN	Y: 20[redacted]	19
EPERISONE	50 MG	TID	Y: 20[redacted]	19
ECABET	1.5 G	BID	-59	19
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	2	16
IRSOGLADINE	2 MG	BID	-59	19
MAGNESIUM OXIDE	660 MG	TID	-10	19
NIZATIDINE	150 MG	BID	-10	19
PARACETAMOL	400 MG	BID	-34	19
VONOPRAZAN	20 MG	QD	-59	-11

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

Event Description	GASTRIC ULCER HEMORRHAGE
Preferred term	出血性胃潰瘍
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 18
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	31 (11 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	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，7[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～），胃潰瘍及び鉄欠乏性貧血であった。被験者は出血性胃潰瘍を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 18 日目，被験者は持続性の胸やけ及び黒色便を訴え，病院を受診した。投与 19 日目，胃内視鏡検査で胃の出血が明らかになった。被験者は詳細な検査を受けるため，入院した。腹部コンピュータ断層撮影検査では出血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 20 日目）。投与 21 日目（最終投与後 1 日目），胃内視鏡検査で 2 箇所の胃潰瘍が認められたが，活動性の出血及び血塊は認められなかった。投与 22 日目（最終投与後 2 日目），被験者に貧血が認められた。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，dextrose 及び塩化ナトリウム，アセチルシステイン（アラニンを含有），アルギニン及びアスコルビン酸，カルバゾクロム，トラネキサム酸，アルギン酸，レバミピド，ボノプラザン，並びにエソメプラゾールが投与された。併用薬のオルメサルタン，ロキソプロフェン，エペリゾン，イルソグラジン，paracetamol，ニザチジン及び葉酸の投与は中止された。投与 26 日目（最終投与後 6 日目），被験者は良好な状態で退院した。投与 31 日目（最終投与後 11 日目），本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，出血性胃潰瘍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，出血性胃潰瘍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，既存の消化性潰瘍，及び本事象発現時の治験薬の投与期間が 17 日間であったため時間的な関連性は考えにくいことを挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	**Hemoglobin** **Reference Range: 11.6 - 14.8 g/dL**
Day 19	11.1
Day 20	10.9
Day 22 (Post-Treatment Day 2)	9.1
Day 58 (Post-Treatment Day 38)	10.6 Reference Range 11.5 - 15.8 g/dL
Day 86 (Post-Treatment Day 66)	11.4 Reference Range 11.5 - 15.8 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
手首関節骨折	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD TO ABT-494 30 MG QD	5[redacted]	FEMALE	ASIAN

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
POST-MENOPAUSAL	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,2 - 4)
CIGARETTES (ONGOING, 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 30 MG QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 336	336
ABT-494 30 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 337	/	

Other Medications - Medications 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
ADEMETIONINE	1 OTHER	PRN	-111	ONGOING
AMINO ACID COMPLEX	4 OTHER	PRN	-111	ONGOING

GLUTAMIC ACID	3.5 G	TID	-84	ONGOING
GLUTATHIONE	500 MG	BID	-82	ONGOING
METHYLSULFONYLMETHANE	1500 MG	PRN	-172	ONGOING
MULTIVITAMINS, COMBINATIONS	1 OTHER	QD	-172	ONGOING
OTHER NUTRIENTS	30.4 MG	PRN	-111	ONGOING
PYCNOGENOL	150 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
QUERCETIN	1 OTHER	PRN	-111	ONGOING
SELENIUM	1 OTHER	PRN	-111	ONGOING
BIOTIN W/JUGLANS NIGRA/MAGNESIUM CAPRYLATE/OR	2 OTHER	PRN	-49	ONGOING
CAPIVEN	1 OTHER	QD	-40	ONGOING
CHLORELLA VULGARIS	4 G	PRN	-70	ONGOING
ENZYMES	1 OTHER	PRN	-54	ONGOING
FATIGUE FIGHT	1 OTHER	QID	-61	ONGOING
FISH OIL	1 OTHER	QD	-80	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	3	ONGOING
GLUTATHIONE	1 OTHER	PRN	-49	ONGOING
GLYCINE MAX	3 G	PRN	-56	ONGOING
HELIANTHUS ANNUUS	10 G	PRN	-41	ONGOING
HESPERIDIN	1 OTHER	PRN	-57	ONGOING
INTESTINOL	1 OTHER	BID	-73	ONGOING
JARRO DOPHILUS	1 OTHER	QD	-72	ONGOING
LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS	3 OTHER	QD	-68	ONGOING
LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS	1 OTHER	QD	-40	ONGOING
LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS	1 OTHER	QD	-40	ONGOING
LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS	1 OTHER	PRN	-38	ONGOING
NYSTATIN	2 OTHER	BID	-54	ONGOING
OLEA EUROPAEA	1 OTHER	BID	-69	ONGOING
PEP ACID	1 OTHER	PRN	-44	ONGOING
PLANTAGO AFRA	20 G	PRN	-70	ONGOING
PREGNENOLONE	30 MG	QD	-56	ONGOING
PROBIOTIC	1 OTHER	QD	-69	ONGOING
PROBIOTICS	1 OTHER	PRN	-66	ONGOING
SACCHAROMYCES BOULARDII	1 OTHER	QD	-69	ONGOING
SILYBUM MARIANUM	1 OTHER	BID	-59	ONGOING
UNCARIA TOMENTOSA	2000 MG	PRN	-66	ONGOING

UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE	1 OTHER	PRN	-49	ONGOING
VITAMIN B-COMPLEX, OTHER COMBINATIONS	1 OTHER	PRN	-58	ONGOING
VITAMINS, OTHER COMBINATIONS	1 OTHER	QD	-72	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	FRACTURE OF RIGHT WRIST
Preferred term	手首関節骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 121
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	359
Duration of AE	239 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	AE OCCURRED DUE TO SUBJECT FALLING DOWN.
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 30 mg 群にランダム化された。既知のリスク因子はなかった。被験者は手首関節骨折を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 121 日目，被験者は転倒し，X 線検査で右の手首関節骨折が確認された。投与 135 日目，被験者は骨折部位の観血的整復固定術を行うため入院し，投与 136 日目に退院した。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。投与 359 日目，プレートとねじが外され，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，手首関節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，転倒による外傷に関連している可能性を挙げた。

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
急性腎盂腎炎	X	X		X
敗血症性ショック	X	X		X
尿管結石症		X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 7.5 MG QD TO ABT-494 7.5 MG QD	6[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
CHOLELITHIASIS	19[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: HYPERCHOLESTEROLAEMIA	19[redacted]
HYPERTENSION	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CALCULUS URINARY	19[redacted]
UTERINE MYOMA	19[redacted]
GASTROINTESTINAL: CHOLECYSTECTOMY	19[redacted]
GENITOURINARY: TOTAL HYSTERECTOMY	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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	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
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
ATORVASTATIN	10 MG	QD	-83	98
CANDESAR A	1 OTHER	QD	-83	98
DOXAZOSIN	1 OTHER	QD	-83	98
ESOMEPRAZOLE	20 MG	QD	-35	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	3	98
KETOPROFEN	80 MG	PRN	-35	98
PREDNISOLONE	3 MG	BID	-105	336
MEROPENEM	0.5 G	BID	98	107
OSELTAMIVIR	75 MG	BID	97	98
PARACETAMOL	300 MG	TID	98	108

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

Event Description	PYELONEPHRITIS ACUTE
Preferred term	急性腎盂腎炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 98
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	108 (10 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	11 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: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	SEPTIC SHOCK
Preferred term	敗血症性ショック
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 98

Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	108 (10 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	11 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	CALCULUS URETERIC OF LEFT
Preferred term	尿管結石症
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	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	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，高血圧及び尿路結石であった。被験者は急性腎盂腎炎，敗血症性ショック及び尿管結石症を発現した。

Clinical Course of Events 1, 2, and 3:

投与 98 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は急性腎盂腎炎，敗血症性ショック及び尿管結石症を発現した。被験者は，入院 2 日前に発熱（40°C）及び尿量減少の症状があり，病院を受診した。インフルエンザ検査は陰性であったが，インフルエンザ感染の可能性があったため，

治療薬として，オセルタミビルが投与された。投与 98 日目，被験者の状態は悪化し，血圧は 120/67 mmHg，脈拍数は 138 拍/分であった。被験者は緊急入院した。腎盂腎炎による敗血症性ショック及び左側の尿管結石と診断された。入院時の血中尿素窒素は 32.6 mg/dl（基準範囲：0～20 mg/dl），クレアチニンは 1.46 mg/dl（基準範囲：0.48～0.82 mg/dl），白血球数は 13.53 × 10^3 /uL（基準範囲：3.5～8.7 × 10^3 /uL）であった。また，尿検査の結果は，蛋白は 2+，尿素窒素は 3+，細菌は 2+，尿沈渣の結果は，赤血球は 1 視野に 5～9 個，白血球は 1 視野に 100 個，扁平上皮細胞は 1 視野に 1～4 個，硝子円柱細胞は 1 視野に 1～4 個（尿検査の基準値の報告はなかった）であった。治療薬として，メロペネム，paracetamol，レボフロキサシン及びウラリットが投与された。急性腎盂腎炎，敗血症性ショック及び尿管結石症のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 98 日目）。投与 108 日目（最終投与後 10 日目），急性腎盂腎炎及び敗血症性ショックは消失したと判断され，被験者は退院した。最終診察時点で，尿管結石症は未消失と判断された。

治験責任医師は，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。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，被験者が腎盂腎炎の最も重要なリスク因子のひとつである尿路結石を有していたことを挙げた。

治験責任医師は，敗血症性ショック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，敗血症性ショックは治験薬との因果関係「関連あり」と判断し，敗血症性ショックは尿路結石による腎盂腎炎に続発した可能性があることを挙げた。

治験責任医師は，尿管結石症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
尿管結石症	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 7.5 MG QD TO ABT-494 7.5 MG QD	7[redacted]	MALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
OSTEOARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ASTHENOPIA	[redacted]20[redacted]
COLON POLYP	[redacted]20[redacted]
GLAUCOMA	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (BEFORE, P25Y 1 PACK)	
CIGARS (BEFORE)	
PIPES (BEFORE)	

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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 335	335

Other Medications - Medications 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
CYANOCOBALAMIN	3 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LATANOPROST	3 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
AMLODIPINE	5 MG	QD	-219	ONGOING
OLOPATADINE	5 MG	BID	Y: 20[redacted]	265
CELECOXIB	200 MG	BID	-56	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	3	ONGOING
KETOPROFEN	240 MG	QD	-28	ONGOING
KETOPROFEN	40 MG	QD	-28	ONGOING
PARACETAMOL	400 MG	QD	-42	ONGOING
REBAMIPIDE	100 MG	BID	-56	ONGOING
TRIAMCINOLONE	UNKNOWN OTHER	PRN	67	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	URETER STONE
Preferred term	尿管結石症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 72
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	85
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 SEEMS THAT IT WAS DEHYDRATED THE DAY BEFORE, WHICH MAY HAVE TRIGGERED THIS ADVERSE 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，高血圧であった。被験者は尿管結石症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 72 日目，被験者は腹痛及び嘔吐を発現した。投与 74 日目，腹部 X 線検査で腸閉塞が疑われ，被験者は入院した。コンピュータ断層撮影検査では左の腎臓の尿管に軽度の拡張がみられた。また，左の腎臓の尿管の出口近くに閉塞の原因と思われる 4 mm の結石が認められた。治療薬として，carbohydrates NOS with potassium/sodium，耐性乳酸菌，ホスホマイシン，メトクロプラミド，チキジウム，amino acids NOS with electrolytes NOS/glucose/TH 及び salicin が投与された。投与 72～75 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 78 日目，被験者は退院した。投与 85 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，尿管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，ウパダシチニブ及びヤヌスキナーゼ阻害と尿管結石の形成の関連は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 Drug	Death	Event of Interest
クリプトコッカス性肺炎	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD TO ABT-494 15 MG QD	7[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ARTHRECTOMY ON MTP (BOTH II-V TOES)	[redacted]20[redacted]
CERVICAL SPONDYLOSIS	[redacted]20[redacted]
FATTY LIVER	[redacted]20[redacted]
HALLUX VALGUS	19[redacted]
OSTEOARTHRITIS OF LUMBER SPINE	[redacted]20[redacted]
POSTMENOPAUSAL	19[redacted]
SWANSON JOINT PROSTHESIS REPLACEMENT (MTP OF BOTH GREAT TOES)	[redacted]20[redacted]
TRICUSPID REGURGITATION	[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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 150	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
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
ASPARTATE CALCIUM	200 MG	BID	Y: 20[redacted]	158
ELDECALCITOL	0.75 UG	QD	Y: 20[redacted]	158
BACTRIM	1 OTHER	BID	113	149
BACTRIM	3 OTHER	BID	150	151
FOLIC ACID	5 MG	QD	2	149
LEVOFLOXACIN	500 MG	QD	150	155
PIP/TAZO	4.5 G	TID	150	155

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

Event Description	CRYPTOCOCCOSIS PULMONARY
Preferred term	クリプトコッカス性肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 150
Age at AE Onset	7[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，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。非喫煙者であった。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～）及びステロイド（19[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者はクリプトコッカス性肺炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 150 日目，被験者は咳嗽の継続中にクリプトコッカス性肺炎を発現した。被験者は咳嗽増悪を訴え，病院を受診した。胸部 X 線検査で肺炎が明らかになり，被験者は入院した。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，Bactrim，レボフロキサシン，タゾバクタム／ピペラシリン，プレドニゾロン，paracetamol が投与され，酸素飽和度低下のための酸素吸入が行われた。投与 156 日目，血清クリプトコッカス・ネオフォルマンス抗原検査は再度陽性で，クリプトコッカス性肺炎と診断された。投与 158 日目，腰椎穿刺では髄膜炎は認められず，脳脊髄液のクリプトコッカス・ネオフォルマンス抗原検査は陰性であった。治療薬として，フルコナゾールの投与が開始された。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 150 日目）。投与 223 日目（最終投与後 73 日目），症状が安定していることから外来で追跡調査を行うこととして，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，クリプトコッカス性肺炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

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	White Blood Cells Reference Range: 3.6 - 9.0 10^3/uL	C-Reactive Protein Reference Range: 0 - 0.5 mg/dL	Beta D Glucan Reference Range: 0- 20.0 PG/ml
Day 1	0.96	3.69	5.05 Reference Range: 3.80 - 10.70 × 10^3/uL	Not Reported	Not Reported
Day 113	1.05	5.41	6.91 Reference Range: 3.80 - 10.70 × 10^3/uL	Not Reported	35.2
Day 141	0.98	5.82	7.19 Reference Range: 3.80 - 10.70 × 10^3/uL	Not Reported	Not Reported
Day 150	Not Reported	Not Reported	12.8	12.2	Not Reported
Day 211	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported	15.3
Day 221	Not Reported	Not Reported	4.0	0.3	Not Reported
Day 242	1.25	3.57	5.16 Reference Range: 3.80 - 10.70 × 10^3/uL	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
蜂巣炎	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO MTX	5[redacted]	MALE	WHITE

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
EHRLICHIA CHAFFEENSIS	20[redacted]
JOINT PAIN	[redacted]20[redacted]
PENICILLIN ALLERGY	19[redacted]
PLEURAL EFFUSION	[redacted]20[redacted]
PNEUMOTHORAX	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: VASECTOMY	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 134	134

Other Medications - Medications 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
PREDNISONE	10 MG	QD	-202	139
BACTRIM	160/180 MG	BID	138	139
CEFALEXIN	500 MG	OTHER	138	139
FOLIC ACID	1 MG	QD	1	ONGOING
PANADEINE CO	300/60 MG	OTHER	-127	139

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] / 138 (4 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	184 (50 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	47 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，5[redacted] 歳（登録時）の白人男性であり，メトトレキサート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。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 138 日目（最終投与後 4 日目），被験者は 4 日前にアリに咬まれた可能性があり，その後，左腕の腫脹，圧痛及び温感の症状のため病院を受診した。治療薬として，抗生物質が投与されたが，症状は悪化した。被験者は腫脹及び疼痛の増悪を訴え，翌日に救急治療室を受診し，入院した。超音波検査では，小膿瘍を疑う，最大径 1/5 cm の小規模な複合体が認められ，皮下

浮腫を伴っていた。入院時の白血球数は 16 × 10^3 /uL（基準範囲：4.5～11.5 × 10^3 /uL）であった。創傷部からは化膿性分泌物が認められ，左前腕部の肘前窩洗浄とデブリードマンが実施された。創傷部の培養検査及び感受性検査では黄色ブドウ球菌が陽性であった。治療薬として，cephalexin，スルファメトキサゾール／トリメトプリム，バンコマイシン，クリンダマイシン，ヒドロモルフォン，ketorolac，paracetamol 及び hydrocodone/acetaminophen が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，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 134 日目）。投与 184 日目（最終投与後 50 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，蜂巣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
処置後瘻孔	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO MTX	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
CHOLELITHIASIS: SURGICAL TREATMENT	[redacted]20[redacted]
NEPHROLITHIASIS	[redacted]20[redacted]
PERIPHERAL VASCULAR DISEASE-VENOUS: SURGICAL TREATMENT	19[redacted]
PERIPHERAL VASCULAR DISEASE-VENOUS: SURGICAL TREATMENT	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CARDIOVASCULAR: SURGICAL TREATMENT OF CUBITAL CYSTS LEFT	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: A CYST OF THE LEFT GLUTEAL REGION	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: FISTULECTOMY	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: POSTOPERATIVE FISTULA OF THE LEFT GLUTEAL REGION	[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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 330	330

Other Medications - Medications 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
METHYLPREDNISOLONE	8 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DICLOFENAC	50 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	POSTOPERATIVE FISTULA OF THE LEFT GLUTEAL REGION.
Preferred term	処置後瘻孔
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 161
Age at AE Onset	5[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	PREVIOUS CYST
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，メトトレキサート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～），左殿部の嚢胞，瘻孔切除及び左殿部の術後瘻孔であった。ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は処置後瘻孔を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 161 日目，被験者は左殿部の処置後瘻孔の分泌物と疼痛を訴え，入院した。先行して，投与 139～144 日目に，左殿部の瘻孔（消失）を発現していた。嚢胞ドレナージが実施され，再手術が推奨された。2 日後，嚢胞を切除し，処置後にポビドンヨード／ヨウ化カリウムの包帯剤交換を行った。関連する併用薬は，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は中断された。投与 169 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，処置後瘻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，他の病因として，殿部の嚢胞の既往歴と 20[redacted] 年に実施した左殿部の瘻孔切術を挙げた。

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		X
深部静脈血栓症				X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD TO ABT-494 30 MG QD	6[redacted]	MALE	MULTIPLE

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ANXIETY NEUROSIS	20[redacted]
LEFT SCIATIC SYNDROME	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P46Y 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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 53	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
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
DICLOFENAC	50 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING

BROMAZEPAM	1.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	10 MG	QD	-251	112
FOLIC ACID	5 MG	QD	1	ONGOING
HEPARIN	5000 OTHER	BID	54	67
PIP/TAZO	4.5 G	TID	54	67
VANCOMYCIN	1 G	BID	54	67

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

Event Description	LEFT LOWER LIMB CELLULITIS
Preferred term	蜂巣炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 51
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	85 (32 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	35 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	INFECTION DUE TO MILD TRAUMA
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	DEEP VENOUS THROMBOSIS OF LEFT LOWER LIMB
Preferred term	深部静脈血栓症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 54 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	67 (14 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	14 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，6[redacted] 歳（登録時）の混血男性であり，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 46 年間）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は蜂巣炎及び深部静脈血栓症を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 51 日目，被験者は左下肢の疼痛，浮腫及び発赤を発現した。投与 54 日目，被験者は左下肢の蜂巣炎の治療のため，入院した。同日，超音波検査を実施し，左下肢の深部静脈血栓症と診断された（検査結果の報告はなかった）。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，ヘパリン及びアピキサバンが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，prednisone であった。蜂巣炎のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 53 日目）。投与 67 日目（最終投与後 14 日目），左下肢の深部静脈血栓症は消失したと判断され，被験者は退院した。投与 85 日目（最終投与後 32 日目），追跡調査が行われ，同日に左下肢の蜂巣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，蜂巣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，皮膚の裂傷である外傷部からの細菌感染を挙げた。

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。

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
排尿困難		X		
卵巣嚢胞	X			
発熱		X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD TO ABT-494 15 MG QD	4[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
OSTEOARTHRITIS: LOW BACK PAIN	
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DRUG HEPATIC CYTOLYSIS	[redacted]20[redacted]
HOSPITALISATION FOR RA DIAGNOSIS	[redacted]20[redacted]
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 15 MG QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 161	161

Other Medications - Medications 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
FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	55	ONGOING
BACTRIM	400/80 MG	BID	163	164
ESOMEPRAZOLE	40 MG	QD	138	161
PREDNISONE	10 MG	QD	138	161
ULTRACET	325 MG PARACETAMOL + 37,5 TRAMADOL MG	TID	138	161

EVENT #1: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	MICTIONNAL BURNS
Preferred term	排尿困難
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 161
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	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] / 161
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
Severity	MODERATE
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	YES
SAE Criteria	NONE

EVENT #3: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	A COMPLICATED OVARIAN CYST
Preferred term	卵巣嚢胞
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 175 (14 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
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

* 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～）及び卵巣嚢胞（20[redacted] 年）であった。被験者は排尿困難，発熱及び卵巣嚢胞を発現した。

Clinical Course of Events 1, 2, and 3:

投与 161 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は発熱及び排尿困難を発現し，治療薬として Bactrim が投与された。発熱及び排尿困難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）。投与 175 日目，被験者は骨盤痛及び嘔吐を訴え，入院した。腹部骨盤画像検査で腹腔内に平均量の腹膜滲出液を伴う子宮腫瘤（右側面）が明らかになった。また，組織腫瘤には嚢胞に鞘状結腸血管が付随していた。核磁気共鳴画像法検査で直腸 S 状部及び盲腸部で消化管壁及び隣接する脂肪組織への浸潤，それに伴う腹水及び散在性の腹膜（sheets “peritoneux”）の肥厚が認められた。結腸内視鏡検査の結果は正常であった。腹腔鏡検査で小結節が認められた。骨盤壁，消化管及び横隔膜下部（cupola）に粟粒結節と考えられる像が認められた。子宮右側に

骨盤壁に癒着する嚢胞及び浸出液が認められた。関連する臨床検査値を下表に示す。最終診察時点で，卵巣嚢胞は未消失と判断され，被験者は入院を継続した。

治験責任医師は，発熱及び排尿困難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，卵巣嚢胞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，卵巣嚢胞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，既存の卵巣嚢胞に関連している可能性が高いことを挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Hemoglobin Reference Range: Not Reported Units: g/dL	Platelet Count Reference Range: Not Reported Units: 10^3/uL	White Blood Cell Count Reference Range: Not Reported Units: 10^3/uL	CA 125 Reference Range: Not Reported Units: UI
Day 192	Not Reported	Not Reported	Not Reported	600
Day 193	9.1	Not Reported	Not Reported	Not Reported
Day 194	11.0	301	16.100	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
細胆管炎	X	X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO MTX	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
CHOLELITHIASIS	
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
GASTROINTESTINAL: CHOLECYSTECTOMY	[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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 123	123

Other Medications - Medications 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	10 MG	EVERY WEEK	2	ONGOING
METOCLOPRAMIDE	10 MG	TID	129	ONGOING

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

Event Description	ANGIOCHOLITIS
Preferred term	細胆管炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 129 (6 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	161 (38 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	33 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，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，メトトレキサート群にランダム化された。ベースラインの BMI は 27.7（過体重と判断された）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），胆石症，胆嚢切除であった。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。被験者は細胆管炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 129 日目（最終投与後 6 日目），被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は食欲不振，疲労，悪心，暗色尿，腹痛，発熱，嘔吐及び黄疸の症状を伴う細胆管炎を発現し，入院した。腹部超音波検査で肝内胆管拡張が認められた。投与 139 日目，胆管の核磁気共鳴画像法検査で散在性の総胆管拡張（肝内胆管拡張なし）が認められた。治療薬として，セフォタキシム及びメトロニダゾールが投与された。投与 144 日目（最終投与後 21 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 123 日目）。投与 161 日目（最終投与後 38 日目），本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，細胆管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，細胆管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，年齢，性別，胆嚢切除の病歴及び過体重を含むリスク因子を挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Blood Urea Nitrogen Reference Range: 2.5 - 7.5 mmol/L	Creatinine Reference Range: 53 - 115 umol/L	Bilirubin Reference Range: 1 - 17 umol/L	Aspartate Amino-transferase Reference Range: 1 - 40 U/L	Alanine Amino-transferase Reference Range: 1 - 40 U/L	White Blood Cells Reference Range: 4 - 10 × 10^3/mm3
Day 129	12	138	158.4	149	38	21.1
Day 140	4.06	49	43.2	27	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
大腸ポリープ	X			

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

Medical History*	Onset Date
BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA	[redacted]20[redacted]
EMPHYSEMA/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: ESPHYSEMA	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
COLONIC ADENOMA	
DIVERTICULA OF COLON	
GASTRITIS ATROPHIC	
HYPERPLASTIC POLYPS OF THE COLON	
LATERALLY SPREADING TUMOR	

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2)
CIGARETTES (ONGOING, P47Y 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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 341	341

Other Medications - Medications 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
ANGIOTENSIN II ANTAGONISTS AND CALCIUM CHANNE	1 OTHER	QD	113	ONGOING
BACTRIM	400/80 MG	QD	6	376
CARBAZOCHROME	50 MG	BID	138	138
CELECOXIB	200 MG	BID	-36	340
DIMETICONE	5 ML	OTHER	134	134
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	3	339
LIDOCAINE	1 G	OTHER	134	134
LIDOCAINE	15 ML	OTHER	138	138
LOXOPROFEN	100 MG	QD	-36	340
MAGNESIUM OXIDE	330 MG	TID	83	112
MUBEN	500 ML	OTHER	138	138
OSMOSAL	500 ML	BID	138	138
PREDNISOLONE	1 MG	BID	-21	340
PRONASE	0.5 G	OTHER	134	134
SENNOSIDE A+B	24 MG	PRN	83	ONGOING
SODIUM BICARBONATE	1 G	OTHER	134	134
SODIUM PICOSULFATE	10 ML	OTHER	137	137
THROMBIN	20 ML	OTHER	138	138
TWYNSTA	40/5 MG	QD	1	112
UNIK ZORU	10 ML	OTHER	138	138
VONOPRAZAN	20 MG	QD	-21	168

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	LARGE INTESTINE POLYP
Preferred term	大腸ポリープ
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 138
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	139
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	UNDERLYING 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（2 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～），憩室症，結腸過形成性ポリープ及び結腸腺腫であった。ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は大腸ポリープを発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 138 日目，貧血（血液学的検査値の報告はなかった）による結腸内視鏡検査のため，被験者は入院した。結腸内視鏡検査で大腸ポリープを切除した。生検により結腸過形成性ポリープ及び結腸腺腫が認められた。投与 139 日目，本事象は消失したと判断され，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。

治験責任医師及び治験依頼者は，大腸ポリープ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（5[redacted] 歳超）及び喫煙歴（ほぼ 100 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 Drug	Death	Event of Interest
貧血				X
心タンポナーデ	X			X
口腔カンジダ症				X
心膜炎	X			
肺炎球菌性肺炎	X	X		X
敗血症	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 7.5 MG QD TO ABT-494 7.5 MG QD	6[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: HB:10.9G/DL	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
POST-MENOPAUSAL	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: CAESAREAN OPERARION	[redacted]19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: CAESAREAN OPERARION	[redacted]19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P30Y 0.4 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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 140	140

Other Medications - Medications 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
CELECOXIB	200 MG	BID	-43	141
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	3	136
LOXOPROFEN	200 MG	QD	1	142
TEPRENONE	50 MG	BID	1	141
ACMAIN	500 ML	BID	143	144
ALBUMIN HUMAN	50 ML	QD	147	149
AMBROXOL	45 MG	QD	140	141
CARBOHYDRATES NOS W/POTASSIUM CHLORIDE/SODIUM	500 ML	OTHER	141	142
DEXTROMETHORPHAN	15 MG	TID	140	141
ESOMEPRAZOLE	10 MG	QD	145	176
FUROSEMIDE	20 MG	QD	145	149
GARENOXACIN	400 MG	QD	140	142
GARENOXACIN	400 MG	QD	144	145
GUALENIC ACID	UNKNOWN ML	PRN	140	ONGOING
IMMUNOGLOBULIN HUMAN NORMAL	100 ML	QD	141	143
LEVOFLOXACIN	500 MG	QD	146	155
MEROPENEM	0.5-2.0 G	TID	141	159
MICONAZOLE	UNKNOWN G	PRN	149	156
OSMOSAL	500 ML	QD	143	161
PARACETAMOL	400 MG	PRN	144	181
POVIDONE-IODINE	UNKNOWN MG	PRN	149	177
SOLITA-T1	500 ML	QD	143	163
THROMBOMODULIN ALFA	16640 OTHER	QD	147	153
TRIAMCINOLONE	UNKNOWN G	PRN	147	ONGOING
VANCOMYCIN	750-1000 MG	BID	156	178
VITAMEDIN INTRAVENOUS	1 OTHER	QD	141	182

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

Event Description	PNEUMOCOCCAL PNEUMONIA
Preferred term	肺炎球菌性肺炎

AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 137
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	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION, LIFE THREATENING

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	CARDIAC TAMPONADE
Preferred term	心タンポナーデ
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 141 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
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	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

EVENT #3: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	PERICARDITIS
Preferred term	心膜炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 141 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
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	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

EVENT #4: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	SEPSIS
Preferred term	敗血症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 141 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
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	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

EVENT #5: EVENT OF INTEREST*

Event Description	ORAL CANDIDIASIS
Preferred term	口腔カンジダ症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 147 (7 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	163 (23 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	17 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 #6: EVENT OF INTEREST*

Event Description	ANEMIA
Preferred term	貧血
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 157 (17 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
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	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。喫煙者（0.4 箱／日を 30 年間）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び貧血であった。被験者は肺炎球菌性肺炎，心タンポナーデ，心膜炎，敗血症，口腔カンジダ症及び貧血を発現した。

Clinical Course of Events 1, 2, 3, 4, 5, and 6:

投与 137 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は粘液の増加，嗄声，呼吸困難及び低酸素血症を呈する肺炎球菌性肺炎を発現した。投与 141 日目，胸部 X 線検査で左下葉に肺炎が認められ，被験者は入院した。バイタルサインは，血圧は 119/84 mmHg，脈拍数は 98 拍/分，体温は 36.1°C，酸素飽和度は 97%であった。被験者は，呼吸困難と低酸素血症に改善がみられなかったため，酸素吸入を受けた。治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 140 日目）。胸部コンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査では心タンポナーデ及び肺炎が，心エコー検査では心膜炎が

認められた。血液の培養検査ではウェルシュ菌及び肺炎レンサ球菌が陽性で，尿の培養検査では肺炎球菌抗原が陽性であった。投与 141，142 及び 143 日目，胸腔穿刺が実施された。喀痰の培養検査ではカンジダ・アルビカンスが陽性で，胸膜液の培養検査では肺炎レンサ球菌，グラム陰性桿菌及びグラム陽性球菌が陽性であった。投与 145 日目（最終投与後 5 日目），胸部 CT 検査で両側胸水及び心嚢液貯留の悪化が認められた。心膜穿刺が実施され，化膿性分泌物を 550 mL 採取した。投与 146 日目（最終投与後 6 日目），胸部 X 線検査で心拡大及び両側胸水（両肺に浸潤影及びすりガラス様陰影が残る）のわずかな改善が認められた。投与 147 日目（最終投与後 7 日目），心嚢ドレナージのチューブより化膿性分泌物を 340 mL 採取した。同日の血液の培養検査の結果は陰性であった。投与 147 日目（最終投与後 7 日目），被験者は口腔カンジダ症を発現した。投与 150 日目（最終投与後 10 日目），心エコー検査で心嚢液の残存が認められたため，心嚢ドレナージのチューブより化膿性分泌物を採取した。投与 152 日目（最終投与後 12 日目），胸部 CT 検査で心嚢液貯留，左側胸水の改善，右側胸水の悪化が認められた。投与 153 日目（最終投与後 13 日目），右側の胸腔穿刺が実施され，分泌物を 560 mL 採取した。また，培養検査ではグラム陽性球菌が陽性であった。投与 154 日目（最終投与後 14 日目），心嚢液の培養検査の結果は陰性であった。投与 157 日目（最終投与後 17 日目），被験者は貧血（ヘモグロビンの臨床検査値の報告はなかった）を発現し，濃厚赤血球が輸血された。投与 163 日目（最終投与後 23 日目），口腔カンジダ症は消失したと判断された。投与 177 日目（最終投与後 37 日目），膿胸のためにビデオ補助下胸腔鏡手術を実施した。投与 196 日目（最終投与後 56 日目），下肢の超音波検査で両脚のヒラメ静脈に深部静脈血栓症が認められた。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，gualenic acid，デキストロメトルファン，アンブロキソール，ガレノキサシン，メロペネム，paracetamol，レボフロキサシン，バンコマイシン，カルボシステイン，アンピシリン／スルバクタム，フロセミド，アゾセミド，ドパミン，ドブタミン，ノルエピネフリン，トルバプタン，スピロノラクトン，トロンボモデュリンアルファ，ヒト免疫グロブリン，アムホテリシン B，endoxaban，フェンタニル，ミコナゾール，トリアムシノロン，Unacid 及びポビドンヨードが投与された。被験者の状態は徐々に改善し，投与 241 日目（最終投与後 101 日目）に退院した。肺炎球菌性肺炎及び敗血症は消失したと判断された。最終診察時点で，心タンポナーデ，心膜炎及び貧血は未消失と判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，肺炎球菌性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，心タンポナーデ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，心タンポナーデ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，心膜炎及び肺炎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，心膜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，心膜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，肺炎及び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，他の病因として，既存の肺炎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，口腔カンジダ症及び貧血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: 3.3 - 8.60 × 10^3/uL	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 10. - 4.0 × 10^3/uL	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 1.0 - 4.0 × 10^3/uL	C- reactive Protein Reference Range: 0.0 - 0.14 mg/dL
Day 141 (Post-Treatment Day 2)	12.19	9.63	2.07	39.96
Day 143 (Post-Treatment Day 4)	21.06	19.24	1.01	Not Reported
Day 145 (Post-Treatment Day 6)	30.29	25.89	2.42	Not Reported
Day 149 (Post-Treatment Day 10)	20.81	18.72	0.83	Not Reported
Day 151 (Post-Treatment Day 12)	14.90	12.68	1.20	Not Reported
Day 159 (Post-Treatment Day 20)	9.36	6.45	1.68	Not Reported
Day 171 (Post-Treatment Day 32)	6.07	5.14	0.41	Not Reported
Day 178 (Post-Treatment Day 39)	11.72	9.57	0.73	Not Reported
Day 179 (Post-Treatment Day 40)	15.06	13.08	0.90	Not Reported
Day 180 (Post-Treatment Day 41)	10.57	9.09	0.84	Not Reported
Day 185 (Post-Treatment Day 46)	7.64	5.78	0.99	Not Reported
Day 191 (Post-Treatment Day 52)	8.45	6.67	1.05	Not Reported
Day 205 (Post-Treatment Day 66)	6.75	4.19	1.20	Not Reported

M13-545 試験（投与 72 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）： 2 論文
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 72 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，関節の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。 本報告書は，投与 72 週時までの有効性データ，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの安全性データ及び投与 72 週時までの追加データを示す。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，最後の被験者が投与 72 週時来院を完了した。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（以下「csDMARD」）による治療歴がある場合は，規定のウォッシュアウト期間を完了している，又はウォッシュアウト期間の長さが当該薬物の消失半減期の平均値の 5 倍以上である，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 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，関節の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 mg，15 mg 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。最後の被験者が第 1 ピリオドの最終来院（投与 48 週時）を終了した時点で，治験依頼者及び治験実施施設に対する治験薬の盲検を解除した。第 2 ピリオド終了時まで，被験者は非盲検で治験薬を処方された。すべての被験者は，盲検解除時に投与されていた治験薬の投与を継続した。第 2 ピリオドの非盲検下での治験薬の用量変更は不可とした。

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]

評価基準

有効性：

第 1 ピリオドの追加の評価項目には，すべての来院時（測定値を収集した来院）の次の項目を投与群別に要約した。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）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）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，5）DAS28（CRP），DAS28（ESR），SDAI 及び CDAI 基準に基づき低疾患活動性（以下「LDA」）又は臨床的寛解（以下「CR」）を達成した被験者の割合，6）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，7）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 以下であった被験者の割合，8）HAQ-DI のベースラインからの変化量が–0.3 以下であった被験者の割合，9）ACR / EULAR の Boolean 寛解，10）健康評価 QOL スコアのベースラインからの変化量，11）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，12）仕事の生産性及び活動障害に関する質問票のベースラインからの変化量，13）SF-36 のベースラインからの変化量，14）投与 24 及び 48 週時の修正トータルシャープスコア（以下「mTSS」）のベースラインからの変化量，15）投与 24 及び 48 週時の X 線画像上で関節の構造的損傷が認められなかった被験者（mTSS のベースラインからの変化量が 0 以下と定義）の割合，並びに 16）投与 24 及び 48 週時の X 線画像上での関節裂隙狭小化スコア及び関節骨びらんスコアのベースラインからの変化量。

長期有効性の評価（第 1 ピリオドと第 2 ピリオドの併合解析）では，投与 2，4，8，12，16，20，24，26，28，32，36，40，48 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，次の項目について解析する。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）CDAI 及び SDAI 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，7）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，8）HAQ-DI のベースラインからの変化量が–0.22 以下であった被験者の割合，9）HAQ-DI のベースラインからの変化量が–0.3 以下であった被験者の割合，10）すべての来院時における ACR / EULAR の Boolean 寛解，及び 11）副腎皮質ステロイドの併用状況（ベースライン時に副腎皮質ステロイドを使用していた被験者のみ）。

また，投与 96 週時及びそれ以降は 96 週ごとの来院時（又は早期中止来院時）に，第 2 ピリオドにおける X 線画像上の変化を次の項目で評価する。1）mTSS のベースラインからの変化量，2）X 線画像上で関節の構造的損傷の進展が認められなかった被験者（mTSS のベースラインからの変化量が 0 以下と定義）の割合，及び 3）X 線画像上の関節裂隙狭小化スコア及び関節骨びらんスコア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：

追加の評価項目：連続変数については，投与及び地理的地域を固定因子，対応するベースライン値を共変量とする共分散分析モデルを用いて各来院時の統計的推定を行った。名目上の *P* 値のみを示した。救援治療基準（投与 12～24 週時の間の連続する 2 回の来院時に，圧痛関節数及び腫脹関節数の 20%以上の改善が達成されていないと定義）に該当した被験者，又は投与 26 週時に救援治療切替え基準（CDAI に基づく CR を達成せず，圧痛関節数及び腫脹関節数の 20%以上の改善が達成されていないと定義）に該当した被験者について，主要解析では最終観測値による欠測値補完法により救援治療後のデータを上書きした。また，救援治療の有無に関わらず，要約統計量を用いて as observed（以下「AO」）データを要約した。

2 値変数について，投与群別の頻度及び割合を示した。主要評価項目と同様の Cochran-Mantel-Haenszel 解析を実施し，名目上の *P* 値のみを算出した。主要解析にはノンレスポンダーインピュテーションを用いた。また，救援治療基準（投与 12～24 週時の間の連続する 2 回の来院時に圧痛関節数及び腫脹関節数の 20%以上の改善が達成されていないと定義）に該当した被験者，又は投与 26 週時に救援治療切替え基準（CDAI に基づく CR を達成せず，圧痛関節数及び腫脹関節数の 20%以上の改善が達成されていないと定義）に該当した被験者は，救援治療後の来院時にノンレスポンダーとして取り扱った。また，救援治療の有無に関わらず，頻度及び割合を用いて AO データを要約した。

ACR20 / 50 / 70 反応率，DAS28（CRP）及び CDAI に基づく LDA 及び CR，並びに DAS28（CRP），HAQ-DI 及び疼痛のベースラインからの変化量を含む，特定の有効性評価項目について，投与群別に経時的なプロット図を示した。

投与 24 及び 48 週時のその他の mTSS 関連の評価項目について，FAS を対象に線形外挿及び AO 解析に基づき解析した。投与 24 週時の関節裂隙狭小化スコア及び関節骨びらんスコアのベースラインからの変化量について，線形外挿及び AO 解析を実施した。

長期有効性評価項目：投与順別に要約統計量を示した。最長で投与 48 週時まで，投与順別に経時的なプロット図を示した。欠測値の補完又は救援治療の調整は行わなかった。すべての有効性解析は AO 解析に基づいて実施した。

日本人部分集団：日本人部分集団を対象に，特定の評価項目について有効性解析を実施した。主要評価項目及び重要な副次評価項目の多重性の制御は，MTX 群，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群にランダム化された被験者の全体の試験対象集団解析のみに適用された。

日本人部分集団解析では多重性の調整は行わず，すべての有効性解析について名目上の *P* 値のみを示した。また，日本人部分集団解析では地理的地域で調整したモデルは用いなかった。日本人部分集団の被験者数は少なかったため，名目上の *P* 値の解釈は慎重に行う必要がある。

主要評価項目の部分集団解析は，全体の試験対象集団のみに適用される。日本人部分集団では，被験者数が少なかったため部分集団解析を計画しなかった。

薬物動態：

適切な統計手法を用いて，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：

有害事象，臨床検査及びバイタルサインにより標準的な安全性解析を行った。投与群別の有害事象を発現した被験者数と割合を，ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）の器官別大分類別（以下「SOC」）及び基本語（以下「PT」）別に示した。曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現率（件数及び被験者数換算）を示した。各来院時のすべての臨床検査パラメータ及びバイタルサインのベースラインからの平均変化量を，実際に受けた投与に基づき評価時点別に要約した。バイタルサイン及び臨床検査値について，臨床的に意味があるものと判断する基準に該当する被験者数及び割合を投与群別に示した。

長期安全性の評価では，累積曝露期間で調整した有害事象発現率，臨床検査パラメータ及びバイタルサインのベースラインからの平均変化量，並びに臨床検査値及びバイタルサインにおける臨床的に意味があるものと判断する基準に該当する被験者の割合を解析した。曝露期間で調整した 100 人年あたりの有害事象の発現率は，事象発

現時に実際に受けていた（曝露された）投与に基づいて示した。有害事象が発現した被験者の一覧を SOC 及び PT 別に示した。臨床検査値及びバイタルサインにおける臨床的に意味があるものと判断する基準に該当する被験者数及び割合並びに一覧は，事象発現時に実際に受けていた投与に基づいて示した。曝露グループは以下の通りとする。

1. MTX 単独群
2. ウパダシチニブ 15 mg 単独群
3. ウパダシチニブ 30 mg 単独群
4. 全ウパダシチニブ 15 mg 群
5. 全ウパダシチニブ 30 mg 群

日本人部分集団の解析では，以下 2 つの曝露グループを追加する。

1. ウパダシチニブ 7.5 mg 単独群
2. 全ウパダシチニブ 7.5 mg 群

各来院日のすべての臨床検査パラメータ及びバイタルサイン（連続値）のベースラインからの平均変化量を，以下に示す「実際の治療順」別に要約した。

1. MTX 群（ウパダシチニブの併用なし）
2. ウパダシチニブ 15 mg 群（MTX/csDMARD の併用なし）
3. ウパダシチニブ 30 mg 群（MTX/csDMARD の併用なし）
4. MTX→ ウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）＋MTX 群
5. MTX→ ウパダシチニブ 30 mg（1 日 1 回）＋MTX 群
6. ウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）→ ウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）＋MTX/csDMARD 群
7. ウパダシチニブ 30 mg（1 日 1 回）→ ウパダシチニブ 30 mg（1 日 1 回）＋MTX/csDMARD 群

日本人部分集団の解析では，以下 3 つの投与順を追加する。

1. ウパダシチニブ 7.5 mg 群（MTX/csDMARD の併用なし）
2. MTX→ ウパダシチニブ 7.5 mg（1 日 1 回）＋MTX 群
3. ウパダシチニブ 7.5 mg（1 日 1 回）→ ウパダシチニブ 7.5 mg（1 日 1 回）＋MTX/csDMARD 群

要約 / 結論

有効性の結果：

全体の試験対象集団：

投与 24～48 週時（第 1 ピリオド終了時）まで，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症状及び徴候並びに身体機能及び健康関連 QOL は，開始時に MTX 群にランダム化された被験者と比較して開始時にウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg 群にランダム化された被験者で良好な反応が継続した。投与 24 及び 48 週時の関節の構造的損傷の防止は，MTX と比較してウパダシチニブで有効であることが示された。

長期継続投与期間（第 2 ピリオド）の投与 72 週時まで，関節リウマチの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 又は 30 mg（いずれも 1 日 1 回）投与による効果は持続した。全体的に，いずれの投与順でも，投与 24 週時以降の効果は維持又は継続的に改善した。ウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg 若しくは MTX 単独療法を受けた被験者では，投与 24 週時以降の症状及び徴候，疾患活動性並びに身体機能において，MTX の投与を受けた被験者と比較してウパダシチニブの投与を受けた被験者で数値的におおむね高い改善が認められた。救援治療のため投与 26 週時に MTX 単独療法から MTX + ウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg の投与に切り替えた被験者では，全体的にウパダシチニブ追加後の有効性は速やかに改善し，経時的に持続した。救援治療のため投与 26 週時にウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg 単独療法からウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg + MTX の投与に切り替えた被験者では，MTX 単独療法から MTX + ウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg の投与に切り替えた被験者と比較していずれの有効性評価項目でも一貫して改善の程度は小さかったが，MTX 追加後の有効性に改善が認められ，経時的に持続した。

日本人部分集団：

投与 24～48 週時（第 1 ピリオド終了時）まで，MTX による治療経験がない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症状及び徴候並びに身体的機能及び健康関連 QOL は，開始時に MTX 群にランダム化された被験者と比較して開始時にウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 又は 30 mg（いずれも 1 日 1 回）群にランダム化された被験者で良好な反応が継続した。投与 24 及び 48 週時の関節の構造的損傷の防止は，MTX 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）でより有効であることが示された。

長期継続投与期間（第 2 ピリオド）の投与 72 週時まで，関節リウマチの症状及び徴候の治療並びに身体的機能及び健康関連 QOL の改善において，ウパダシチニブ投与による効果は持続した。全体的に，いずれの投与順でも，投与 24～72 週時の効果は維持又は継続的に改善した。ウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 又は 30 mg 若しくは MTX 単独療法を受けた被験者では，投与 24 週時以降の症状及び徴候，疾患活動性並びに身体機能において，MTX の投与を受けた被験者と比較してウパダシチニブの投与を受けた被験者で数値的におおむね高い改善が認められた。救援治療のため投与 26 週時に MTX 単独療法から MTX + ウパダシチニブの投与に切り替えた被験者では，ウパダシチニブ追加後に有効性の改善が認められ，経時的に持続した。救援治療のため投与 26 週時にウパダシチニブ単独療法からウパダシチニブ + MTX の投与に切り替えた被験者では，救援治療開始後に有効性の改善が認められ，経時的に持続した。日本人部分集団の被験者数は少なかったが，有効性の結論は全体の試験対象集団の結論と一致していた。

薬物動態の結果：

血漿中ウパダシチニブ濃度の結果は，過去のウパダシチニブの薬物動態評価から推定された濃度と一致していた。24 時間の投与間隔において，血漿中ウパダシチニブ濃度の平均値の範囲は，15 mg 群で 6.05～25.0 ng/mL，及び 30 mg 群で 13.4～71.0 ng/mL であった。

本試験では，ウパダシチニブ 7.5 mg の投与を受けた日本人被験者は少なかったため，得られた薬物動態データはわずかであった。より頑健な薬物動態評価ができるように，ウパダシチニブ 7.5 mg 群の結果は，他の用量群及び他の試験の結果と併合して，母集団薬物動態解析に含める。

安全性の結果：

全体の試験対象集団：

本試験（M13-545 試験）では，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 72 週間単独投与したとき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日（長期全曝露）までに多く認められた（いずれかの投与群で発現率が 5 件/100 人年以上）有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，上気道感染，尿路感染，鼻咽頭炎，高血圧，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，好中球減少症，高トリグリセリド血症，気管支炎，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，頭痛，帯状疱疹，下痢，貧血，悪心，咳嗽，関節リウマチの悪化及び消化不良であった。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，MTX 単独群（8.6 件/100 人年）と比較してウパダシチニブ 15 mg 単独群（10.3 件/100 人年）及び 30 mg 単独群（10.9 件/100 人年）で高かった。100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率も，MTX 単独群（11.7 件/100 人年）と比較してウパダシチニブ 15 mg 単独群（13.9 件/100 人年）及び 30 mg 単独群（15.1 件/100 人年）で高かった。また，全ウパダシチニブ 15 mg 群及び全ウパダシチニブ 30 mg 群の 100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率は，それぞれウパダシチニブ 15 mg 単独群及び 30 mg 単独群と同程度であった。

死亡に至った有害事象が 11 名に発現し，その他に 1 名が死亡に至った有害事象の報告はなかったが死亡した。これら 12 名のうち 3 名は，治験薬の最終投与から 30 日以降（非治験薬投与下）に死亡した。すべての死亡において，死亡事象の種類に関する特定のパターンは認められなかった。死亡に至った有害事象のうち，ウパダシチニブ 15 mg 単独群 1 名に認められた心筋梗塞及び低酸素性虚血性脳症（独立した心血管事象判定委員会［以下「CAC」］により，データベース固定後に低酸素性虚血性脳症のみが死因と判断された），並びにウパダシチニブ 30 mg 単独群 1 名に認められた腹膜炎が，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。

報告された重篤な感染症の種類は，中等症から重症の活動性関節リウマチを有する患者集団で予測された種類とおおむね一致していた。100 人年あたりの日和見感染の発現率は，すべての投与群で低かった。日和見感染は，MTX 単独群で報告されなかった。4 件のサイトメガロウイルス検査陽性が報告されたウパダシチニブ 30 mg 単独群を除き，2 件以上の日和見感染が発現した投与群はなかった。ウパダシチニブ 30 mg 単独群で報告された 4 件のサイトメガロウイルス検査陽性は同一被験者に認められたものであり，無症候性であった（治験責任［担当］医師がすべての免疫抑制患者に対する標準診療として，12 週間ごとのサイトメガロウイルス抗原検査を実施していたため確認された）。

中枢神経系及び目への影響を伴う帯状疱疹は報告されなかった。帯状疱疹の大部分は，1 つ又は 2 つの皮膚分節に発現し，非重篤であった。活動性結核が 3 名に認められた（チュニジアのウパダシチニブ 15 mg 単独群で 1 名，日本及びグアテマラのウパダシチニブ 30 mg 単独群で各 1 名）。

薬剤に関連する肝障害は，大部分が無症候性のトランスアミナーゼ上昇であった。Hy's law の基準に該当した被験者はいなかった。3 件の消化管穿孔が報告された。その内訳は，痔瘻（ウパダシチニブ 15 mg 単独群で 1 名），腹膜炎及び大腸穿孔（ウパダシチニブ 30 mg 単独群で各 1 名）であった。

単独群で報告された悪性腫瘍は，ウパダシチニブ 15 mg 単独群で 5 件（1.3 件/100 人年），30 mg 単独群で 6 件（1.6 件/100 人年）及び MTX 単独群で 2 件（0.6 件/100 人年）であった。このうち，ウパダシチニブ 15 mg 単独群の 1 件及び 30 mg 単独群の 2 件は非黒色腫皮膚癌であった。MTX 単独群では非黒色腫皮膚癌は報告されなかった。全ウパダシチニブ群で報告された悪性腫瘍は，全ウパダシチニブ 15 mg 群で 5 件（1.2 件/100 人年）及び 30 mg 群で 8 件（1.9 件/100 人年）であった。このうち，全ウパダシチニブ 15 mg 群の 1 件及び 30 mg 群の 4 件は非黒色腫皮膚癌であった。いずれの投与群でもリンパ腫を発現した被験者はいなかった。悪性腫瘍の種類は，関節リウマチの試験集団で予測された種類と一致していた。ウパダシチニブ 15 mg 単独群で認められた基底細胞癌 1 件，並びにウパダシチニブ 30 mg 単独群で認められた子宮癌及び子宮頚部癌（ステージ 0）各 1 件の合計 3 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。また，悪性黒色腫の既往歴（19[redacted]年）を有するウパダシチニブ 15 mg 単独群の被験者 1 名が，遠隔転移を伴う悪性黒色腫の有害事象により投与 110 日目に死亡した。

合計で 18 件の判定された心血管系事象が報告された。内訳は，主要心血管系事象が 9 件，その他の判定された心血管系事象が 6 件，及び静脈血栓塞栓症が 3 件であった。判定された心血管事象が認められた被験者は，いずれも試験開始時に心血管リスク因子を有していた。ほとんどの事象は，治験薬と「関連なし」と評価された。

ほとんどの貧血の重症度は軽度から中等度で，治験薬の投与中止に至った事象は少なかった。治験薬の投与中止に至った好中球減少症又はリンパ球減少症は認められなかった。リンパ球減少症はいずれも非重篤であった。症候性で横紋筋融解症を伴わないクレアチンホスホキナーゼ増加が 6 件報告された。

いずれの投与群でも，ベースライン時及びすべての来院時の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 M 及び G）の平均値は，おおむね基準値範囲内であった。被験者レベルでは，グレード 3 のヘモグロビン，好中球数，リンパ球数又は白血球数の減少が認められた被験者の割合が，ウパダシチニブ 15 mg 単独群及び MTX 単独群と比較してウパダシチニブ 30 mg 単独群で高かった。グレード 3 のヘモグロビン，好中球数，リンパ球数又は白血球数の減少が認められた被験者の割合は，全ウパダシチニブ 15 mg 群と比較して全ウパダシチニブ 30 mg 群で高かった。グレード 4 のヘモグロビン減少が認められた被験者の割合は，ウパダシチニブ 15 mg 単独群と比較してウパダシチニブ 30 mg 単独群及び MTX 単独群で高かった。グレード 4 のヘモグロビン減少が認められた被験者の割合は，全ウパダシチニブ 15 mg 群と比較して全ウパダシチニブ 30 mg 群で高かった。グレード 4 のリンパ球数及び白血球数減少が認められた被験者の割合は低く，単独群のみに認められた。

ウパダシチニブ 30 mg 単独群の 1 名にグレード 4 の好中球数減少が認められ，好中球数減少症の発現と同時期（グレード 4 の減少の 4 日前）に感染症（肺炎及び敗血症）を発現していた。本被験者は，グレード 4 の白血球数及びリンパ球数減少も発現し，肺炎及び敗血症により死亡した。グレード 4 の血小板数減少はウパダシチニブ 30 mg 単独群の 1 名に 1 評価時点のみで報告され，無症候性であった。

グレード 3 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，ウパダシチニブ 15 mg 単独群及び 30 mg 単独群で同程度であり，MTX 単独群と比較してウパダシチニブ単独群で高かった。グレード 3 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が認められた被験者の割合は，全ウパダシチニブ 15 mg 群と比較して全ウパダシ

チニブ 30 mg 群で高かった。グレード 4 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加は単独群のみで認められた。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により治験薬の投与中止に至った被験者はおらず，筋肉痛を発現した 2 名を除き，いずれも無症候性であった。筋肉痛を発現した被験者では，グレード 3 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加は 1 時点のみで認められた。全ウパダシチニブ 30 mg 群の 1 名でグレード 3 の血清クレアチニン増加及びウパダシチニブ 15 mg 単独群の 1 名でグレード 4 の血清クレアチニン増加がいずれも 1 時点のみで認められた。

グレード 3 の ALT 及び 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 単独群及び 30 mg 単独群と比較して MTX 単独群で高かった。グレード 3 の ALT 増加が認められた被験者の割合は，全ウパダシチニブ 15 mg 群と全ウパダシチニブ 30 mg 群で同程度であった。グレード 3 の AST 増加が認められた被験者の割合は，全ウパダシチニブ 15 mg 群と比較して全ウパダシチニブ 30 mg 群で高かった。グレード 4 の ALT 及び AST 増加は，ほとんどの被験者で認められず，発現した被験者はいずれも単独群であった。

ベースラインから投与 72 週時までのバイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，心拍数，呼吸数及び体温）の平均変化量は，いずれの投与群でも臨床的に意味があるものではないと判断された。

日本人部分集団：

本報告書のデータカットオフ日までに，有害事象（重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象を含む）の発現割合によって評価した，本試験に組み入れられた日本人被験者を対象にウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 及び 30 mg をいずれも 1 日 1 回投与したときの忍容性はおおむね良好であった。

日本人部分集団で 1 件の死亡が報告された。本被験者はウパダシチニブ 30 mg 単独療法を受けており，突然死（CAC により心血管事象による死亡と判定された）により死亡した。突然死は，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。多く認められた有害事象（いずれかの投与群で 10 件/100 人年以上）は，鼻咽頭炎，上気道の炎症，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，便秘，湿疹，高血圧，無症候性のサイトメガロウイルス検査陽性，ざ瘡様皮膚炎，帯状疱疹，悪心，口内炎，体重増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，咳嗽，胃腸炎，上気道感染，咽頭炎及び関節リウマチの悪化であった。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 単独群（14.1 件/100 人年），15 mg 単独群（2.7 件/100 人年）及び 30 mg 単独群（11.8 件/100 人年）と比較して MTX 単独群（18.7 件/100 人年）で高かった。100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 7.5 mg 単独群（19.7 件/100 人年），15 mg 単独群（10.7 件/100 人年）及び MTX 単独群（12.5 件/100 人年）と比較してウパダシチニブ 30 mg 単独群（26.5 件/100 人年）で高かった。

全ウパダシチニブ 7.5 mg 群，全ウパダシチニブ 15 mg 群及び全ウパダシチニブ 30 mg 群の 100 人年あたりの有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率は，それぞれウパダシチニブ 7.5 mg 単独群，15 mg 単独群及び 30 mg 単独群と同程度であった。治験薬の投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象の種類では，いずれの投与群でも特定のパターンは認められなかった。

多く認められた特に注目すべき有害事象（いずれかの投与群で 15 件/100 人年超）は，日和見感染，肝障害，帯状疱疹及びクレアチンホスホキナーゼ増加であった。100 人年あたりの帯状疱疹の発現率は，MTX 単独群と比較してすべてのウパダシチニブ単独群で高かった。100 人年あたりの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 単独群及び MTX 単独群と比較してウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg 単独群で高く，ウパダシチニブ投与の用量依存性が認められた。横紋筋融解症を発現した被験者又は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認められなかった。クレアチンホスホキナーゼ増加が認められた 4 件は，症候性であった（4 件とも筋肉痛に関連していた）。

結論：

全体の試験対象集団：

本試験（M13-545 試験）の投与 24～48 週時（第 1 ピリオド終了時）までに，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対する，関節リウマチの症状及び徴候の治療並びに身体的機能及び健康関連 QOL 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 MTX に対する一貫した優越性が継続することが示された。また，線形外挿及び AO 解析のいずれでも，ウパダシチニブによる関節の構造的損傷の防止が示された。

第 2 ピリオドの投与 72 週時まで，関節リウマチの症状及び徴候の治療並びに身体的機能の改善において，ウパダシチニブによる効果の持続が示された。ウパダシチニブの安全性は，MTX とおおむね同程度で維持された。

本試験の投与 72 週時までの有効性及び安全性の結果に基づき，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）投与でのベネフィット・リスクのプロファイルは良好と考えられる。

日本人部分集団：

本試験（M13-545 試験）の投与 24～48 週時（第 1 ピリオド終了時）までの日本人部分集団では，MTX による治療経験がない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，関節リウマチの症状及び徴候並びに身体的機能及び健康関連 QOL の改善において，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 MTX に対する一貫して優れた有効性が継続することが示された。関節の構造的損傷の防止において，MTX 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）で効果が認められた。

第 2 ピリオドの投与 72 週時まで，日本人部分集団における関節リウマチの症状及び徴候の治療並びに身体的機能及び健康関連 QOL の改善において，ウパダシチニブによる効果の持続が示された。日本人部分集団におけるウパダシチニブの全般的な治療効果は，全体の試験対象集団で得られた結論と一致していた。日本人部分集団における投与 72 週時までの有効性及び安全性の結果に基づき，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る。

表 1. 長期投与時の曝露グループ別の有害事象の 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			
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX MONO (N=314) (PYS=350.6) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD MONO (N=317) (PYS=389.5) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD MONO (N=314) (PYS=383.9) EVENTS (E/100PYS)	ANY 15 MG QD (N=335) (PYS=433.5) EVENTS (E/100PYS)	ANY 30 MG QD (N=332) (PYS=418.4) EVENTS (E/100PYS)
ANY ADVERSE EVENT	1056 (301.2)	1323 (339.7)	1348 (351.1)	1463 (337.5)	1469 (351.1)
血液およびリンパ系障害					
貧血	9 (2.6)	22 (5.6)	16 (4.2)	23 (5.3)	19 (4.5)
大球性貧血	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
赤血球減少症	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
低色素血	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
内出血発生の増加傾向	1 (0.3)	0	0	0	0
鉄欠乏性貧血	4 (1.1)	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
白血球増加症	2 (0.6)	9 (2.3)	2 (0.5)	10 (2.3)	2 (0.5)
白血球減少症	16 (4.6)	12 (3.1)	13 (3.4)	15 (3.5)	18 (4.3)
リンパ球増加症	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
リンパ球減少症	17 (4.8)	9 (2.3)	14 (3.6)	9 (2.1)	15 (3.6)
大赤血球症	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
単球減少症	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
好中球減少症	10 (2.9)	14 (3.6)	25 (6.5)	18 (4.2)	34 (8.1)
好中球増加症	3 (0.9)	10 (2.6)	2 (0.5)	10 (2.3)	2 (0.5)
汎血球減少症	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
血小板減少症	1 (0.3)	0	3 (0.8)	0	3 (0.7)
TOTAL EVENTS	63 (18.0)	81 (20.8)	78 (20.3)	90 (20.8)	96 (22.9)
心臓障害					
急性冠動脈症候群	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
急性心筋梗塞	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
狭心症	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
上室性不整脈	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
心房細動	3 (0.9)	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)
心房頻脈	1 (0.3)	0	0	0	0
第一度房室ブロック	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
徐脈	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
心不全	0	2 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.2)
うっ血性心不全	1 (0.3)	0	0	0	0
心粗動	1 (0.3)	0	0	0	0

		ABT-494			
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX MONO (N=314) (PYS=350.6) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD MONO (N=317) (PYS=389.5) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD MONO (N=314) (PYS=383.9) EVENTS (E/100PYS)	ANY 15 MG QD (N=335) (PYS=433.5) EVENTS (E/100PYS)	ANY 30 MG QD (N=332) (PYS=418.4) EVENTS (E/100PYS)
心筋症	1 (0.3)	0	0	0	0
心筋梗塞	0	2 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.2)
心筋虚血	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
動悸	3 (0.9)	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
梗塞後狭心症	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
洞性徐脈	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.2)
洞結節機能不全	1 (0.3)	0	0	0	0
頻脈	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
心室性期外収縮	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	17 (4.8)	10 (2.6)	13 (3.4)	10 (2.3)	13 (3.1)
先天性、家族性および遺伝性障害					
5型高脂血症	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
耳および迷路障害					
耳痛	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
耳管開放	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
耳垢分泌過多	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
中耳滲出液	2 (0.6)	0	0	0	0
耳鳴	1 (0.3)	3 (0.8)	0	3 (0.7)	0
回転性めまい	5 (1.4)	4 (1.0)	2 (0.5)	5 (1.2)	2 (0.5)
TOTAL EVENTS	8 (2.3)	9 (2.3)	4 (1.0)	10 (2.3)	4 (1.0)
内分泌障害					
クッシング様症状	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
続発性副甲状腺機能亢進症	1 (0.3)	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	2 (0.6)	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0
甲状腺腫瘤	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
TOTAL EVENTS	3 (0.9)	1 (0.3)	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)
眼障害					
眼瞼炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX MONO (N=314) (PYS=350.6) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 15 MG QD MONO (N=317) (PYS=389.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD MONO (N=314) (PYS=383.9) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 ANY 15 MG QD (N=335) (PYS=433.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 ANY 30 MG QD (N=332) (PYS=418.4) EVENTS (E/100PYS)
白内障	2 (0.6)	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)
霰粒腫	0	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0
結膜充血	1 (0.3)	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎	1 (0.3)	2 (0.5)	2 (0.5)	3 (0.7)	2 (0.5)
角膜混濁	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
複視	1 (0.3)	0	0	0	0
眼乾燥	4 (1.1)	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)
眼球突出症	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
眼脂	1 (0.3)	0	0	0	0
眼そう痒症	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
眼瞼浮腫	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
緑内障	0	0	2 (0.5)	0	3 (0.7)
流涙増加	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
黄斑円孔	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
眼部不快感	1 (0.3)	0	0	0	0
眼充血	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
翼状片	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
網膜変性	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
網膜裂孔	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
網膜症	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
強膜炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
潰瘍性角膜炎	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
霧視	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
硝子体浮遊物	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
眼球乾燥症	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
TOTAL EVENTS	12 (3.4)	18 (4.6)	16 (4.2)	20 (4.6)	17 (4.1)
胃腸障害					
腹部不快感	1 (0.3)	3 (0.8)	1 (0.3)	4 (0.9)	1 (0.2)
腹部膨満	0	2 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.2)
腹痛	6 (1.7)	7 (1.8)	7 (1.8)	7 (1.6)	7 (1.7)
下腹部痛	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
上腹部痛	7 (2.0)	7 (1.8)	6 (1.6)	8 (1.8)	6 (1.4)
腹部圧痛	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
腹壁血腫	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
酸消化性障害	1 (0.3)	0	0	0	0
痔瘻	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX MONO (N=314) (PYS=350.6) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 15 MG QD MONO (N=317) (PYS=389.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD MONO (N=314) (PYS=383.9) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 ANY 15 MG QD (N=335) (PYS=433.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 ANY 30 MG QD (N=332) (PYS=418.4) EVENTS (E/100PYS)
肛門出血	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
水疱性出血性口峡炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
アフタ性潰瘍	1 (0.3)	0	0	0	0
腹水	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
慢性胃炎	0	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)
大腸炎	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
便秘	3 (0.9)	5 (1.3)	18 (4.7)	5 (1.2)	19 (4.5)
クローン病	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
齲歯	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.5)
歯組織の壊死	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
下痢	13 (3.7)	25 (6.4)	17 (4.4)	26 (6.0)	17 (4.1)
腸憩室	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
口内乾燥	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.8)	1 (0.2)	3 (0.7)
十二指腸潰瘍	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
十二指腸炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
消化不良	18 (5.1)	10 (2.6)	5 (1.3)	11 (2.5)	5 (1.2)
小腸炎	0	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)
心窩部不快感	4 (1.1)	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
食中毒	1 (0.3)	0	5 (1.3)	0	5 (1.2)
排便回数増加	1 (0.3)	0	0	0	0
胃障害	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
胃ポリープ	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
胃潰瘍	0	0	3 (0.8)	1 (0.2)	3 (0.7)
胃炎	3 (0.9)	5 (1.3)	7 (1.8)	5 (1.2)	8 (1.9)
びらん性胃炎	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
胃腸出血	2 (0.6)	0	0	0	0
胃腸音異常	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
胃食道逆流性疾患	4 (1.1)	5 (1.3)	6 (1.6)	6 (1.4)	6 (1.4)
歯肉退縮	2 (0.6)	0	0	0	0
血便排泄	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
痔出血	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
痔核	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.8)	1 (0.2)	3 (0.7)
裂孔ヘルニア	1 (0.3)	0	2 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.5)
嵌頓臍径ヘルニア	0	0	0	0	1 (0.2)
臍径ヘルニア	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
過敏性腸症候群	3 (0.9)	1 (0.3)	4 (1.0)	1 (0.2)	4 (1.0)
大腸穿孔	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
大腸ポリープ	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX MONO (N=314) (PYS=350.6) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 15 MG QD MONO (N=317) (PYS=389.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD MONO (N=314) (PYS=383.9) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 ANY 15 MG QD (N=335) (PYS=433.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 ANY 30 MG QD (N=332) (PYS=418.4) EVENTS (E/100PYS)
口腔内潰瘍形成	1 (0.3)	2 (0.5)	3 (0.8)	2 (0.5)	3 (0.7)
悪心	35 (10.0)	25 (6.4)	16 (4.2)	25 (5.8)	16 (3.8)
嚥下痛	2 (0.6)	2 (0.5)	1 (0.3)	3 (0.7)	1 (0.2)
食道潰瘍	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
食道炎	0	0	0	1 (0.2)	0
口腔内不快感	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
口腔粘膜水疱形成	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
膵臓障害	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
膵炎	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
消化性潰瘍	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
歯周病	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
直腸出血	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
直腸ポリープ	1 (0.3)	0	0	0	0
唾液腺結石	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
歯の知覚過敏	1 (0.3)	0	0	0	0
口内炎	2 (0.6)	4 (1.0)	3 (0.8)	4 (0.9)	4 (1.0)
舌潰瘍	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
歯痛	4 (1.1)	3 (0.8)	2 (0.5)	3 (0.7)	2 (0.5)
臍ヘルニア	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
嘔吐	3 (0.9)	6 (1.5)	12 (3.1)	8 (1.8)	12 (2.9)
TOTAL EVENTS	126 (35.9)	135 (34.7)	149 (38.8)	147 (33.9)	155 (37.0)
一般・全身障害および投与部位の状態					
無力症	2 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
心臓死	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
胸部不快感	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
胸痛	3 (0.9)	2 (0.5)	2 (0.5)	4 (0.9)	5 (1.2)
嚢胞	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
死亡	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
薬物不耐性	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
顔面浮腫	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
顔面痛	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
疲労	2 (0.6)	10 (2.6)	2 (0.5)	11 (2.5)	2 (0.5)
体温変動感	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
歩行障害	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
全身性浮腫	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)

		ABT-494			
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX MONO (N=314) (PYS=350.6) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD MONO (N=317) (PYS=389.5) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD MONO (N=314) (PYS=383.9) EVENTS (E/100PYS)	ANY 15 MG QD (N=335) (PYS=433.5) EVENTS (E/100PYS)	ANY 30 MG QD (N=332) (PYS=418.4) EVENTS (E/100PYS)
重力性浮腫	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
ヘルニア痛	0	0	0	0	1 (0.2)
インフルエンザ様疾患	16 (4.6)	12 (3.1)	13 (3.4)	15 (3.5)	15 (3.6)
倦怠感	0	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)
浮腫	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
末梢性浮腫	7 (2.0)	2 (0.5)	5 (1.3)	2 (0.5)	6 (1.4)
疼痛	1 (0.3)	0	0	0	0
末梢腫脹	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
発熱	3 (0.9)	4 (1.0)	8 (2.1)	5 (1.2)	8 (1.9)
突然死	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
ワクチン接種部位疼痛	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
血管穿刺部位内出血	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
血管穿刺部位出血	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	36 (10.3)	46 (11.8)	40 (10.4)	53 (12.2)	47 (11.2)
肝胆道系障害					
細胆管炎	1 (0.3)	0	0	0	0
急性胆嚢炎	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
慢性胆嚢炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
胆石症	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.8)	1 (0.2)	3 (0.7)
胆嚢穿孔	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
胆嚢ポリープ	1 (0.3)	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0
肝機能異常	3 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.5)
脂肪肝	4 (1.1)	2 (0.5)	4 (1.0)	3 (0.7)	4 (1.0)
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
肝障害	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
非アルコール性脂肪性肝炎	0	0	0	1 (0.2)	0
脂肪性肝炎	1 (0.3)	0	0	0	0
TOTAL EVENTS	15 (4.3)	9 (2.3)	9 (2.3)	12 (2.8)	10 (2.4)
免疫系障害					
節足動物刺傷アレルギー	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
免疫グロブリン療法アレルギー	1 (0.3)	0	0	0	0

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX MONO (N=314) (PYS=350.6) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 15 MG QD MONO (N=317) (PYS=389.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD MONO (N=314) (PYS=383.9) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 ANY 15 MG QD (N=335) (PYS=433.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 ANY 30 MG QD (N=332) (PYS=418.4) EVENTS (E/100PYS)
過敏症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
季節性アレルギー	0	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)
TOTAL EVENTS	2 (0.6)	3 (0.8)	3 (0.8)	3 (0.7)	3 (0.7)
感染症および寄生虫症					
ダニ皮膚炎	0	4 (1.0)	0	4 (0.9)	0
急性副鼻腔炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
口角口唇炎	3 (0.9)	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)
無症候性細菌尿	0	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)
細菌感染	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
細菌性腎盂腎炎	1 (0.3)	0	0	0	0
細菌性膣症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
β溶血性レンサ球菌感染	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
体部白癬	0	0	1 (0.3)	0	2 (0.5)
気管支炎	21 (6.0)	20 (5.1)	22 (5.7)	25 (5.8)	22 (5.3)
細菌性気管支炎	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
カンピロバクター感染	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
カンジダ感染	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
よう	1 (0.3)	0	0	0	0
蜂巣炎	7 (2.0)	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)
男性外性器蜂巣炎	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
子宮頚管炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
条虫感染	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
慢性副鼻腔炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
結膜炎	3 (0.9)	2 (0.5)	2 (0.5)	3 (0.7)	2 (0.5)
細菌性結膜炎	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
コクサッキーウイルス感染	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
クリプトコッカス症	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
膀胱炎	3 (0.9)	9 (2.3)	6 (1.6)	9 (2.1)	7 (1.7)
感染性下痢	0	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0
憩室炎	0	1 (0.3)	4 (1.0)	1 (0.2)	4 (1.0)
耳感染	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
エンテロウイルス感染	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
丹毒	2 (0.6)	0	0	0	0
大腸菌性尿路感染	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)

		---------- ABT-494 ----------			
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX MONO (N=314) (PYS=350.6) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD MONO (N=317) (PYS=389.5) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD MONO (N=314) (PYS=383.9) EVENTS (E/100PYS)	ANY 15 MG QD (N=335) (PYS=433.5) EVENTS (E/100PYS)	ANY 30 MG QD (N=332) (PYS=418.4) EVENTS (E/100PYS)
女性生殖器結核	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
毛包炎	2 (0.6)	4 (1.0)	5 (1.3)	4 (0.9)	5 (1.2)
真菌感染	0	2 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.5)	2 (0.5)
皮膚真菌感染	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)
せつ	0	2 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.2)
胆嚢膿瘍	1 (0.3)	0	0	0	0
胃腸炎	11 (3.1)	11 (2.8)	7 (1.8)	12 (2.8)	7 (1.7)
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)
ウイルス性胃腸炎	2 (0.6)	0	2 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.5)
消化管感染	0	0	3 (0.8)	0	3 (0.7)
陰部ヘルペス	0	0	0	0	2 (0.5)
陰部単純ヘルペス	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	2 (0.5)
性器感染	1 (0.3)	0	0	0	0
歯肉炎	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.2)	4 (1.0)
肛径部膿瘍	0	0	0	1 (0.2)	0
ヘリコバクター感染	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
単純ヘルペス	1 (0.3)	2 (0.5)	4 (1.0)	2 (0.5)	4 (1.0)
帯状疱疹	4 (1.1)	21 (5.4)	18 (4.7)	22 (5.1)	18 (4.3)
播種性帯状疱疹	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
麦粒腫	0	0	1 (0.3)	0	2 (0.5)
膿痂疹	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
感染性嚢腫	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
感染	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
インフルエンザ	4 (1.1)	3 (0.8)	6 (1.6)	5 (1.2)	7 (1.7)
迷路炎	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
喉頭炎	2 (0.6)	3 (0.8)	1 (0.3)	4 (0.9)	1 (0.2)
潜伏結核	7 (2.0)	7 (1.8)	7 (1.8)	9 (2.1)	7 (1.7)
シラミ寄生	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
限局性感染	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
下気道感染	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.2)
肺感染	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
リンパ節結核	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
髄膜炎	0	0	0	0	1 (0.2)
爪カンジダ症	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
鼻ヘルペス	1 (0.3)	0	0	0	0
鼻咽頭炎	44 (12.5)	47 (12.1)	46 (12.0)	53 (12.2)	50 (12.0)
爪真菌症	2 (0.6)	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)
口腔カンジダ症	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)

		---------- ABT-494 ----------				
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX MONO (N=314) (PYS=350.6) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD MONO (N=317) (PYS=389.5) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD MONO (N=314) (PYS=383.9) EVENTS (E/100PYS)	ANY 15 MG QD (N=335) (PYS=433.5) EVENTS (E/100PYS)	ANY 30 MG QD (N=332) (PYS=418.4) EVENTS (E/100PYS)
口腔ヘルペス	7 (2.0)	8 (2.1)	7 (1.8)	8 (1.8)	9 (2.2)
外耳炎	0	5 (1.3)	2 (0.5)	5 (1.2)	2 (0.5)
中耳炎	0	3 (0.8)	0	3 (0.7)	0
パラインフルエンザウイルス感染	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
爪囲炎	2 (0.6)	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
耳下腺炎	1 (0.3)	0	0	0	0
歯周炎	3 (0.9)	3 (0.8)	3 (0.8)	3 (0.7)	3 (0.7)
結核性腹膜炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
腹膜炎	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
咽頭炎	15 (4.3)	10 (2.6)	17 (4.4)	13 (3.0)	18 (4.3)
細菌性咽頭炎	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0
咽頭扁桃炎	2 (0.6)	5 (1.3)	2 (0.5)	5 (1.2)	2 (0.5)
肺炎	7 (2.0)	10 (2.6)	10 (2.6)	13 (3.0)	11 (2.6)
細菌性肺炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
クリプトコッカス性肺炎	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
大腸菌性肺炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
歯髄炎	2 (0.6)	0	3 (0.8)	0	3 (0.7)
腎盂腎炎	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Q熱	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
気道感染	9 (2.6)	8 (2.1)	6 (1.6)	8 (1.8)	7 (1.7)
ウイルス性気道感染	0	6 (1.5)	4 (1.0)	7 (1.6)	4 (1.0)
鼻炎	2 (0.6)	4 (1.0)	0	5 (1.2)	0
鼻喉頭炎	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
敗血症	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
副鼻腔気管支炎	0	0	0	0	1 (0.2)
副鼻腔炎	14 (4.0)	14 (3.6)	7 (1.8)	14 (3.2)	8 (1.9)
皮膚細菌感染	1 (0.3)	0	0	0	0
皮膚カンジダ	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
皮膚感染	1 (0.3)	0	0	0	0
軟部組織感染	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
ブドウ球菌感染	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
股部白癬	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
白癬感染	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
足部白癬	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.3)	3 (0.7)	1 (0.2)
扁桃炎	10 (2.9)	5 (1.3)	8 (2.1)	9 (2.1)	10 (2.4)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX MONO (N=314) (PYS=350.6) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 15 MG QD MONO (N=317) (PYS=389.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD MONO (N=314) (PYS=383.9) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 ANY 15 MG QD (N=335) (PYS=433.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 ANY 30 MG QD (N=332) (PYS=418.4) EVENTS (E/100PYS)
レンサ球菌性扁桃炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
歯膿瘍	3 (0.9)	4 (1.0)	5 (1.3)	4 (0.9)	6 (1.4)
歯感染	1 (0.3)	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)
気管炎	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
気管気管支炎	1 (0.3)	0	0	0	0
結核	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
上気道感染	28 (8.0)	51 (13.1)	55 (14.3)	55 (12.7)	60 (14.3)
尿道炎	1 (0.3)	0	0	0	0
尿路感染	35 (10.0)	40 (10.3)	47 (12.2)	42 (9.7)	50 (12.0)
腟感染	1 (0.3)	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)
ウイルス感染	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
ウイルス性上気道感染	3 (0.9)	7 (1.8)	7 (1.8)	8 (1.8)	7 (1.7)
外陰部腟カンジダ症	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.5)
外陰腟真菌感染	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
外陰部腟炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
創傷感染	1 (0.3)	0	0	0	0
TOTAL EVENTS	284 (81.0)	369 (94.7)	369 (96.1)	413 (95.3)	404 (96.6)
傷害、中毒および処置合併症					
動物咬傷	0	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)
動物による引っかき傷	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
節足動物咬傷	4 (1.1)	0	0	0	0
背部損傷	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
口腔熱傷	1 (0.3)	0	0	0	0
第1度熱傷	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
第2度熱傷	1 (0.3)	0	0	0	0
眼部化学熱傷	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
鎖骨骨折	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
網膜振盪	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
挫傷	6 (1.7)	6 (1.5)	3 (0.8)	7 (1.6)	3 (0.7)
転倒	4 (1.1)	6 (1.5)	1 (0.3)	6 (1.4)	1 (0.2)
大腿骨骨折	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
足骨折	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.5)
骨折	1 (0.3)	0	0	0	0
転位骨折	1 (0.3)	0	0	0	0
手骨折	2 (0.6)	2 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.2)

		ABT-494			
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX MONO (N=314) (PYS=350.6) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD MONO (N=317) (PYS=389.5) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD MONO (N=314) (PYS=383.9) EVENTS (E/100PYS)	ANY 15 MG QD (N=335) (PYS=433.5) EVENTS (E/100PYS)	ANY 30 MG QD (N=332) (PYS=418.4) EVENTS (E/100PYS)
頭部損傷	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
股関節部骨折	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
上腕骨骨折	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
損傷	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
関節脱臼	4 (1.1)	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
関節損傷	1 (0.3)	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
裂傷	1 (0.3)	3 (0.8)	1 (0.3)	3 (0.7)	1 (0.2)
靭帯損傷	2 (0.6)	2 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.2)
靭帯断裂	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
靭帯捻挫	2 (0.6)	6 (1.5)	5 (1.3)	6 (1.4)	5 (1.2)
四肢損傷	1 (0.3)	4 (1.0)	1 (0.3)	4 (0.9)	1 (0.2)
半月板損傷	0	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)
筋断裂	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
肉離れ	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
過量投与	2 (0.6)	0	0	0	0
処置後瘻孔	1 (0.3)	0	0	0	0
外傷後疼痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
恥骨骨折	1 (0.3)	0	0	0	0
橈骨骨折	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
肋骨骨折	1 (0.3)	0	3 (0.8)	0	3 (0.7)
交通事故	2 (0.6)	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
皮膚擦過傷	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
軟部組織損傷	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
脊柱損傷	1 (0.3)	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
ストレス骨折	1 (0.3)	0	0	0	0
皮下血腫	1 (0.3)	0	0	0	0
サンバーン	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
腱断裂	0	3 (0.8)	0	3 (0.7)	0
熱傷	0	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.5)
胸椎骨折	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
脛骨骨折	1 (0.3)	0	0	0	0
歯牙破折	1 (0.3)	2 (0.5)	0	2 (0.5)	1 (0.2)
上肢骨折	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
創傷	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
手首関節骨折	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
TOTAL EVENTS	52 (14.8)	56 (14.4)	38 (9.9)	57 (13.1)	40 (9.6)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX MONO (N=314) (PYS=350.6) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 15 MG QD MONO (N=317) (PYS=389.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD MONO (N=314) (PYS=383.9) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 ANY 15 MG QD (N=335) (PYS=433.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 ANY 30 MG QD (N=332) (PYS=418.4) EVENTS (E/100PYS)
臨床検査					
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	30 (8.6)	32 (8.2)	30 (7.8)	33 (7.6)	32 (7.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	21 (6.0)	22 (5.6)	21 (5.5)	22 (5.1)	22 (5.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.3)	3 (0.8)	1 (0.3)	3 (0.7)	1 (0.2)
血中β－D－グルカン増加	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
血中ビリルビン増加	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
血中コレステロール増加	0	2 (0.5)	2 (0.5)	3 (0.7)	2 (0.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	11 (3.1)	35 (9.0)	83 (21.6)	39 (9.0)	86 (20.6)
血中クレアチニン増加	3 (0.9)	7 (1.8)	11 (2.9)	9 (2.1)	13 (3.1)
血中ブドウ糖	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
血中ブドウ糖異常	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
血中ブドウ糖増加	7 (2.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.2)	3 (0.7)
血中免疫グロブリンG減少	0	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)
血中免疫グロブリンM増加	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
血中カリウム減少	2 (0.6)	0	0	0	0
血中カリウム増加	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
血圧上昇	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.5)
血中トリグリセリド増加	0	2 (0.5)	1 (0.3)	3 (0.7)	1 (0.2)
血中尿素増加	0	5 (1.3)	0	5 (1.2)	0
血中尿酸増加	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
尿中血陽性	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
ボディ・マス・インデックス増加	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
サイトメガロウイルス検査陽性	0	0	4 (1.0)	0	4 (1.0)
尿中ブドウ糖陽性	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
ヘマトクリット減少	1 (0.3)	0	0	0	0

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX MONO (N=314) (PYS=350.6) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 15 MG QD MONO (N=317) (PYS=389.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD MONO (N=314) (PYS=383.9) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 ANY 15 MG QD (N=335) (PYS=433.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 ANY 30 MG QD (N=332) (PYS=418.4) EVENTS (E/100PYS)
ヘモグロビン減少	5 (1.4)	2 (0.5)	6 (1.6)	2 (0.5)	6 (1.4)
肝酵素上昇	5 (1.4)	2 (0.5)	2 (0.5)	3 (0.7)	2 (0.5)
高比重リポ蛋白増加	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
肝機能検査異常	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
肝機能検査値上昇	4 (1.1)	0	2 (0.5)	0	3 (0.7)
低比重リポ蛋白増加	1 (0.3)	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)
リンパ球数減少	2 (0.6)	0	0	0	0
リンパ球数増加	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
平均赤血球容積減少	1 (0.3)	0	0	0	0
平均赤血球容積増加	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
結核菌群検査陽性	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
好中球数減少	0	4 (1.0)	4 (1.0)	4 (0.9)	5 (1.2)
好中球数増加	1 (0.3)	0	0	0	0
血小板数増加	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
総蛋白増加	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
尿中蛋白陽性	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
血沈亢進	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
尿中赤血球陽性	3 (0.9)	0	0	0	0
血清フェリチン減少	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
トランスアミナーゼ上昇	2 (0.6)	5 (1.3)	2 (0.5)	5 (1.2)	2 (0.5)
尿円柱	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
尿検査異常	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
尿中白血球エステラーゼ陽性	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
ビタミンD減少	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
体重減少	1 (0.3)	0	0	0	0
体重増加	6 (1.7)	12 (3.1)	7 (1.8)	14 (3.2)	7 (1.7)
白血球数減少	0	1 (0.3)	4 (1.0)	1 (0.2)	4 (1.0)
白血球数増加	1 (0.3)	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
尿中白血球	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
尿中白血球陽性	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
TOTAL EVENTS	112 (31.9)	158 (40.6)	201 (52.4)	170 (39.2)	212 (50.7)
代謝および栄養障害					
異常体重増加	0	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)
食欲減退	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX MONO (N=314) (PYS=350.6) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 15 MG QD MONO (N=317) (PYS=389.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD MONO (N=314) (PYS=383.9) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 ANY 15 MG QD (N=335) (PYS=433.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 ANY 30 MG QD (N=332) (PYS=418.4) EVENTS (E/100PYS)
脱水	0	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.5)
糖尿病	2 (0.6)	2 (0.5)	3 (0.8)	3 (0.7)	3 (0.7)
コントロール不良の糖尿病	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.5)
糖尿病性ケトアシドーシス	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
脂質異常症	0	9 (2.3)	8 (2.1)	10 (2.3)	9 (2.2)
体液貯留	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
葉酸欠乏	1 (0.3)	0	0	0	0
耐糖能障害	5 (1.4)	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0
高カルシウム血症	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
高コレステロール血症	0	14 (3.6)	14 (3.6)	15 (3.5)	15 (3.6)
高血糖	1 (0.3)	4 (1.0)	0	4 (0.9)	0
高脂血症	1 (0.3)	5 (1.3)	4 (1.0)	5 (1.2)	5 (1.2)
高トリグリセリド血症	10 (2.9)	20 (5.1)	24 (6.3)	20 (4.6)	26 (6.2)
高尿酸血症	3 (0.9)	0	3 (0.8)	0	3 (0.7)
低血糖	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
低カリウム血症	3 (0.9)	4 (1.0)	0	6 (1.4)	0
低ナトリウム血症	1 (0.3)	0	0	0	0
低リン酸血症	0	2 (0.5)	1 (0.3)	3 (0.7)	1 (0.2)
空腹時血中ブドウ糖不良	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
鉄欠乏	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
肥満	4 (1.1)	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
2型糖尿病	0	3 (0.8)	2 (0.5)	3 (0.7)	2 (0.5)
ビタミンB12欠乏	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.5)
ビタミンD欠乏	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.5)
TOTAL EVENTS	35 (10.0)	74 (19.0)	74 (19.3)	81 (18.7)	80 (19.1)
筋骨格系および結合組織障害					
関節痛	5 (1.4)	9 (2.3)	4 (1.0)	10 (2.3)	6 (1.4)
関節炎	0	3 (0.8)	2 (0.5)	3 (0.7)	2 (0.5)
環軸椎不安定	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
軸性脊椎関節炎	1 (0.3)	0	0	0	0
背部痛	8 (2.3)	9 (2.3)	12 (3.1)	11 (2.5)	14 (3.3)
滑液包炎	3 (0.9)	3 (0.8)	2 (0.5)	3 (0.7)	3 (0.7)
軟骨軟化症	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX MONO (N=314) (PYS=350.6) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 15 MG QD MONO (N=317) (PYS=389.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD MONO (N=314) (PYS=383.9) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 ANY 15 MG QD (N=335) (PYS=433.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 ANY 30 MG QD (N=332) (PYS=418.4) EVENTS (E/100PYS)
肋軟骨炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
デュプイトラン拘縮	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
腱付着部症	0	0	0	0	1 (0.2)
外骨腫	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
線維筋痛	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
瘻孔	1 (0.3)	0	0	0	0
側腹部痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
足変形	1 (0.3)	0	3 (0.8)	0	3 (0.7)
鼡径部痛	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
椎間板変性症	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
椎間板障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
椎間板突出	0	2 (0.5)	2 (0.5)	3 (0.7)	3 (0.7)
関節可動域低下	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
関節腫脹	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
四肢不快感	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
腰部脊柱管狭窄症	0	2 (0.5)	0	3 (0.7)	0
筋拘縮	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
筋障害	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
筋痙縮	7 (2.0)	6 (1.5)	3 (0.8)	6 (1.4)	3 (0.7)
筋骨格系胸痛	2 (0.6)	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)
筋骨格痛	1 (0.3)	3 (0.8)	3 (0.8)	4 (0.9)	4 (1.0)
筋骨格硬直	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
筋肉痛	5 (1.4)	3 (0.8)	2 (0.5)	3 (0.7)	3 (0.7)
頚部痛	2 (0.6)	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)
骨炎	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
変形性関節症	2 (0.6)	5 (1.3)	8 (2.1)	5 (1.2)	8 (1.9)
骨端症	1 (0.3)	0	0	0	0
骨壊死	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
骨減少症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
骨粗鬆症	2 (0.6)	3 (0.8)	4 (1.0)	3 (0.7)	4 (1.0)
四肢痛	2 (0.6)	2 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.5)	2 (0.5)
関節周囲炎	0	0	0	1 (0.2)	0
足底筋膜炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
関節リウマチ	30 (8.6)	14 (3.6)	10 (2.6)	19 (4.4)	10 (2.4)
リウマトイド結節	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
肩回旋筋腱板症候群	2 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
シェーグレン症候群	0	0	0	0	1 (0.2)
脊柱管狭窄症	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)

		ABT-494			
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX MONO (N=314) (PYS=350.6) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD MONO (N=317) (PYS=389.5) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD MONO (N=314) (PYS=383.9) EVENTS (E/100PYS)	ANY 15 MG QD (N=335) (PYS=433.5) EVENTS (E/100PYS)	ANY 30 MG QD (N=332) (PYS=418.4) EVENTS (E/100PYS)
変形性脊椎症	1 (0.3)	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)
脊椎痛	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
脊椎すべり症	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
交感神経性後頚部症候群	1 (0.3)	0	0	0	0
滑液嚢腫	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.2)
滑膜炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
顎関節症候群	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
腱障害	1 (0.3)	0	0	0	0
腱痛	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
腱炎	4 (1.1)	2 (0.5)	2 (0.5)	3 (0.7)	2 (0.5)
腱鞘炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
弾発指	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
TOTAL EVENTS	87 (24.8)	95 (24.4)	77 (20.1)	109 (25.1)	91 (21.7)
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）					
副腎腺腫	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
肛門性器疣贅	0	0	0	0	1 (0.2)
基底細胞癌	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
甲状腺の良性新生物	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
ボーエン病	0	0	0	0	1 (0.2)
子宮頚部癌第0期	0	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)
軟骨腫	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
異形成母斑	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
良性単クローン性高γグロブリン血症	0	0	0	0	1 (0.2)
膵管内乳頭粘液性腫瘍	0	0	0	1 (0.2)	0
脂肪腫	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
悪性新生物進行	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
メラノサイト性母斑	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
遠隔転移を伴う新生物	1 (0.3)	0	0	0	0
表在性皮膚脂肪腫性母斑	1 (0.3)	0	0	0	0
卵巣癌	1 (0.3)	0	0	0	0

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX MONO (N=314) (PYS=350.6) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 15 MG QD MONO (N=317) (PYS=389.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD MONO (N=314) (PYS=383.9) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 ANY 15 MG QD (N=335) (PYS=433.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 ANY 30 MG QD (N=332) (PYS=418.4) EVENTS (E/100PYS)
化膿性肉芽腫	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
脂漏性角化症	1 (0.3)	0	0	0	0
皮膚乳頭腫	1 (0.3)	3 (0.8)	1 (0.3)	3 (0.7)	1 (0.2)
肺扁平上皮癌	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
皮膚有棘細胞癌	0	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)
子宮癌	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
子宮上皮内癌	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
子宮平滑筋腫	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
TOTAL EVENTS	5 (1.4)	15 (3.9)	9 (2.3)	16 (3.7)	13 (3.1)
神経系障害					
平衡障害	0	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)
頚動脈硬化症	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
頚動脈疾患	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
手根管症候群	3 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
脳虚血	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
頚腕症候群	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
認知症	1 (0.3)	0	0	0	0
浮動性めまい	5 (1.4)	7 (1.8)	6 (1.6)	8 (1.8)	6 (1.4)
体位性めまい	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
顔面麻痺	0	0	0	1 (0.2)	0
頭痛	6 (1.7)	9 (2.3)	21 (5.5)	10 (2.3)	21 (5.0)
知覚過敏	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
過眠症	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
感覚鈍麻	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
嗅覚減退	1 (0.3)	0	0	0	0
低酸素性虚血性脳症	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
嗜眠	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
白質脳症	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
意識消失	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
腰髄神経根障害	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
腰仙部神経根障害	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
記憶障害	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
片頭痛	1 (0.3)	4 (1.0)	1 (0.3)	4 (0.9)	1 (0.2)
不全単麻痺	1 (0.3)	0	0	0	0
神経圧迫	1 (0.3)	0	0	0	0

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX MONO (N=314) (PYS=350.6) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 15 MG QD MONO (N=317) (PYS=389.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD MONO (N=314) (PYS=383.9) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 ANY 15 MG QD (N=335) (PYS=433.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 ANY 30 MG QD (N=332) (PYS=418.4) EVENTS (E/100PYS)
視神経脊髄炎スペクトラム障害	0	0	0	0	1 (0.2)
末梢性ニューロパチー	0	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0
錯感覚	2 (0.6)	4 (1.0)	2 (0.5)	4 (0.9)	2 (0.5)
末梢性感覚ニューロパチー	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
多発ニューロパチー	1 (0.3)	0	0	0	0
ヘルペス後神経痛	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.2)
失神寸前の状態	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
坐骨神経痛	3 (0.9)	6 (1.5)	1 (0.3)	7 (1.6)	2 (0.5)
傾眠	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
失神	1 (0.3)	2 (0.5)	2 (0.5)	4 (0.9)	3 (0.7)
緊張性頭痛	1 (0.3)	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
一過性脳虚血発作	1 (0.3)	3 (0.8)	0	3 (0.7)	0
TOTAL EVENTS	33 (9.4)	50 (12.8)	46 (12.0)	58 (13.4)	49 (11.7)
妊娠、産褥および周産期の状態					
自然流産	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
TOTAL EVENTS	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
製品の問題					
医療機器破損	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
TOTAL EVENTS	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
精神障害					
不安	2 (0.6)	5 (1.3)	7 (1.8)	5 (1.2)	8 (1.9)
不安障害	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
歯ぎしり	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
燃え尽き症候群	1 (0.3)	0	0	0	0
うつ病	3 (0.9)	2 (0.5)	9 (2.3)	2 (0.5)	9 (2.2)
食事恐怖	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
不眠症	6 (1.7)	9 (2.3)	5 (1.3)	10 (2.3)	5 (1.2)
易刺激性	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
気分動揺	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
パニック発作	1 (0.3)	0	0	0	0

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX MONO (N=314) (PYS=350.6) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 15 MG QD MONO (N=317) (PYS=389.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD MONO (N=314) (PYS=383.9) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 ANY 15 MG QD (N=335) (PYS=433.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 ANY 30 MG QD (N=332) (PYS=418.4) EVENTS (E/100PYS)
パニック障害	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
睡眠障害	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	13 (3.7)	21 (5.4)	23 (6.0)	22 (5.1)	24 (5.7)
腎および尿路障害					
急性腎障害	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.2)
間質性膀胱炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
排尿困難	0	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.5)
糖尿	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
血尿	5 (1.4)	1 (0.3)	3 (0.8)	1 (0.2)	3 (0.7)
白血球尿	2 (0.6)	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)
腎結石症	1 (0.3)	2 (0.5)	2 (0.5)	3 (0.7)	2 (0.5)
夜間頻尿	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
骨盤部尿管閉塞	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
蛋白尿	0	3 (0.8)	1 (0.3)	3 (0.7)	1 (0.2)
腎仙痛	0	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)
腎嚢胞	1 (0.3)	3 (0.8)	2 (0.5)	3 (0.7)	2 (0.5)
腎不全	0	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)
腎機能障害	0	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)
無菌性膿尿	1 (0.3)	0	0	0	0
尿路障害	1 (0.3)	0	0	0	0
TOTAL EVENTS	12 (3.4)	18 (4.6)	20 (5.2)	19 (4.4)	20 (4.8)
生殖系および乳房障害					
腺筋症	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
無月経	1 (0.3)	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
萎縮性外陰腟炎	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
亀頭包皮炎	1 (0.3)	0	0	0	0
良性前立腺肥大症	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
乳房腫瘤	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
乳房痛	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
乳房圧痛	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
子宮頚部上皮異形成	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
月経困難症	0	0	0	1 (0.2)	0
子宮内膜増殖症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
勃起不全	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)

		ABT-494			
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX MONO (N=314) (PYS=350.6) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD MONO (N=317) (PYS=389.5) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD MONO (N=314) (PYS=383.9) EVENTS (E/100PYS)	ANY 15 MG QD (N=335) (PYS=433.5) EVENTS (E/100PYS)	ANY 30 MG QD (N=332) (PYS=418.4) EVENTS (E/100PYS)
乳管拡張症	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
過長過多不規則月経	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
月経過多	3 (0.9)	0	0	0	0
月経障害	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
不規則月経	1 (0.3)	0	0	0	0
不正子宮出血	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
非感染性卵巣炎	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
卵巣嚢胞	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
卵巣嚢胞破裂	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
閉経後出血	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
早発閉経	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
月経前症候群	1 (0.3)	0	0	0	0
前立腺炎	0	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)
子宮肥大	1 (0.3)	0	0	0	0
子宮出血	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
腟出血	3 (0.9)	0	0	0	0
腟病変	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
外陰腟発疹	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	16 (4.6)	14 (3.6)	14 (3.6)	16 (3.7)	14 (3.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
喘息	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
喘息クリーゼ	0	2 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.2)
慢性気管支炎	1 (0.3)	0	0	0	0
気管支痙攣	1 (0.3)	0	0	0	0
カタル	1 (0.3)	0	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	0	2 (0.5)	3 (0.8)	2 (0.5)	3 (0.7)
咳嗽	10 (2.9)	20 (5.1)	15 (3.9)	24 (5.5)	17 (4.1)
発声障害	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
呼吸困難	4 (1.1)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
肺気腫	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
鼻出血	3 (0.9)	3 (0.8)	6 (1.6)	3 (0.7)	6 (1.4)
間質性肺疾患	1 (0.3)	0	0	0	0
喉頭浮腫	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
鼻部障害	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
鼻の炎症	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX MONO (N=314) (PYS=350.6) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 15 MG QD MONO (N=317) (PYS=389.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD MONO (N=314) (PYS=383.9) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 ANY 15 MG QD (N=335) (PYS=433.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 ANY 30 MG QD (N=332) (PYS=418.4) EVENTS (E/100PYS)
鼻閉塞	1 (0.3)	0	0	0	0
鼻中隔障害	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
鼻潰瘍	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
口腔咽頭痛	5 (1.4)	6 (1.5)	3 (0.8)	7 (1.6)	3 (0.7)
胸膜炎	1 (0.3)	0	0	0	0
湿性咳嗽	2 (0.6)	5 (1.3)	0	5 (1.2)	0
肺塞栓症	2 (0.6)	0	0	0	0
肺線維症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
肺肉芽腫	1 (0.3)	0	0	0	0
肺高血圧症	1 (0.3)	0	0	0	0
ラ音	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
呼吸不全	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
気道うっ血	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
アレルギー性鼻炎	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.2)
鼻漏	2 (0.6)	0	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
くしゃみ	1 (0.3)	0	0	0	0
変色痰	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
上気道うっ血	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
上気道の炎症	1 (0.3)	0	10 (2.6)	0	10 (2.4)
血管運動性鼻炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
喘鳴	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
TOTAL EVENTS	44 (12.5)	52 (13.4)	46 (12.0)	58 (13.4)	48 (11.5)
皮膚および皮下組織障害					
ざ瘡	1 (0.3)	6 (1.5)	12 (3.1)	7 (1.6)	12 (2.9)
光線角化症	0	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)
脱毛症	9 (2.6)	7 (1.8)	6 (1.6)	7 (1.6)	7 (1.7)
血管浮腫	1 (0.3)	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
皮膚嚢腫	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
皮膚炎	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.5)
ざ瘡様皮膚炎	0	0	4 (1.0)	0	4 (1.0)
アレルギー性皮膚炎	2 (0.6)	0	0	0	0
アトピー性皮膚炎	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
接触皮膚炎	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.2)
糖尿病性足病変	1 (0.3)	0	0	0	0
薬疹	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX MONO (N=314) (PYS=350.6) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 15 MG QD MONO (N=317) (PYS=389.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD MONO (N=314) (PYS=383.9) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 ANY 15 MG QD (N=335) (PYS=433.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 ANY 30 MG QD (N=332) (PYS=418.4) EVENTS (E/100PYS)
皮膚乾燥	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
斑状出血	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
湿疹	2 (0.6)	2 (0.5)	7 (1.8)	2 (0.5)	7 (1.7)
紅斑	3 (0.9)	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
多形紅斑	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)
男性型多毛症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
多汗症	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
過角化	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
特発性蕁麻疹	1 (0.3)	0	0	0	0
嵌入爪	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
間擦疹	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
爪変色	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
爪破損	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
丘疹膿疱性酒さ	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
点状出血	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
光線過敏性反応	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
そう痒症	3 (0.9)	3 (0.8)	4 (1.0)	3 (0.7)	4 (1.0)
全身性そう痒症	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
乾癬	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
発疹	9 (2.6)	6 (1.5)	8 (2.1)	7 (1.6)	12 (2.9)
全身性皮疹	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
斑状皮疹	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)
丘疹性皮疹	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
そう痒性皮疹	2 (0.6)	0	0	0	0
リウマトイド好中球性皮膚症	0	0	0	1 (0.2)	0
酒さ	0	1 (0.3)	3 (0.8)	1 (0.2)	3 (0.7)
脂漏性皮膚炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
皮膚萎縮	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
皮膚びらん	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
皮膚剥脱	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
皮膚亀裂	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
皮膚色素過剰	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
皮膚病変	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.2)
皮膚臭異常	1 (0.3)	0	0	0	0
皮膚潰瘍	0	1 (0.3)	6 (1.6)	1 (0.2)	6 (1.4)
蕁麻疹	3 (0.9)	1 (0.3)	4 (1.0)	1 (0.2)	4 (1.0)

		---------- ABT-494 ----------			
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	**MTX MONO (N=314) (PYS=350.6) EVENTS (E/100PYS)**	**15 MG QD MONO (N=317) (PYS=389.5) EVENTS (E/100PYS)**	**30 MG QD MONO (N=314) (PYS=383.9) EVENTS (E/100PYS)**	**ANY 15 MG QD (N=335) (PYS=433.5) EVENTS (E/100PYS)**	**ANY 30 MG QD (N=332) (PYS=418.4) EVENTS (E/100PYS)**
TOTAL EVENTS	53 (15.1)	50 (12.8)	76 (19.8)	54 (12.5)	82 (19.6)
社会環境					
近親者の死	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
閉経	1 (0.3)	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
TOTAL EVENTS	1 (0.3)	3 (0.8)	0	3 (0.7)	0
外科および内科処置					
破傷風免疫	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
血管障害					
出血性静脈瘤	1 (0.3)	0	0	0	0
深部静脈血栓症	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
本態性高血圧症	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)
血腫	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
ほてり	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
高血圧	19 (5.4)	24 (6.2)	31 (8.1)	27 (6.2)	34 (8.1)
高血圧クリーゼ	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
低血圧	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
リンパ浮腫	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
起立性低血圧	0	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0
末梢動脈閉塞性疾患	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
末梢動脈狭窄	1 (0.3)	0	0	0	0
末梢静脈疾患	0	1 (0.3)	3 (0.8)	1 (0.2)	3 (0.7)
表在性静脈炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
リウマチ性血管炎	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
出血性ショック	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
血栓性静脈炎	1 (0.3)	0	0	0	0
静脈瘤性潰瘍	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
静脈瘤	1 (0.3)	0	0	0	0
血管炎	1 (0.3)	0	0	0	0
静脈狭窄	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	27 (7.7)	34 (8.7)	39 (10.2)	38 (8.8)	43 (10.3)

		ABT-494			
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX MONO (N=314) (PYS=350.6) EVENTS (E/100PYS)	15 MG QD MONO (N=317) (PYS=389.5) EVENTS (E/100PYS)	30 MG QD MONO (N=314) (PYS=383.9) EVENTS (E/100PYS)	ANY 15 MG QD (N=335) (PYS=433.5) EVENTS (E/100PYS)	ANY 30 MG QD (N=332) (PYS=418.4) EVENTS (E/100PYS)

NOTE: 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 UP TO 30 DAYS AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG, IF SUBJECT DISCONTINUED STUDY DRUG PREMATURELY.

E/100PYS = EVENTS PER 100 PATIENT-YEARS.

MTX MONO INCLUDES MTX EXPOSURE AS MONOTHERAPY FROM SUBJECTS STARTING ON MTX MONOTHERAPY CENSORED AT RESCUING TIME OF RESCUE TO ABT-494 + MTX.

ABT-494 15 MG QD MONO INCLUDES ABT-494 15 MG QD MONOTHERAPY EXPOSURE FROM SUBJECTS STARTING ON ABT-494 15 MG QD MONOTHERAPY AND CENSORED AT EITHER TIME OF RESCUE TO ABT-494 15 MG QD + MTX OR WITH ADDITION OF BACKGROUND csDMARD.

ABT-494 30 MG QD MONO INCLUDES ABT-494 30 MG QD MONOTHERAPY EXPOSURE FROM SUBJECTS STARTING ON ABT-494 30 MG QD MONOTHERAPY AND CENSORED AT EITHER TIME OF RESCUE TO ABT-494 30 MG QD + MTX OR WITH ADDITION OF BACKGROUND csDMARD.

ANY ABT-494 15 MG QD INCLUDES ABT-494 15 MG QD EXPOSURE FROM SUBJECTS STARTING ON ABT-494 15 MG QD AND SUBJECTS RESCUED FROM MTX TO ABT-494 15 MG QD + MTX.

ANY ABT-494 30 MG QD INCLUDES ABT-494 30 MG QD EXPOSURE FROM SUBJECTS STARTING ON ABT-494 30 MG QD AND SUBJECTS RESCUED FROM MTX TO ABT-494 30 MG QD + MTX.

Program Source Code: /guotx/ABT-494/RA/CSR/M13-545/W/WK72_CSR/14.3/m13545aesipy_lt.sas

相互参照：M13-545 試験 CSR W72 Table 14.3__1.1.2.1_G

表 2. 長期投与時の曝露グループ別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	MTX MONO (N=314) (PYS=350.6) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 15 MG QD MONO (N=317) (PYS=389.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD MONO (N=314) (PYS=383.9) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 ANY 15 MG QD (N=335) (PYS=433.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 ANY 30 MG QD (N=332) (PYS=418.4) EVENTS (E/100PYS)
ANY ADVERSE EVENT	421 (120.1)	556 (142.7)	585 (152.4)	602 (138.9)	636 (152.0)
血液およびリンパ系障害					
貧血	7 (2.0)	15 (3.9)	12 (3.1)	15 (3.5)	13 (3.1)
赤血球減少症	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
鉄欠乏性貧血	1 (0.3)	0	0	0	0
白血球増加症	2 (0.6)	8 (2.1)	2 (0.5)	8 (1.8)	2 (0.5)
白血球減少症	15 (4.3)	12 (3.1)	12 (3.1)	15 (3.5)	17 (4.1)
リンパ球増加症	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
リンパ球減少症	15 (4.3)	7 (1.8)	14 (3.6)	7 (1.6)	15 (3.6)
大赤血球症	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
単球減少症	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
好中球減少症	9 (2.6)	14 (3.6)	23 (6.0)	18 (4.2)	32 (7.6)
好中球増加症	3 (0.9)	9 (2.3)	2 (0.5)	9 (2.1)	2 (0.5)
汎血球減少症	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
血小板減少症	0	0	3 (0.8)	0	3 (0.7)
TOTAL EVENTS	52 (14.8)	68 (17.5)	70 (18.2)	75 (17.3)	86 (20.6)
心臓障害					
急性冠動脈症候群	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
心房細動	1 (0.3)	0	0	0	0
心不全	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
心粗動	1 (0.3)	0	0	0	0
心筋梗塞	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
動悸	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
洞性徐脈	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	3 (0.9)	4 (1.0)	1 (0.3)	4 (0.9)	1 (0.2)
耳および迷路障害					
耳痛	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
耳管開放	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
耳鳴	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX MONO (N=314) (PYS=350.6) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 15 MG QD MONO (N=317) (PYS=389.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD MONO (N=314) (PYS=383.9) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 ANY 15 MG QD (N=335) (PYS=433.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 ANY 30 MG QD (N=332) (PYS=418.4) EVENTS (E/100PYS)
TOTAL EVENTS	0	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.5)
内分泌障害					
甲状腺腫瘤	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
TOTAL EVENTS	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
眼障害					
白内障	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
霰粒腫	0	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0
複視	1 (0.3)	0	0	0	0
眼球突出症	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
眼瞼浮腫	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
黄斑円孔	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
網膜症	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
強膜炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
霧視	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
TOTAL EVENTS	1 (0.3)	5 (1.3)	4 (1.0)	6 (1.4)	4 (1.0)
胃腸障害					
腹部不快感	1 (0.3)	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
腹部膨満	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
腹痛	2 (0.6)	3 (0.8)	3 (0.8)	3 (0.7)	3 (0.7)
上腹部痛	4 (1.1)	3 (0.8)	4 (1.0)	4 (0.9)	4 (1.0)
腹部圧痛	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
アフタ性潰瘍	1 (0.3)	0	0	0	0
慢性胃炎	0	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)
便秘	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.8)	1 (0.2)	3 (0.7)
齲歯	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
下痢	4 (1.1)	3 (0.8)	7 (1.8)	4 (0.9)	7 (1.7)
口内乾燥	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)
十二指腸潰瘍	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
十二指腸炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
消化不良	12 (3.4)	2 (0.5)	3 (0.8)	3 (0.7)	3 (0.7)
心窩部不快感	4 (1.1)	0	0	0	0
食中毒	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
排便回数増加	1 (0.3)	0	0	0	0

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX MONO (N=314) (PYS=350.6) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 15 MG QD MONO (N=317) (PYS=389.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD MONO (N=314) (PYS=383.9) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 ANY 15 MG QD (N=335) (PYS=433.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 ANY 30 MG QD (N=332) (PYS=418.4) EVENTS (E/100PYS)
胃潰瘍	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
胃炎	0	3 (0.8)	2 (0.5)	3 (0.7)	2 (0.5)
びらん性胃炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.8)	2 (0.5)	3 (0.7)
大腸穿孔	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
口腔内潰瘍形成	1 (0.3)	0	3 (0.8)	0	3 (0.7)
悪心	29 (8.3)	14 (3.6)	13 (3.4)	14 (3.2)	13 (3.1)
嚥下痛	0	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0
食道潰瘍	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
口腔内不快感	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
口腔粘膜水疱形成	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
消化性潰瘍	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
直腸出血	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
口内炎	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)
舌潰瘍	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
歯痛	2 (0.6)	0	0	0	0
嘔吐	2 (0.6)	4 (1.0)	6 (1.6)	4 (0.9)	6 (1.4)
TOTAL EVENTS	68 (19.4)	44 (11.3)	63 (16.4)	49 (11.3)	63 (15.1)
一般・全身障害および投与部位の状態					
無力症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
胸部不快感	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
胸痛	1 (0.3)	0	0	0	0
薬物不耐性	1 (0.3)	0	0	0	0
疲労	1 (0.3)	8 (2.1)	0	8 (1.8)	0
全身性浮腫	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
インフルエンザ様疾患	4 (1.1)	6 (1.5)	3 (0.8)	8 (1.8)	3 (0.7)
倦怠感	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
末梢性浮腫	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
末梢腫脹	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
発熱	3 (0.9)	3 (0.8)	2 (0.5)	3 (0.7)	2 (0.5)
TOTAL EVENTS	11 (3.1)	21 (5.4)	8 (2.1)	23 (5.3)	8 (1.9)
肝胆道系障害					
細胆管炎	1 (0.3)	0	0	0	0
肝機能異常	3 (0.9)	0	0	0	1 (0.2)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX MONO (N=314) (PYS=350.6) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 15 MG QD MONO (N=317) (PYS=389.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD MONO (N=314) (PYS=383.9) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 ANY 15 MG QD (N=335) (PYS=433.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 ANY 30 MG QD (N=332) (PYS=418.4) EVENTS (E/100PYS)
脂肪肝	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
肝障害	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
非アルコール性脂肪性肝炎	0	0	0	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	6 (1.7)	2 (0.5)	1 (0.3)	3 (0.7)	2 (0.5)
免疫系障害					
季節性アレルギー	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
TOTAL EVENTS	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
感染症および寄生虫症					
ダニ皮膚炎	0	4 (1.0)	0	4 (0.9)	0
急性副鼻腔炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
口角口唇炎	3 (0.9)	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
無症候性細菌尿	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
細菌性膣症	1 (0.3)	0	0	0	0
β溶血性レンサ球菌感染	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
体部白癬	0	0	1 (0.3)	0	2 (0.5)
気管支炎	13 (3.7)	3 (0.8)	6 (1.6)	7 (1.6)	6 (1.4)
細菌性気管支炎	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
蜂巣炎	4 (1.1)	0	0	0	0
結膜炎	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
クリプトコッカス症	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
膀胱炎	2 (0.6)	4 (1.0)	1 (0.3)	4 (0.9)	1 (0.2)
憩室炎	0	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.5)
エンテロウイルス感染	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
丹毒	1 (0.3)	0	0	0	0
女性生殖器結核	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
毛包炎	2 (0.6)	3 (0.8)	4 (1.0)	3 (0.7)	4 (1.0)
真菌感染	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)	1 (0.2)
皮膚真菌感染	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
せつ	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
胃腸炎	7 (2.0)	5 (1.3)	3 (0.8)	5 (1.2)	3 (0.7)
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX MONO (N=314) (PYS=350.6) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 15 MG QD MONO (N=317) (PYS=389.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD MONO (N=314) (PYS=383.9) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 ANY 15 MG QD (N=335) (PYS=433.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 ANY 30 MG QD (N=332) (PYS=418.4) EVENTS (E/100PYS)
陰部ヘルペス	0	0	0	0	2 (0.5)
陰部単純ヘルペス	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	2 (0.5)
歯肉炎	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.5)
肛径部膿瘍	0	0	0	1 (0.2)	0
単純ヘルペス	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.8)	1 (0.2)	3 (0.7)
帯状疱疹	4 (1.1)	19 (4.9)	16 (4.2)	20 (4.6)	16 (3.8)
播種性帯状疱疹	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
膿痂疹	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
感染性嚢腫	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
感染	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
インフルエンザ	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
迷路炎	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
喉頭炎	2 (0.6)	3 (0.8)	1 (0.3)	3 (0.7)	1 (0.2)
潜伏結核	5 (1.4)	4 (1.0)	5 (1.3)	4 (0.9)	5 (1.2)
下気道感染	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
肺感染	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
リンパ節結核	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
鼻ヘルペス	1 (0.3)	0	0	0	0
鼻咽頭炎	17 (4.8)	17 (4.4)	13 (3.4)	18 (4.2)	15 (3.6)
爪真菌症	2 (0.6)	0	0	0	0
口腔カンジダ症	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
口腔ヘルペス	6 (1.7)	7 (1.8)	4 (1.0)	7 (1.6)	6 (1.4)
外耳炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
パラインフルエンザウイルス感染	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
爪囲炎	1 (0.3)	0	0	0	0
歯周炎	0	3 (0.8)	0	3 (0.7)	0
結核性腹膜炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
腹膜炎	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
咽頭炎	8 (2.3)	4 (1.0)	2 (0.5)	7 (1.6)	2 (0.5)
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0
咽頭扁桃炎	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
肺炎	3 (0.9)	7 (1.8)	6 (1.6)	8 (1.8)	7 (1.7)
細菌性肺炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
クリプトコッカス性肺炎	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
歯髄炎	1 (0.3)	0	3 (0.8)	0	3 (0.7)
腎盂腎炎	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX MONO (N=314) (PYS=350.6) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 15 MG QD MONO (N=317) (PYS=389.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD MONO (N=314) (PYS=383.9) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 ANY 15 MG QD (N=335) (PYS=433.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 ANY 30 MG QD (N=332) (PYS=418.4) EVENTS (E/100PYS)
Q熱	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
気道感染	7 (2.0)	6 (1.5)	3 (0.8)	6 (1.4)	3 (0.7)
ウイルス性気道感染	0	2 (0.5)	3 (0.8)	2 (0.5)	3 (0.7)
鼻炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
副鼻腔炎	4 (1.1)	6 (1.5)	3 (0.8)	6 (1.4)	4 (1.0)
皮膚細菌感染	1 (0.3)	0	0	0	0
皮膚感染	1 (0.3)	0	0	0	0
ブドウ球菌感染	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
白癬感染	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
足部白癬	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
扁桃炎	5 (1.4)	1 (0.3)	2 (0.5)	4 (0.9)	2 (0.5)
レンサ球菌性扁桃炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
歯膿瘍	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.5)
歯感染	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
気管炎	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
気管気管支炎	1 (0.3)	0	0	0	0
結核	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
上気道感染	9 (2.6)	32 (8.2)	28 (7.3)	32 (7.4)	31 (7.4)
尿道炎	1 (0.3)	0	0	0	0
尿路感染	22 (6.3)	25 (6.4)	18 (4.7)	26 (6.0)	18 (4.3)
ウイルス性上気道感染	2 (0.6)	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)
外陰部腟カンジダ症	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)
外陰腟真菌感染	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	145 (41.4)	184 (47.2)	157 (40.9)	201 (46.4)	176 (42.1)
傷害、中毒および処置合併症					
節足動物咬傷	1 (0.3)	0	0	0	0
挫傷	0	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0
足骨折	0	0	0	0	1 (0.2)
サンバーン	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
胸椎骨折	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
TOTAL EVENTS	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.3)	3 (0.7)	2 (0.5)
臨床検査					
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	21 (6.0)	30 (7.7)	25 (6.5)	30 (6.9)	26 (6.2)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX MONO (N=314) (PYS=350.6) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 15 MG QD MONO (N=317) (PYS=389.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD MONO (N=314) (PYS=383.9) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 ANY 15 MG QD (N=335) (PYS=433.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 ANY 30 MG QD (N=332) (PYS=418.4) EVENTS (E/100PYS)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	16 (4.6)	18 (4.6)	17 (4.4)	18 (4.2)	17 (4.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.2)
血中β－D－グルカン増加	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
血中ビリルビン増加	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
血中コレステロール増加	0	2 (0.5)	1 (0.3)	3 (0.7)	1 (0.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7 (2.0)	27 (6.9)	65 (16.9)	29 (6.7)	67 (16.0)
血中クレアチニン増加	1 (0.3)	4 (1.0)	6 (1.6)	4 (0.9)	8 (1.9)
血中ブドウ糖増加	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)
血中免疫グロブリンG減少	0	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)
血中カリウム増加	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
血中トリグリセリド増加	0	2 (0.5)	1 (0.3)	3 (0.7)	1 (0.2)
血中尿素増加	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
血中尿酸増加	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
サイトメガロウイルス検査陽性	0	0	4 (1.0)	0	4 (1.0)
尿中ブドウ糖陽性	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
ヘモグロビン減少	2 (0.6)	1 (0.3)	4 (1.0)	1 (0.2)	4 (1.0)
肝酵素上昇	5 (1.4)	0	2 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.5)
高比重リポ蛋白増加	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
肝機能検査異常	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
肝機能検査値上昇	3 (0.9)	0	2 (0.5)	0	3 (0.7)
低比重リポ蛋白増加	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.2)
リンパ球数減少	2 (0.6)	0	0	0	0
リンパ球数増加	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
好中球数減少	0	2 (0.5)	4 (1.0)	2 (0.5)	4 (1.0)
好中球数増加	1 (0.3)	0	0	0	0
血小板数増加	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
総蛋白増加	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
尿中蛋白陽性	1 (0.3)	0	0	0	0
血沈亢進	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX MONO (N=314) (PYS=350.6) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 15 MG QD MONO (N=317) (PYS=389.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD MONO (N=314) (PYS=383.9) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 ANY 15 MG QD (N=335) (PYS=433.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 ANY 30 MG QD (N=332) (PYS=418.4) EVENTS (E/100PYS)
トランスアミナーゼ上昇	0	4 (1.0)	0	4 (0.9)	0
尿円柱	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
尿中白血球エステラーゼ陽性	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
体重増加	1 (0.3)	3 (0.8)	1 (0.3)	4 (0.9)	1 (0.2)
白血球数減少	0	1 (0.3)	4 (1.0)	1 (0.2)	4 (1.0)
白血球数増加	1 (0.3)	0	0	0	0
尿中白血球	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	64 (18.3)	108 (27.7)	150 (39.1)	114 (26.3)	156 (37.3)
代謝および栄養障害					
異常体重増加	0	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)
食欲減退	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
コントロール不良の糖尿病	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
糖尿病性ケトアシドーシス	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
脂質異常症	0	6 (1.5)	6 (1.6)	7 (1.6)	7 (1.7)
葉酸欠乏	1 (0.3)	0	0	0	0
高カルシウム血症	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
高コレステロール血症	0	11 (2.8)	10 (2.6)	11 (2.5)	10 (2.4)
高血糖	0	3 (0.8)	0	3 (0.7)	0
高脂血症	0	1 (0.3)	3 (0.8)	1 (0.2)	3 (0.7)
高トリグリセリド血症	7 (2.0)	14 (3.6)	19 (4.9)	14 (3.2)	21 (5.0)
低カリウム血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
低リン酸血症	0	2 (0.5)	1 (0.3)	3 (0.7)	1 (0.2)
2型糖尿病	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
TOTAL EVENTS	10 (2.9)	42 (10.8)	44 (11.5)	44 (10.1)	47 (11.2)
筋骨格系および結合組織障害					
関節痛	0	3 (0.8)	0	3 (0.7)	0
関節炎	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
背部痛	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
側腹部痛	1 (0.3)	0	0	0	0
筋痙縮	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX MONO (N=314) (PYS=350.6) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 15 MG QD MONO (N=317) (PYS=389.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD MONO (N=314) (PYS=383.9) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 ANY 15 MG QD (N=335) (PYS=433.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 ANY 30 MG QD (N=332) (PYS=418.4) EVENTS (E/100PYS)
筋骨格痛	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
筋肉痛	1 (0.3)	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
変形性関節症	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
骨粗鬆症	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
四肢痛	1 (0.3)	0	0	0	0
関節リウマチ	4 (1.1)	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.5)
TOTAL EVENTS	9 (2.6)	8 (2.1)	7 (1.8)	9 (2.1)	7 (1.7)
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	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
子宮頚部癌第0期	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
軟骨腫	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
化膿性肉芽腫	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
脂漏性角化症	1 (0.3)	0	0	0	0
子宮癌	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
子宮平滑筋腫	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
TOTAL EVENTS	1 (0.3)	2 (0.5)	4 (1.0)	2 (0.5)	4 (1.0)
神経系障害					
平衡障害	0	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)
浮動性めまい	1 (0.3)	3 (0.8)	2 (0.5)	3 (0.7)	2 (0.5)
頭痛	0	5 (1.3)	8 (2.1)	5 (1.2)	8 (1.9)
知覚過敏	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
感覚鈍麻	1 (0.3)	0	0	0	0
嗅覚減退	1 (0.3)	0	0	0	0
低酸素性虚血性脳症	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
記憶障害	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
視神経脊髄炎スペクトラム障害	0	0	0	0	1 (0.2)
錯感覚	0	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.5)
ヘルペス後神経痛	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
失神寸前の状態	1 (0.3)	0	0	0	0
坐骨神経痛	1 (0.3)	0	0	0	0
傾眠	1 (0.3)	0	0	0	0
失神	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX MONO (N=314) (PYS=350.6) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 15 MG QD MONO (N=317) (PYS=389.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD MONO (N=314) (PYS=383.9) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 ANY 15 MG QD (N=335) (PYS=433.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 ANY 30 MG QD (N=332) (PYS=418.4) EVENTS (E/100PYS)
一過性脳虚血発作	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
TOTAL EVENTS	6 (1.7)	15 (3.9)	16 (4.2)	15 (3.5)	17 (4.1)
精神障害					
不安	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
うつ病	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
不眠症	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
気分動揺	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	0	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)
腎および尿路障害					
間質性膀胱炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
排尿困難	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
糖尿	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
血尿	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
白血球尿	2 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
蛋白尿	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
腎嚢胞	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
TOTAL EVENTS	3 (0.9)	5 (1.3)	3 (0.8)	5 (1.2)	3 (0.7)
生殖系および乳房障害					
乳房痛	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
子宮内膜増殖症	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
勃起不全	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
過長過多不規則月経	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
月経障害	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
不規則月経	1 (0.3)	0	0	0	0
卵巣嚢胞	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
前立腺炎	0	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)
腟病変	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
TOTAL EVENTS	1 (0.3)	2 (0.5)	8 (2.1)	2 (0.5)	8 (1.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
喘息	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX MONO (N=314) (PYS=350.6) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 15 MG QD MONO (N=317) (PYS=389.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD MONO (N=314) (PYS=383.9) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 ANY 15 MG QD (N=335) (PYS=433.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 ANY 30 MG QD (N=332) (PYS=418.4) EVENTS (E/100PYS)
喘息クリーゼ	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
気管支痙攣	1 (0.3)	0	0	0	0
咳嗽	4 (1.1)	6 (1.5)	3 (0.8)	8 (1.8)	3 (0.7)
呼吸困難	3 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
鼻出血	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
間質性肺疾患	1 (0.3)	0	0	0	0
鼻閉塞	1 (0.3)	0	0	0	0
鼻潰瘍	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
口腔咽頭痛	2 (0.6)	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)
湿性咳嗽	0	4 (1.0)	0	4 (0.9)	0
肺塞栓症	1 (0.3)	0	0	0	0
肺線維症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
肺肉芽腫	1 (0.3)	0	0	0	0
肺高血圧症	1 (0.3)	0	0	0	0
上気道うっ血	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
上気道の炎症	1 (0.3)	0	0	0	0
喘鳴	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
TOTAL EVENTS	18 (5.1)	17 (4.4)	9 (2.3)	19 (4.4)	9 (2.2)
皮膚および皮下組織障害					
ざ瘡	0	5 (1.3)	4 (1.0)	5 (1.2)	4 (1.0)
光線角化症	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
脱毛症	5 (1.4)	6 (1.5)	5 (1.3)	6 (1.4)	6 (1.4)
ざ瘡様皮膚炎	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.3)	0	0	0	0
薬疹	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
斑状出血	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
湿疹	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
紅斑	2 (0.6)	0	0	0	0
男性型多毛症	1 (0.3)	0	0	0	0
間擦疹	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
光線過敏性反応	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
そう痒症	0	1 (0.3)	3 (0.8)	1 (0.2)	3 (0.7)
発疹	2 (0.6)	2 (0.5)	4 (1.0)	2 (0.5)	6 (1.4)
斑状丘疹状皮疹	0	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)
丘疹性皮疹	1 (0.3)	0	0	0	0

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	MTX MONO (N=314) (PYS=350.6) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 15 MG QD MONO (N=317) (PYS=389.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD MONO (N=314) (PYS=383.9) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 ANY 15 MG QD (N=335) (PYS=433.5) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 ANY 30 MG QD (N=332) (PYS=418.4) EVENTS (E/100PYS)
リウマトイド好中球性皮膚症	0	0	0	1 (0.2)	0
酒さ	0	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.5)
脂漏性皮膚炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
皮膚病変	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
皮膚臭異常	1 (0.3)	0	0	0	0
皮膚潰瘍	0	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)
蕁麻疹	1 (0.3)	0	0	0	0
TOTAL EVENTS	17 (4.8)	19 (4.9)	28 (7.3)	20 (4.6)	31 (7.4)
血管障害					
深部静脈血栓症	1 (0.3)	0	0	0	0
ほてり	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0
高血圧	2 (0.6)	4 (1.0)	4 (1.0)	4 (0.9)	5 (1.2)
末梢動脈狭窄	1 (0.3)	0	0	0	0
末梢静脈疾患	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
血管炎	1 (0.3)	0	0	0	0
TOTAL EVENTS	5 (1.4)	5 (1.3)	5 (1.3)	5 (1.2)	6 (1.4)

NOTE: 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 UP TO 30 DAYS AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG, IF SUBJECT DISCONTINUED STUDY DRUG PREMATURELY.

E/100PYS = EVENTS PER 100 PATIENT-YEARS.

MTX MONO INCLUDES MTX EXPOSURE AS MONOTHERAPY FROM SUBJECTS STARTING ON MTX MONOTHERAPY CENSORED AT RESCUING TIME OF RESCUE TO ABT-494 + MTX.

ABT-494 15 MG QD MONO INCLUDES ABT-494 15 MG QD MONOTHERAPY EXPOSURE FROM SUBJECTS STARTING ON ABT-494 15 MG QD MONOTHERAPY AND CENSORED AT EITHER TIME OF RESCUE TO ABT-494 15 MG QD + MTX OR WITH ADDITION OF BACKGROUND csDMARD.

ABT-494 30 MG QD MONO INCLUDES ABT-494 30 MG QD MONOTHERAPY EXPOSURE FROM SUBJECTS STARTING ON ABT-494 30 MG QD MONOTHERAPY AND CENSORED AT EITHER TIME OF RESCUE TO ABT-494 30 MG QD + MTX OR WITH ADDITION OF BACKGROUND csDMARD.

ANY ABT-494 15 MG QD INCLUDES ABT-494 15 MG QD EXPOSURE FROM SUBJECTS STARTING ON ABT-494 15 MG QD AND SUBJECTS RESCUED FROM MTX TO ABT-494 15 MG QD + MTX.

ANY ABT-494 30 MG QD INCLUDES ABT-494 30 MG QD EXPOSURE FROM SUBJECTS STARTING ON ABT-494 30 MG QD AND SUBJECTS RESCUED FROM MTX TO ABT-494 30 MG QD + MTX.

Program Source Code: /guotx/ABT-494/RA/CSR/M13-545/W/WK72_CSR/14.3/m13545aesipy_lt.sas

相互参照：M13-545 試験 CSR W72 Table 14.3__1.1.6_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
喘息クリーゼ	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD TO ABT-494 30 MG QD	4[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ASTHMA	19[redacted]
OBESITY	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CESAREAN	20[redacted]
CESAREAN	20[redacted]
CESAREAN	20[redacted]
CESAREAN	20[redacted]
POST MENOSPAUSAL	20[redacted]
RIGHT PERONE FRACTURE	20[redacted]
RIGHT TIBIAL FRACTURE	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P29Y 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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 336	336
ABT-494 30 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 337		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
BUDESONIDE	2 PUFF	BID	Y: 19[redacted]	ONGOING
SALBUTAMOL	2 PUFF	BID	Y: 19[redacted]	ONGOING
DICLOFENAC	75 MG	QD	-184	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	-184	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	1	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ASTHMA CRISIS
Preferred term	喘息クリーゼ
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 503
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	512
Duration of AE	10 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，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（0.5 箱／日を 29 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），喘息及び肥満であった。被験者は喘息クリーゼを発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 503 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は，毎日サルブタモール及びブデソニドを投与していたにもかかわらず，咳嗽及び呼吸困難を発現し，翌日に喘息クリーゼのため入院した。入院中の治療は報告されなかった。関連する併用関節リウマチ治療薬は prednisone 及びジクロフェナクであった。本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 512 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。治験薬の投与再開後に本事象の再発は認められなかった。追加の情報は提供されなかった。

治験責任医師は，喘息クリーゼ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，喘息クリーゼ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喘息及び喘息クリーゼを挙げ，追加のリスク因子として喫煙者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
薬疹	X	X		
トランスアミナーゼ上昇	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD TO ABT-494 15 MG QD	6[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
EYE DISEASE/DISORDER: MYOPYA	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
OTHER BODY SYSTEM: ABDOMEN 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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 336	336
ABT-494 15 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 337	[redacted]20[redacted] / 358	22

Other Medications - Medications 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	20 MG	BID	Y: 20[redacted]	372
DICLOFENAC	150 MG	QD	-89	495
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	4	495

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

Event Description	CUTANEOUS ADVERSE DRUG REACTION IN INGUINAL REGION AND ANTERIOR THIGH.
Preferred term	薬疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 337
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	380 (22 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	44 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	HEPATIC ENZIMES ELEVATION
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	TRANSAMINASES ELEVATION
Preferred term	トランスアミナーゼ上昇
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 369 (11 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	397 (39 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	UNK
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。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。被験者は薬疹及びトランスアミナーゼ上昇を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 337 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は薬疹を発現した。全身痛の徴候を伴う鼠径部及び大腿前部の皮膚の医薬品副作用とされ，身体検査により確定診断された。被験者はトランスアミナーゼ上昇（未消失）を併発していた。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 358 日目）。投与 365 日目（最終投与後 7 日目），皮膚生検の病理組織の状態は皮膚の医薬品副作用と一致していた。投与 369 日目（最終投与後 11 日目），疲労，悪心，嘔吐及び腹痛を含む症状を伴う皮膚の医薬品副作用及びトランスアミナーゼ上昇のため，被験者は入院した。投与 377 日目，内視鏡検査の結果では，食道潰瘍，並びにうっ血性及びびらん性の胃疾患が認められた。また，結腸内視鏡検査の結果では，左横行結腸及び内痔核に 4 mm の無茎性ポリープが認められた。腹部のコンピュータ断層撮影では，進行性及び単純性の回腸の憩室症の形成が認められた。腹部の超音波検査では，肝臓にわずかなエコー輝度が認められた。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，アセトアミノフェンが投与された。投与 380 日目（最終投与後 22 日目），被験者は退院し，薬疹は消失したと判断された。投与 397 日目（最終投与後 39 日目），トランスアミナーゼ上昇は消失したと判断された。

治験責任医師は，薬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，薬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，治験薬の投与から 11 ヵ月後に重度な皮膚反応が発現するのは，時間的な関連として考えにくいことを挙げた。

治験責任医師及び治験依頼者は，トランスアミナーゼ上昇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 - 43 U/L	Aspartate Aminotransferase Reference Range: 11 - 36 U/L	Total Bilirubin Reference Range: 0.2 - 1.2 mg/dL
Day 1	45	25	0.4
Day 250	29	22	1
Day 281	67	40	0.7
Day 337	107	65	0.5
Day 397	83	44	0.5

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]	MTX TO MTX	6[redacted]	FEMALE	WHITE

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
POSTMENOPAUSAL	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: 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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 340	340
MTX TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 341		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
AMOXI-CLAVULANICO	1 G	OTHER (EVERY 12 HOUR)	139	141
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	1	ONGOING

MEPREDNISONE	8 MG	QD	-123	143
NAPROXEN	500 MG	QD	-9	150

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

Event Description	ACUTE COMMUNITY PNEUMONIA
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 139
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	147
Duration of AE	9 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，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，メトトレキサート群にランダム化された。非喫煙者であった。病歴は関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。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 Events 1:

投与 139 日目，被験者は咳嗽（48 時間）及び肺基底部の肺胞浸潤を発現し，急性市中肺炎のため入院した。診断検査の結果は報告されなかった。投与 141 日目，被験者は退院したが，投与 144 日目に肺炎の持続のため再入院した。治療薬として，amoxicillin/clavulanic acid，レボフロキサシン及び seretide が投与された。関連する関節リウマチ治療薬は，meprednisone であった。投与 147 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 140～141 日目及び投与 144～151 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。

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	1.89	6.46
Day 113	1.75	6.38
Day 148	3.04	5.65

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
異常体重増加	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD TO ABT-494 15 MG QD	5[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DEPRESSION: N/A	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
MUSCULOSKELETAL: LEFT ELBOW REPLACEMENT	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT TOTAL KNEE REPLACEMENT	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (BEFORE, P5Y 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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 336	336
ABT-494 15 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 337		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
DESVENLAFAXINE	50 MG	QD	-77	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	QD	1	597

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	SIGNIFICANT WEIGHT GAIN. TOTAL WEIGHT GAIN OF 10KG
Preferred term	異常体重増加
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 141
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	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，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。病歴は，関節リウマチ（19[redacted] 年～），うつ病及び肥満であり，体容量指数（以下「BMI」）は 32.8 であった。被験者は異常体重増加を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 141 日目，被験者は顕著な体重増加（10.0 kg）を認めた。投与 1 日目の体重は 111 kg（BMI は 32.8）であり，本事象発現時の体重は 121.0 kg（BMI は 35.7）であった。関連する体重を下表に示す。投与 291～344 日目，治療薬として phentermine が投与された。併用薬は desvenlafaxine 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。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，異常体重増加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，既存の肥満の進行とより関連がある可能性を挙げた。

Relevant Weight Values

Treatment Day	Weight in Kg
Day 1	111.0
Day 16	115.0
Day 30	116.0
Day 56	119.0
Day 85	119.5
Day 113	120.0
Day 141	121.0
Day 168	118.0
Day 183	121.5
Day 197	120.0
Day 226	121.0
Day 252	122.0
Day 287	127.0
Day 337	124.4
Day 421	128.6
Day 507	132.7
Day 598	132.8
Day 715	134.8

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
異常体重増加	X			

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

Medical History*	Onset Date
CHOLECYSTITIS	19[redacted]
DIABETES MELLITUS: TYPE 2	19[redacted]
HYPERTENSION	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DIARRHOEA	[redacted]20[redacted]
MENOPAUSE	19[redacted]
PERIORBITAL CELLULITIS	20[redacted]
RECURRENT URINARY TRACT INFECTION	20[redacted]
GASTROINTESTINAL: CHOLECYSTECTOMY	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: APRONECTOMY	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, P31Y 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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 330	330

ABT-494 30 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 331	

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
JENTADUETO	2.5 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
DICLOFENAC	50 MG	QD	29	331
FOLIC ACID	5 MG	QD	1	586
NITROFURANTOIN	50 MG	TID	153	165
OLMESARTAN	40/5MG MG	QD	76	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	SIGNIFICANT WEIGHT GAIN(TOTAL WEIGHT GAIN OF GREATER THAN OR EQUAL TO 10 KG)
Preferred term	異常体重増加
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 167
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	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，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。体容量指数（以下「BMI」）は 21.9（標準体重と判断された），元喫煙者（1 箱／日を 31 年間）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），2 型糖尿病，高血圧及び閉経であった。被験者は異常体重増加を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 167 日目，被験者は顕著な体重増加（10.0 kg 以上増加）を発現した。投与 1 日目，被験者の体重は 49 kg，BMI は 21.9 であったが，本事象発現時の体重は 61 kg，BMI は 27.3（過体重と判断された）であった。本事象のため投与された治療薬はなかった。減量管理のため，被験者はかかりつけ医を再受診するよう勧められた。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，異常体重増加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，ヤヌスキナーゼ阻害と体重増加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。追加のリスク因子として，年齢，閉経状態及び糖尿病を挙げた。

Relevant Weight Values

Treatment Day	Weight in Kg
Day 1	49
Day 111	55
Day 139	58
Day 167	61
Day 181	60
Day 195	58
Day 223	63
Day 251	63
Day 274	63
Day 331	65
Day 419	66
Day 503	65.5
Day 587	65.8
Day 671	64.4

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
異常体重増加	X			

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

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ASYMPTOMATIC CEREBRAL ANEURYSM	[redacted]20[redacted]
KIDNEY STONES	[redacted]20[redacted]
MENOPAUSE	20[redacted]
RIGHT BIG TOE STRESS FRACTURE	20[redacted]
VITAMIN B DEFICIENCY	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: LEFT BREAST LUMPECTOMY - BENIGN	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (BEFORE, P40Y 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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 342	342

ABT-494 15 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 343

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
CYANOCOBALAMIN	1 DOSE	OTHER (EVERY 3 MONTHS)	Y: 20[redacted]	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	1 TABLET	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FISH OIL	1 TABLET	QD	-236	ONGOING
CELECOXIB	200 MG	QD	-84	183
ESOMEPRAZOLE	20 MG	QD	-84	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	QD	1	498

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	SIGNIFICANT WEIGHT GAIN(TOTAL WEIGHT GAIN FROM BASELINE TO PRESENT=10.1KG)
Preferred term	異常体重増加
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 183
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
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	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。BMI は 17.0（低体重と判断された），元喫煙者（0.5 箱／日を 40 年間）及び飲酒者（2 杯未満／日）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び高血圧であった。被験者は異常体重増加を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 183 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は異常体重増加（10.1 kg 増加）を発現した。投与 1 日目，被験者の体重は 43 kg，BMI は 17.0 であったが，本事象発現時の体重は 53 kg，BMI は 21.0（標準体重と判断された）であった。本事象のため投与された治療薬の報告はなかった。経過観察のため，被験者はかかりつけ医を再受診するよう勧められた。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，異常体重増加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，本事象は治験薬の作用機序と矛盾することを挙げた。

Relevant Weight Values

Treatment Day	Weight in Kg
Day 1	43
Day 141	49
Day 169	52
Day 183	53
Day 197	53.1
Day 225	54.3
Day 253	55.3
Day 281	55.1
Day 344	58.5
Day 421	53.8
Day 498	58.6
Day 589	60.9

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
異常体重増加	X			
腎盂腎炎	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD TO ABT-494 30 MG QD	2[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
CHOLECYSTITIS: HAD A LAPARASCOPIC CHOLECYSTECTOMY ON 20[redacted]	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ECTOPIC PREGANNCY, RUPTURED LEFT FALLOPIAN TUBE, SURGICAL REMOVAL OF FALLOPIAN TUBE	20[redacted]
GLANDULAR FEVER	20[redacted]
PENICILLIN ALLERGY AND RED FOOD COLOURING ALLERGY	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
VESTIBULAR MIGRAINES	[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 30 MG QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 336	336

ABT-494 30 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 337	

Other Medications - Medications 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
EUGYNON	150/30 MCG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MELOXICAM	15 MG	QD	-268	ONGOING
SUMATRIPTAN	50 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	QD	1	497
COLECALCIFEROL	4000 UNITS	QD	310	ONGOING
GENTAMICIN	8 MG	TID	346	347
MELATONIN	2 MG	QD	310	ONGOING
NAPROXEN	250 MG	TID	346	352
VANCOMYCIN	1000 MG	BID	346	347

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	SIGNIFICANT WEIGHT GAIN(TOTAL WEIGHT GAIN=10.4KG)
Preferred term	異常体重増加
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 337
Age at AE Onset	2[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
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	IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	PYELONEPHRITIS
Preferred term	腎盂腎炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 346

Age at AE Onset	2[redacted]
AE Stopped Rx Day	362
Duration of AE	17 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，2[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，飲酒者（2 杯未満／日）であった。BMI は 28.7（過体重と判断された）であり，病歴は関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。被験者は異常体重増加及び腎盂腎炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 337 日目，被験者（発現時の年齢 2[redacted] 歳）は顕著な体重増加（10.4 kg 増加）を発現した。投与 1 日目，被験者の体重は 78 kg，BMI は 28.7 であったが，本事象発現時の体重は 88.4 kg，BMI は 32.5（肥満と判断された）であった。関連する体重を下表に示す。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。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，異常体重増加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，スクリーニング時の過体重（BMI は 28.7）を含むリスク因子に関連している可能性が高いことを挙げた。

Relevant Weight Values:

Treatment Day	Weight in Kilograms
Day 1	78.0
Day 175	82.4
Day 225	84.7
Day 253	87.4
Day 281	86.7
Day 337	88.4
Day 369	86.2
Day 421	86.6
Day 498	89.3
Day 589	90.0

Clinical Course of Event 2:

投与 346 日目，被験者（発現時の年齢 2[redacted] 歳）は発熱，倦怠感，腹痛及び左脇腹痛，並びに頻尿のため入院した。投与 347 日目，尿検査の結果は陰性であった。投与 348 日目，尿路超音波検査の結果は正常であり，水腎症及び腎周囲膿瘍／貯留液はみられず，腎臓の大きさ及びエコー輝度は正常であった。皮髄境界及び皮質厚も正常であった。治療薬として，シプロフロキサシン，ナプロキセン，ゲンタマイシン及びバンコマイシンが投与された。本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 349 日目，被験者は退院した。投与 362 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，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: 0.91 - 4.28 × 10^3/uL	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3/uL	White Blood Cells Reference Range: 3.80 - 10.70 × 10^3/uL
Day 1	1.55	4.98	7.33
Day 281	2.31	4.49	7.30
Day 337	2.09	4.62	7.16
Day 421	2.55	2.68	5.67

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
四肢痛	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD TO ABT-494 30 MG QD	7[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DIABETES MELLITUS: TYPE 2	20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: CATARACT RIGHT EYE	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: GLAUCOMA RIGHT AND LEFT EYE	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
HEARING DISORDER: HEARING IMPAIRED	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: REQUIRING MEDICATION	20[redacted]
OSTEOPOROSIS: CONFIRMED	[redacted]20[redacted]
OSTEOPOROSIS: STRESS FRACTURE X3 RIGHT FOOT	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BILATERAL PARTIAL THICKNESS SUPRASPINATOUS TEARS	[redacted]20[redacted]
HAEMACHROMATOSIS	19[redacted]
INTERMITTENT COUGH	20[redacted]
MILD RIGHT PLANTAR FASCITIS	[redacted]20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: CATARACT SURGERY LEFT EYE	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: OVARIAN CYST	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT TRIGGER THUMB 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 30 MG QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 336	336
ABT-494 30 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 337		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ROSUVASTATIN	5 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
BRIMONIDINE	2 DROPS	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
XALACOM	1 DROP	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PANTOPRAZOLE	40 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
SALBUTAMOL	2 SPRAYS	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
CURCUMA LONGA	3,000 M	QD	Y: 20[redacted]	515
ERGOCALCIFEROL	6 TABLETS	QD	-247	ONGOING
FISH OIL	200 MG	QD	Y: 20[redacted]	515
MAGNESIUM	1 TABLET	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METFORMIN	1000 MG	BID	23	ONGOING
AMITRIPTYLINE	20 MG	QD	385	386
AMLODIPINE	15 MG	QD	343	776
BETAMETHASONE	1 ML	OTHER (ONCE)	380	380
BUPIVACAINE	4 ML	OTHER (ONCE)	380	380
FENTANYL	25 UG	OTHER (STAT)	385	385
GLICLAZIDE	60 MG	QD	314	ONGOING
HYDROXYCHLOROQUINE	200 MG	QD	225	ONGOING
OXYCODONE	5 MG	PRN	377	427
PARACETAMOL	500 MG	QD	333	507
PREDNISONE	3 MG	QD	310	544
PREGABALIN	25 MG	BID	385	392
TARGIN	2.5/1.25 MG	BID	385	392

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	RIGHT THIGH PAIN RADIATING TO KNEE
Preferred term	四肢痛
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 385
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	428
Duration of AE	44 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	RIGHT TROCHANTERIC BURSTITIS, RIGHT KNEE PAIN, DEGENERATIVE DISC DISEASE OF THE SPINE
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，関節リウマチ（20[redacted] 年～），2 型糖尿病，高脂血症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（20[redacted] 年～）及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は四肢痛を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 385 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は膝に放散する高度の右大腿部痛を発現し，同日入院した。被験者は先行して左坐骨神経痛を発現しており，椎間板変性疾患，椎間板突出（L3～L5）及び右大腿骨転子部滑液包炎（いずれも未消失）を併発していた。右膝の X 線検査の結果，骨折，脱臼又は滲出液は認められなかった。腰椎のコンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査の結果，脊椎の変性疾患が認められた。骨盤，大腿骨及び膝の CT 検査の結果，四頭筋腱及び大転子の挿入部位に大腿骨転子部滑液包炎と一致する石灰性腱付着部症が認められた。治療薬として，フェンタニル，イブプロフェン，オキシコドン／ナロキソン，プレガバリン及びアミトリプチリンが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，ヒドロキシクロロキン，prednisone 及び paracetamol 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 387 日目，被験者は退院し，徐々に回復した。投与 428 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，四肢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，椎間板変性疾患／ヘルニア形成に関連する筋骨格痛（大腿骨転子部滑液包炎及び股関節）又は腰神経インピンジメントを挙げた。

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
胸痛	X			
帯状疱疹				X
ヘルペス後神経痛				X
失神	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 15 MG QD + MTX	7[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ASTHMA	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ALTITUDE SICKNESS	20[redacted]
ANXIETY	20[redacted]
DRUG ALLERGIES TO LARGACTIL AND ZANIDIP	19[redacted]
ECTOPIC HEART BEAT	20[redacted]
HEPATITIS B	19[redacted]
MYOCARDITIS	20[redacted]
OSTEOPAENIA	[redacted]20[redacted]
POLYMYALGIA RHEUMATICA	20[redacted]
POST MENOPAUSAL	19[redacted]
SALPHINGITIS	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: BILATERAL CARPEL TUNNEL	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: SPINAL FUSION	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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 182	182
MTX + ABT-494 15 MG QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT SWITCHING	ORAL	[redacted]20[redacted] / 183	[redacted]20[redacted] / 339	157
MTX + ABT-494 15 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 340		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
IRBESARTAN	150 MG	QD	Y: 20[redacted]	232
FISH OIL	1.5 G	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
GLUCOSAMINE	1500 MG	QD	Y: 20[redacted]	196
MELOXICAM	15 MG	QD	-158	389
PARACETAMOL	1330 MG	PRN	-158	ONGOING
AMITRIPTYLINE	50 MG	PRN	227	276
FAMCICLOVIR	250 MG	TID	225	239
FOLINIC ACID	500 MCG	OTHER (TWICE WEEKLY)	2	212
IRBESARTAN	300 MG	QD	233	374
OXYCODONE	5 MG	PRN	232	267
PREGABALIN	25-300 MG	BID	226	283
TARGIN	10/5 MG	BID	232	252
BLOPRESS PLUS	32/12.5 MG	QD	374	427

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	RASH RIGHT POSTERIOR THIGH SHINGLES
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 225
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	246
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

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	SYNCOPE, LIKELY DUE TO SIDE EFFECT OF PREGABALIN
Preferred term	失神
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 232
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	232
Duration of AE	1 DAY
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	LIKELY RELATED TO PREGABALIN AND THE HEAT OF THE DAY AND SEVERE HERPETIC NEURALGIA
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #3: EVENT OF INTEREST*

Event Description	POST HERPATIC NEURALGIA
Preferred term	ヘルペス後神経痛
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 247
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	284
Duration of AE	38 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	CHEST PAIN
Preferred term	胸痛
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 427
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	427
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	MEDICAL HISTORY OF CARDIAC NATURE INCLUDING HYPERTENSION, MYOCARDITIS, ECTOPIC HEART BEAT
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，開始時にメトトレキサート（以下「MTX」）群にランダム化され，投与 183 日目に MTX + ウパダシチニブ 15 mg 併用投与に移行した。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），高血圧，B 型肝炎，異所性心拍動，心筋炎，不安，閉経及びリウマチ性多発筋痛であった。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。被験者は帯状疱疹，ヘルペス後神経痛，失神，胸痛及び肝嚢胞を発現した。

Clinical Course of Events 1, 2, and 3:

投与 225 日目，被験者は右後方大腿部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。病歴，身体検査でみられた小水疱及びポリメラーゼ連鎖反応検査結果により確定診断された。関連する臨床検査値を下表に示す。投与 232 日目，被験者は高血圧の悪化（血圧の報告なし）のため救急治療室を受診し，血圧が安定した後に同日帰宅した。帰宅後，被験者は帯状疱疹による高度の疼痛，その日の暑さ及びプレガバリン投与による影響が原因で失神状態となり，入院した。同日，失神は消失したと判断された。投与 233 日目，高血圧の悪化は消失した，投与 234 日目，被験者退院し，帰宅した。投与 246 日目，帯状疱疹は消失したと判断された。投与 247 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，

ファムシクロビル，プレガバリン，オキシコドン，ナロキソン併用オキシコドン及びイルベサルタンが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，メロキシカム及びアセトアミノフェンであった。帯状疱疹のため治験薬の投与は中断された。投与 284 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。

治験責任医師及び治験依頼者は，失神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，その日の暑さ，高度のヘルペス神経痛（疼痛）及びプレガバリンの副作用の可能性を挙げた。

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	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	2.14	4.95
Day 197	2.37	4.40
Day 225	1.69	3.68
Day 246	1.87	2.69
Day 284	2.05	4.61

Clinical Course of Event 4:

投与 427 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は重い中枢性胸痛，医原性起立性低血圧及びそれに伴う失神のため救急治療室を受診した。中枢性胸痛は短時間に治療なしで消失し（他に特記すべき点なし），同日に消失したと判断された。入院前日，被験者は 30 秒間失神状態となり，胸痛はなく，トロポニン T は 14 ng/L 未満（基準範囲：14 ng/L 以下）であった。胸部 X 線検査の結果，心臓の大きさは正常であり，病巣部位（虚脱又は硬変），腫瘤検出又は心不全の徴候は認められず，肺野に軽度の異常膨張が認められた。頭部コンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査の結果，急性の頭蓋内異常は認められなかった。治療薬として，acetylsalicylic acid が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，メロキシカム及びアセトアミノフェンであった。併用薬は，イルベサルタン／ヒドロクロロチアジドであった。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 429 日目，被験者は退院し，心臓専門医による追跡調査を受けた。投与 438 日目，冠状動脈の CT 検査の結果，冠状動脈カルシウムスコアは 1745（97 パーセンタイル値）であり，軽度から中等度の狭窄を伴うびまん性のアテローム性動脈硬化疾患，深刻ではないアーチファクト及び左前下行枝近位部／中間部内の約 50%～60%の狭窄が認められた。

治験責任医師及び治験依頼者は，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，既存の高血圧，異所性心拍動及び不安に関連している可能性が高いことを挙げた。

Clinical Course of Event 5:

投与 575 日目，被験者は併発していた膵管内乳頭粘液性腫瘍（未消失）の追跡調査のため，核磁気共鳴画像法検査を受け，肝区域の小嚢胞と診断された。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。最終診察時点で，本事象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，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
肛径部膿瘍	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD TO ABT-494 15 MG QD + MTX	5[redacted]	MALE	WHITE

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ACUTE SINUSITIS	20[redacted]
PLANTAR WART	20[redacted]
POST TRAUMATIC STRESS DISORDER	20[redacted]
RIGHT HAND TRAUMA WITH TENDONITIS	20[redacted]
SITUATIONAL STRESS	[redacted]20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: LEFT EAR DRUM	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,MORE THAN 4 DRINKS QD)
CIGARETTES (ONGOING, P39Y 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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 189	189
ABT-494 15 MG QD + MTX TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT SWITCHING	ORAL	[redacted]20[redacted] / 190	[redacted]20[redacted] / 337	148

ABT-494 15 MG QD + MTX TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 338	

Other Medications - Medications 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	1	ONGOING
NAPROXEN	500 MG	BID	72	507
PANTOPRAZOLE	40 MG	QD	228	588
HYDROXYCHLOROQUINE	400 MG	QD	288	ONGOING
OXYCODONE	10 MG	PRN	373	379
PIP/TAZO	4.5 G	TID	373	374
TERBINAFINE	1 G	QD	273	506

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

Event Description	GROIN ABCESS
Preferred term	鼠径部膿瘍
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 373
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	444
Duration of AE	72 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）の白人男性であり，開始時にウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化され，投与 190 日目にメトトレキサート + ウパダシチニブ 15 mg 併用投与に移行した。喫煙者（1 箱／日を 39 年間），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～）であった。被験者は鼠径部膿瘍を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 373 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は壊死性筋膜炎が疑われる左鼡径部膿瘍のため病院を受診した。被験者は左鼡径部膿瘍の切開及びドレナージを受け，壊死性組織脂肪及び筋膜の創面切除により，急性炎症を伴う繊維脂肪組織部分，及び組織壊死領域が確認された。創傷部培養スワブは，赤血球，グラム陽性球菌，グラム陰性桿菌，多形体及び複数の嫌気性菌に陽性であった。組織培養検査の結果，多形体，グラム陽性球菌及びグラム陰性桿菌に陽性であった。投与 375 日目，被験者は再度，壊死性筋膜炎の切開を受けた。顕微鏡用切片からは，広範囲の急性化膿性炎症を示す繊維脂肪組織の断片，広範囲の壊死，線維症領域，及び組織球蓄積が確認された。本所見は壊死性筋膜炎の病歴と一致した。組織培養の結果，細菌は検出されず，嫌気及び好気培養 4 日後に増殖はみられなかった。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，タゾバクタム／ピペラシリン，アモキシシリン及び clavulanic acid 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 379 日目，被験者は創部減圧及び被覆を受け，経口抗生物質を処方され退院した。投与 444 日目，鼡径部膿瘍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，鼡径部膿瘍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	White Blood Cells Reference Range: 3.80 - 10.70 × 10^3/uL	C-reactive Protein Reference Range: 0.0 – 8.0 mg/L
Day 1	2.56	5.2	8.25	Not Reported
Day 338	2.36	2.9	5.66	Not Reported
Day 373	Not Reported	Not Reported	16.73 (Reference Range: 4.00 – Upper Limit Not Reported × 10^9/L)	143.5
Day 375	Not Reported	Not Reported	13.32 (Reference Range: 4.00 – Upper Limit Not Reported × 10^9/L)	97.7
Day 376	Not Reported	Not Reported	Not Reported	42.6
Day 422	2.29	4.69	7.62	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
不全単麻痺	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO MTX	8[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ANEMIA	
CORONARY ARTERY DISEASE: HYPERCHOLESTEROLEMIE	[redacted]20[redacted]
DEPRESSION	20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
VALVULAR HEART DISEASE: REPLACEMENT	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CEREBRAL LEUCOARIAOSIS	20[redacted]
FATIGUA DUE ANEMIA	
HEPATIC ENZYMOLOGIA DISTURBED	[redacted]20[redacted]
INSOMNIA	
MENOPAUZE	19[redacted]
SEVERE CEREBRAL MICRO ARTERIPATHIA BINSWANGER	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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 336	336
MTX TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 337		

Other Medications - Medications 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
LORAZEPAM	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	812
BUPROPION	150 MG	QD	44	811
FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	1	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	QD	-230	ONGOING

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

Event Description	PARESIS LEFT UPPER LIM
Preferred term	不全単麻痺
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 570
Age at AE Onset	8[redacted]
AE Stopped Rx Day	576
Duration of AE	7 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	ARTERIAL HYPERTENSION AND HYPERCHOLESTEROLEMIA
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，8[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，メトトレキサート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～），冠動脈疾患，高コレステロール血症，高血圧，

弁膜性心疾患（弁置換術歴あり），脳白質希薄化，高度の脳細動脈症／ビンスワンガー病であった。ステロイド（20[redacted]年～）を使用中であった。被験者は不全単麻痺を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 570 日目の 9:00 に，被験者（発現時の年齢 8[redacted]歳）は左上肢に運動及び／又は感覚消失を訴え，不全単麻痺を発現した。救急治療室に入院時，被験者は無症状であり，血圧は 140/93 mmHg，心拍数は 86 拍/分，酸素飽和度は 98%であった。診察の結果，結膜，肺，心拍数，反射及び歩行，並びに感度検査結果は正常で，アデノパシー，位相性障害，及び言語又は視覚変化は認められなかった。主要な病因は一過性脳虚血発作と報告された。診断検査結果は報告されなかった。関連する臨床検査値を下表に示す。予防薬として，クロピドグレルが投与された。関連する併用薬は，アムロジピン，アトルバスタチン及び acetylsalicylic acid であった。関連する併用関節リウマチ治療薬は，イブプロフェン及び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 576 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，不全単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，本事象が既存の脳細動脈性高血圧，脂質異常症及び高齢に関連している可能性が高いことを挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Hemoglobin Reference Range: 11.5 - 15.8 g/dL	Platelet Count Reference Range: 130 - 394 × 10^3/uL	Cholesterol Reference Range: 207 - 352 mg/dL	Triglycerides Reference Range: 56 - 240 mg/dL
Day 1	13.5	479	293	310
Day 572	10.8 (Local Lab Reference Range: 12 - 15 g/dL)	123 (Local Lab Reference Range: 150 - 410 × 10^3/uL)	268 (Local Lab Reference Range: 130 - 190 mg/dL)	182 (Local Lab Reference Range: 150 - 150 mg/dL)
Day 574	11.3 (Local Lab Reference Range: 12 - 15 g/dL)	177 (Local Lab Reference Range: 150 - 410 × 10^3/uL)	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
肺炎	X	X		X
肺線維症	X	X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD TO ABT-494 15 MG QD	7[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ANGINA	
HYPERTENSION	
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
PULMONARY FIBROSIS	[redacted]**20**[redacted]
GENITOURINARY: HYSTERECTOMIA TOTAL	
MUSCULOSKELETAL: CANAL CARPIEN BILATERAL	

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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 111	111

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
GLYCERYL TRINITRATE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BI PREDONIUM	5/12.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DICLOFENAC	100 MG	QD	-60	ONGOING
FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	1	ONGOING
PARACETAMOL	1 G	QID	-273	ONGOING
PIROXICAM	20 MG	QD	-60	ONGOING
AUGMENTIN			139	144
OXYGEN	2 L	OTHER (L/MIN)	139	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] / 138 (27 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	148 (37 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
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	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	WORSENING OF PULMONARY FIBROSIS
Preferred term	肺線維症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 139 (28 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
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, 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 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～），狭心症，高血圧及び肺線維症であった。被験者は肺炎及び肺線維症を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 138 日目（最終投与後 27 日目），被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は高度の呼吸困難，低酸素症，発熱及び全身状態悪化を呈する肺炎を発現し，投与 139 日目（最終投与後 28 日目）に入院した。入院時の酸素分圧は 56.4 mmHg（基準範囲：83～108）であった。関連する臨床検査値を下表に示す。喀痰培養検査の結果，グラム陽性球菌及びグラム陰性桿菌が陽性であった。胸部 X 線検査の結果，心拡大及び肺線維症の所見が認められた。胸郭画像検査（特定の撮像法は報告されなかった）で肺線維症が確認された。投与 140 日目（最終投与後 29 日目），胸部 X 線検査で右腋窩浸潤が疑われた。酸素療法が行われ，amoxicillin/clavulanic acid が投与された。投与 144 日目（最終投与後 33 日目），胸部 X 線検査の結果，浸潤の減少が認められた。肺炎及び肺線維症のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 111 日目）。投与 148 日目（最終投与後 37 日目），肺炎は消失したと判断され，被験者は退院した。最終診察時点で，肺線維症は未消失であった。

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。

治験責任医師は，肺線維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，治験薬が投与された期間は約 19 週間のみであることから時間的な関連性は考えにくく，肺線維症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。スクリーニング時の胸部 X 線検査で，既に両側の間質性肺浸潤が認められていた。また，肺線維症はヤヌスキナーゼ阻害に共通した既知の副作用ではなく，所見は関節リウマチによるリウマチ性肺疾患又は他の既知の原因（職業上の曝露又は特発性変異）とよく一致するものであった。

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	C-Reactive Protein Local Lab Reference Range: 0 - 10 mg/L	pO2 Reference Range: 83 - 108 mmHg
Day 1	1.97	9.71	Not reported	Not reported
Day 113 (Post-Treatment Day 2)	1.71	9.32	Not reported	Not reported
Day 139 (Post-Treatment Day 28)	Not reported	Not reported	291	56.4
Day 140 (Post-Treatment Day 29)	Not reported	Not reported	338	Not reported
Day 141 (Post-Treatment Day 30)	Not reported	Not reported	292	Not reported
Day 144 (Post-Treatment Day 33)	Not reported	Not reported	156	Not reported
Day 145 (Post-Treatment Day 34)	Not reported	Not reported	Not reported	78
Day 146 (Post-Treatment Day 35)	Not reported	Not reported	50	Not reported
Day 148 (Post-Treatment Day 37)	Not reported	Not reported	20	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
腱断裂	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD TO ABT-494 15 MG QD	6[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ANGINA	[redacted]20[redacted]
CONGESTIVE HEART FAILURE: PACE MAKER	20[redacted]
DEPRESSION	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	[redacted]20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ANXIETY	[redacted]20[redacted]
APRODROMIQUE FALL	20[redacted]
CHRONIC PAIN	[redacted]20[redacted]
CHRONIC TENDINOPATHIES	20[redacted]
DIZZINESS	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,2 - 4 DRINKS QD)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (ONGOING)	
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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 343	343
ABT-494 15 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 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
ACETYLSALICYLIC ACID	80 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
AMLODIPINE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ALPRAZOLAM	0.25 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
AMITRIPTYLINE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BETAHISTINE	8 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
ERGENYL CHRONO	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
ESCITALOPRAM	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PANTOPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
NABUMETONE	500 MG	BID	-103	ONGOING
PARACETAMOL	1 G	TID	-103	ONGOING
PREDNISOLONE	7.5 MG	QD	-43	672
TRAMADOL	50 MG	BID	-103	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	TENDON RUPTUR QUADRICIPAL LEFT KNEE
Preferred term	腱断裂
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 79
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	188
Duration of AE	110 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	ACCIDENT FALL AND MECANICAL WEAR
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	TENDON RUPTURE QUADRICIPAL RIGHT KNEE
Preferred term	腱断裂
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 84
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	91
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	ACCIDENTAL 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，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～），慢性腱障害及び転倒であった。ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は腱断裂を 2 件発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 79 日目，被験者は左膝蓋及び大腿四頭筋の腱断裂を発現した。投与 84 日目，被験者は膝痛のため不慮に転倒し，右膝蓋及び大腿四頭筋の腱断裂により入院した。投与 85 日目，全身麻酔下で右大腿四頭筋の腱及び内外側膝蓋支帯の縫合が行われ，転帰は良好であった。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 91 日目，本事象は消失したと判断され，被験者は退院した。投与 183 日目，被験者は過去に発現した左膝蓋及び大腿四頭筋の腱断裂の予防的手術のため入院（2 回目）した。全身麻酔下で，左大腿四頭筋の腱及び内外側膝蓋支帯の縫合が行われ，転帰は良好であった。いずれの縫合手術でも治療薬としてエノキサパリンが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，paracetamol，トラマドール，アミトリプチリン，ナブメトン及び prednisone であった。本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 188 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，2 件の腱断裂はいずれも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，関節リウマチを有する本被験者（6[redacted] 歳）が不慮に転倒したことを挙げた。

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
末梢動脈閉塞性疾患	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD TO ABT-494 30 MG QD	5[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERLIPIDEMIA: HYPERCHOLESTEROLEMIA	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
PERIPHERAL VASCULAR DISEASE-ARTERIAL: STENT VASCULAIRE + FEMORAL	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DIABETE	20[redacted]
HYDROCELE LEFT TESTICLES	20[redacted]
PILONAL CYST	
EYE/EAR/NOSE/THROAT: TONSILLECTOMY AMYDALECTOMIE	

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (BEFORE, 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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 343	343
ABT-494 30 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 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
ACETYLSALICYLIC ACID	80 MG	QD	Y: 20[redacted]	141
BISOPROLOL	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	481
INSULIN GLARGINE	15 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
INSULIN HUMAN	7 - 9 -10 IU	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
OLMESARTAN	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	481
SIMVASTATIN	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	1 G	OTHER (OCCASIONALLY)	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISOLONE	7.5 MG	QD	-22	ONGOING

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

Event Description	OBLITERATING ARTHEROPATHIA OF THE LOWER LIMB
Preferred term	末梢動脈閉塞性疾患
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 92
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	154
Duration of AE	63 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	DIABETIS
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 30 mg 群にランダム化された。BMI は 32.3（肥満と判断された），元喫煙者（1 箱／日を 5 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～），血管及び大腿部のステント留置を伴う末梢血管障害，高血圧，高コレステロール血症及び糖尿病であった。ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は末梢動脈閉塞性疾患を発現した。

Clinical Course of Event 1:

20[redacted] 年 [redacted] 月（日付不明），被験者は左下肢の疼痛を呈する末梢動脈閉塞性疾患を発現し，投与 137 日目に入院した。血管造影検査の結果，外腸骨動脈近位部の血栓症とともに総腸骨動脈のステントに血栓症が認められた。外腸骨動脈遠位部は透過可能であり，大腿分岐部に異常はなく，浅大腿動脈には石灰化がみられたが重大な狭窄はなかった。右下肢の腸骨血管に問題はなく，遠位部が血栓化した外腸骨動脈の起始部及び交叉バイパスに血栓症が認められた。投与 138 日目，被験者は腸骨動脈近位部及び左外腸骨動脈遠位部の交叉バイパス術を受けた。併用薬は nadroparin であり，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 142 日目，被験者は退院した。投与 131～154 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 154 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，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，他の病因として，既存の高コレステロール血症，高血圧（20[redacted] 年～），血管及び大腿部のステント（20[redacted] 年），喫煙歴（1 箱／日を 5 年間，20[redacted] 年に禁煙）及び糖尿病（20[redacted] 年～）といった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
肥満	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO MTX	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
CARDIAC ARRHYTHMIA: TACHYCARDIA	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
FOOT OEDEMA	[redacted]20[redacted]
OBESITY	20[redacted]
TUBAIR CLIPS	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (UNKNOWN)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, P15Y 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)
MTX TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 336	336
MTX TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 337	[redacted]20[redacted] / 477	141

Other Medications - Medications 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	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	10 MG	QD	1	ONGOING
FUROSEMIDE	40 MG	PRN	-48	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	WORSENING OBESITY
Preferred term	肥満
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 92
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	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	WEIGHT GAIN
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，メトトレキサート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（ベースラインの BMI は 54.0）であった。被験者は肥満を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 92 日目，被験者は肥満の悪化（BMI は 52.9）が認められ，総合的な判断により胃バイパス術のため入院した。投与 93 日目，腹腔鏡下胃バイパス術が行われた。治療薬は報告されなかった。手術に対する忍容性は良好で合併症はなく，投与 96 日目に退院した。本事象のため治験薬の投与は中断された。最終診察時点で，本事象は未消失と判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，肥満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，既存の肥満を挙げ，様々な食事療法，運動療法及び医師の指導による減量計画の失敗とより関連があるとした。

Relevant Weight Values

Treatment Day	Weight in Kg
Day 1	148.8
Day 15	152.3
Day 29	154.4
Day 57	146.1
Day 90	145.9
Day 113	137.4
Day 141	132.4
Day 169	127.2
Day 204	125.2
Day 225	122.5
Day 253	118.0
Day 281	113.4
Day 337	110.5
Day 421	109.0
Day 505	108.0

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
蜂巣炎	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD TO ABT-494 15 MG QD	5[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	20[redacted]
PANCREATITIS: SURGERY REMOVED PANCREATIC CYST ON HEAD OF PANCREAS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DISCUS HERNIA	[redacted]20[redacted]
OSTEOPENIA	[redacted]20[redacted]
GASTROINTESTINAL: CHOLECYSTECTOMY	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: KNEE ENDOPROSTHESIS- LEFT	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (ONGOING, P9Y 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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	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
PANTOPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	-365	15
GEZOR	1 TABLET	QD	-49	ONGOING
PREDNISOLONE	10 MG	QD	-35	16
QUINAPRIL	20 MG	QD	-49	ONGOING

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

Event Description	CELLULITIS LOWER LEG-LEFT
Preferred term	蜂巣炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 9
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	40 (26 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	32 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	ON [redacted]-[redacted]-20[redacted] PATIENT EXPERIENCED CELLULITIS. ON [redacted]-[redacted]-20[redacted] IT WAS EXAMINED BY ORTHOPEDIST. ON [redacted]-[redacted]-20[redacted] WAS ADMITTED TO THE HOSPITAL DUE REVISION OF ENDOPROSTHESIS OF LEFT KNEE AND TREATMENT.
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 15 mg 群にランダム化された。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び左人工膝関節置換術（20[redacted] 年）であり，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 9 日目，被験者は腫脹，発赤及び圧痛を呈する左下肢の蜂巣炎を発現し，触れると皮膚に熱感があった。投与 11 日目，被験者は整形外科を受診した。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 14 日目）。投与 20 日目（最終投与後 6 日目），左人工膝関節の整復及び加療のため被験者は入院した。投与 21 日目（最終投与後 7 日目）及び 23 日目（最終投与後 9 日目），創傷培養で好気性菌陰性であった。関連する臨床検査値を下表に示す。投与 23 日目（最終投与後 9 日目），被験者は左膝関節切開術を受け，新しい人工関節の挿入に成功した。治療薬として，ジクロフェナク，ケトプロフェン，トラマドール，セファゾリン，ゲンタマイシン及びシプロ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プレドニゾロンであった。投与 30 日目（最終投与後 16 日目），被験者は退院した。投与 40 日目（最終投与後 26 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，蜂巣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，20[redacted] 年 [redacted] 月の関節置換術を実施した際に発現した敗血症性関節炎が背景としてより関連がある可能性を挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocytes Reference Range: 0.91 - 4.28 × 10^3/uL	Absolute Neutrophils Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3/uL
Day 1	0.96	9.65
Day 27 (Post-Treatment Day 13)	1.18	3.12
Day 29 (Post-Treatment Day 15)	1.16	4.25

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
急性心筋梗塞	X		X	X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO MTX	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DIABETES MELLITUS: TYPE 2	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
OBESITY	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: ON THE KNEES	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CANCER IN SITU IN THE CERVIX	20[redacted]
CHRONIC CONSTIPATION	19[redacted]
CRAMPS	20[redacted]
FIBROMYALGIA	20[redacted]
GASTRITIS	20[redacted]
HEPATIC STEATOSIS	20[redacted]
HERNIATED LUMBAR SPINE DISC	20[redacted]
INSOMNIA	20[redacted]
VARICOSE VEINS IN THE LOWER LIMBS	19[redacted]
WART ON RIGHT FOREARM	20[redacted]
GENITOURINARY: HYSTERECTOMY	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P24Y 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 TREATMENT 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
METAMIZOLE	500 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
VALSARTAN	80 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALCIUM CARBONATE	600 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	200 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
NIMESULIDE	100 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
TRAMADOL	50 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
ZOLPIDEM	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DULOXETINE	120 MG	QD	15	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	2	ONGOING
METFORMIN	850 MG	BID	-23	ONGOING
OMEPRAZOLE	40 MG	QD	6	ONGOING
PREDNISONE	10 MG	QD	-49	ONGOING
PREGABALIN	150 MG	BID	15	ONGOING

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

Event Description	ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION
Preferred term	急性心筋梗塞
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 53 (24 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	53 (24 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	DIABETES MELLITUS TYPE 2, SMOKING, HYPERTENSION, OBESITY, RHEUMATOID ARTHRITIS AND CHRONIC USE OF STEROIDS AND NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS.

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）の白人女性であり，メトトレキサート群にランダム化された。喫煙者（0.25 箱／日を 24 年間）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），肥満（BMI 35.5），高血圧及び 2 型糖尿病であった。ステロイド（20[redacted] 年～）及び非ステロイド系抗炎症薬を使用中であった。被験者は急性心筋梗塞を発現し，死亡した。

Clinical Course of Event 1:

投与 53 日目（最終投与後 24 日目），被験者は突然の高度な倦怠感及び呼吸困難で目覚め，救急治療室に搬送された。心電図検査で急性心筋梗塞が認められた。その後，救急治療室にて被験者は死亡した。詳細な診断検査，臨床的介入又は治療は報告されなかった。剖検は行われず，死亡診断書は入手できなかった。治験薬の最終投与日は投与 29 日目であった。詳細な情報を要求したが，入手できなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は，死亡に至った急性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，心疾患のリスク因子（2 型糖尿病，喫煙，高血圧及び肥満）に加え，治験薬が投与された期間は 4 週間のみであ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
細菌性肺炎	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD TO ABT-494 15 MG QD	4[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	20[redacted]
OBESITY	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ANXIETY	[redacted]20[redacted]
SMALL INCREASE IN HEART SIZE	[redacted]20[redacted]
GASTROINTESTINAL: APPENDECTOMY	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: NORMAL BIRTH	[redacted]19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P25Y 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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 337	337
ABT-494 15 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 338	[redacted]20[redacted] / 538	201

Other Medications - Medications 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	0,25 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	750 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
AMLODIPINE	10 MG	QD	57	ONGOING
CALCIUM CARBONATE	500 MG	QD	2	ONGOING
COLECALCIFEROL	400 UI UNIT	QD	2	ONGOING
ENALAPRIL	20 MG	BID	30	ONGOING
FOLIC ACID	10 MG	OTHER (ONCE A WEEK)	2	ONGOING
HYDROCHLOROTHIAZIDE	25 MG	QD	30	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	BID	-226	ONGOING
BUDESONIDE	50 UG	BID	282	ONGOING
FLUOXETINE	40 MG	QD	339	ONGOING

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

Event Description	BACTERIAL PNEUMONIA
Preferred term	細菌性肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 420
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	448
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	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，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。喫煙者（0.5 箱／日を 25 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び肥満であった。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を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 420 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は細菌性肺炎を発現した。投与 432 日目，胸部 X 線検査で右肺底部の浸潤が認められた。投与 433 日目，被験者は白血球増加症，発熱及び多発性関節炎のため医療機関を受診し，同日に入院した。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，アモキシシリン，クラブラン酸及びアモキシシリン／クラブラン酸が投与された。本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 434 日目，被験者は退院した。投与 448 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，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	White Blood Cells Reference Range: 3.80 - 10.70 × 10^3/uL
Day 1	2.41	4.90	8.11
Day 338	2.73	4.14	7.42
Day 420	5.28	15.09	21.45
Day 436	4.63	7.94	13.57
Day 449	5.65	8.13	14.68

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 TO ABT-494 30 MG QD	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DIVERTICULITIS	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: DYSLIPIDEMIA	19[redacted]
HYPERTENSION: SYSTEMIC ARTERIAL HYPERTENSION	20[redacted]
NEPHROLITHIASIS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ESOPHAGEAL HIATAL HERNIA	19[redacted]
MENOPAUSAL	19[redacted]
OSTEOPENIA	19[redacted]
TELANGIECTASIAS OF LOWER LIMBS	[redacted]20[redacted]
TEMPORAL HEADACHE	20[redacted]
GASTROINTESTINAL: APPENDECTOMY	19[redacted]
GENITOURINARY: CESAREAN SECTION	[redacted]19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, P22Y 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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 336	336
ABT-494 30 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 337		

Other Medications - Medications 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 WITH VITAMIN D	500MG + 400UI MG	BID	Y: 19[redacted]	ONGOING
METAMIZOLE	500 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
NAPROXEN	500 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	750 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
DORFLEX	300MG DIPIRONE + 35MG ORPHENADRINE CITRATE + 50MG CAFEINE MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	50000 IU	EVERY WEEK	73	ONGOING
FOLIC ACID	10 MG	OTHER (ONCE A WEEK)	1	ONGOING
LOSARTAN	25 MG	BID	30	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	-53	ONGOING
ROSUVASTATIN	10 MG	QD	183	ONGOING

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

Event Description	BRONCHOPNEUMONIA
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 334
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	367
Duration of AE	34 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，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。元喫煙者（0.5 箱／日を 22 年間）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。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 334 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は気管支肺炎を発現した。投与 356 日目，被験者は咳及び「人工呼吸器関連の胸痛」のため病院を受診し，同日入院した。胸部 X 線検査の結果，気管支壁肥厚及び左肺下部 3 分の 1 に不明瞭な混濁が認められ，活動性の炎症進行との関連が考えられた。トロポニンは 138.80 ng/L に上昇し（基準範囲：0～14 ng/L），同日の再検査では 5.33 ng/L であった。関連する臨床検査値を下表に示す。その他，肺，胸膜及び縦隔に顕著な変化の徴候は認められなかった。治療薬として，アモキシシリン／clavulanic acid が投与された。投与 357 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た。投与 367 日目，本事象は消失したと判断された。詳細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，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	White Blood Cells Reference Range: 3.80 - 10.70 × 10^3/uL
Day 1	2.23	6.38	9.26
Day 337	3.33	4.26	8.28
Day 356	2.28 (Reference Range: 1.0 - 4.5 × 10^3/uL)	6.83 (Reference Range: 1.5 - 7 × 10^3/uL)	10.72 (Reference Range: 3.6 – 11.0 10^3/uL)
Day 372	3.1	3.8	7.47

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
帯状疱疹	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD TO ABT-494 30 MG QD	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
RHEUMATOID ARTHRITIS	19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
LATENT TB	[redacted]20[redacted]
MENOPAUSE	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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 337	337
ABT-494 30 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 338		

Other Medications - Medications 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: 20[redacted]	ONGOING

FOLIC ACID	1.2 MG	QD	1	589

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] / 468
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	481
Duration of AE	14 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，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～）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。ステロイド（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 468 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は右上肢，胸部及び背部の複数の皮膚分節に片側性の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。病歴及び身体検査から確定診断された。投与 471 日目，被験者は右上肢，胸部及び背部の高度な疼痛，紅斑及び小水疱のため入院した。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，ビタミン B1，paracetamol 及び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であった。本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 478 日目，被験者は退院した。投与 481 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 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	2.80 (reference range: 0.91 – 4.28 × 10^3/uL)	7.40
Day 426	2.27	2.69
Day 505	2.21	6.33

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	X		

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

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BILATERAL GONARTHROSIS	[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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 280	280

Other Medications - Medications 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	-155	ONGOING
CLOPIDOGREL	75 MG	QD	-155	ONGOING

COLECALCIFEROL	1 UG	QD	-155	ONGOING
DICLOFENAC	75 MG	PRN	-127	ONGOING
FOLIC ACID	2.4 MG	EVERY WEEK	4	ONGOING
IBANDRONIC ACID	3 MG	OTHER (ONCE ON A THREE MONTHS)	-188	ONGOING
MENTHOL	5 ML	PRN	-340	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	QD	-155	ONGOING
PANTOPRAZOLE	40 MG	PRN	-155	ONGOING
PERINDOPRIL	10/5 MG	QD	-155	ONGOING
TRIMETAZIDINE	35 MG	BID	-155	ONGOING

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

Event Description	DISCOID HERNIA
Preferred term	椎間板突出
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 280
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	AGE-RELATED OSTEOPOROSIS AND IMMOBILIZATION
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，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。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び骨粗鬆症であった。ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は椎間板突出を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 280 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は脊椎痛及び固定の徴候を伴う椎間板突出を発現した。投与 284 日目，被験者は入院し，脊椎の手術（詳細不明）を受けた。本事象のための診断検査又は治療薬は報告されなかった。関連する併用関節リウマチ治療薬は，メチルプレド

ニゾロン及びジクロフェナクであった。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 280 日目）。投与 421 日目（最終投与後 141 日目），被験者は退院し，試験終了時点で本事象は未消失と判断された。追加情報を要求したが，提供されなかった。

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，既存の骨粗鬆症及び関節リウマチとともに，高齢であること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
細菌性腎盂腎炎	X			X
腎盂腎炎	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO MTX	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
EMPHYSEMA/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
OSTEOPOROSIS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
COXARTHROSIS BILATERAL	[redacted]20[redacted]
GONARTHROSIS BILATERAL	[redacted]20[redacted]
HYPERTONIC HEART	[redacted]20[redacted]
POSTMENOPAUSAL	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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 333	333

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
CARVEDILOL	6.25 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
PERINDOPRIL	4 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
TRIMETAZIDINE	35 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	20 ML	EVERY WEEK	-158	ONGOING
DICLOFENAC	150 MG	QD	-158	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	QD	-360	ONGOING
ZOLEDRONIC ACID	4 MG	OTHER (ONCE A YEAR)	-161	ONGOING
BACTRIM	480 MG	BID	127	144
FOLIC ACID	2.4 MG	EVERY WEEK	4	ONGOING
METAMIZOLE	500 MG	BID	127	144
PARACETAMOL	500 MG	BID	127	144
CALCIUM GLUCONATE	10 ML	BID	353	355
CEFTRIAXONE	2,0 MG	QD	353	355
CLONIDINE	75 MKG	QID	353	355
GABEXATE	40 MG	QD	353	355
GLUCOSE	500 ML	QD	353	355
GLYCERYL TRINITRATE	2 ML	OTHER (PER HOUR)	353	355
METHYLPREDNISOLONE	40 MG	QD	353	355
NADROPARIN	0.6 MG	QD	353	355
SODIUM CHLORIDE	500 ML	PRN	353	355

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

Event Description	RENAL BACTERIAL INFECTION
Preferred term	細菌性腎盂腎炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 127
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	149
Duration of AE	23 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	TEMPORARY LOW IMMUNITY

Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	PYELONEPHRITIS
Preferred term	腎盂腎炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 353 (20 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	360 (27 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	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	RENAL 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）の白人女性であり，メトトレキサート群にランダム化された。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），高血圧，緊張性心疾患，両側性変形性股関節症，両側性変形性膝関節症及び骨粗鬆症であり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は細菌性腎盂腎炎及び腎盂腎炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 127 日目，被験者は発熱及び排尿困難を呈する細菌性腎盂腎炎を発現した。被験者はかかりつけ医の診察を受けた。医師は無菌的に尿検体を採取し，治療薬として，スルファメトキサゾール／トリメトプリムを処方した。尿培養検査の結果，大腸菌陽性であり，投与 131 日目に治療薬にシプロフロキサシンを追加した。関連する臨床検査値を下表に示す。シプロフロキサシン投与中もスルファメトキサゾール／トリメトプリムの投与を継続した。投与 144 日目，被験者は発熱，灼熱感及び排尿時疼痛の症状のため入院した。両膝の X 線検査の結果，両側性の変形性膝関節症が認められた。両股関節の X 線検査の結果，両側性の変形性股関節症が認められた。胸部 X 線検査の結果，慢性気管支炎，肺高血圧症及び心拡大が認められた。胸腰椎の X 線検査の結果，骨端症及び変形性脊椎症が認められた。治療薬として，スルファメトキサゾール／トリメトプリム，レボフロキサシン，amoxicillin with clavulanate，シプロフロキサシン，

metamizole 及び paracetamol 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及びジクロフェナクであった。細菌性腎盂腎炎のため治験薬の投与は中断された。投与 149 日目，細菌性腎盂腎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，細菌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。

Clinical Course of Event 2:

投与 353 日目（最終投与後 20 日目），被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は腹痛，排尿困難，疲労，悪心，嘔吐，息切れ及び夜間頻尿を呈する腎盂腎炎のため入院した。診断データ及び検査データの報告はなかった。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。腎盂腎炎のため治験薬の投与は中断された。投与 360 日目（最終投与後 27 日目），腎盂腎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，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 × 10^3/uL	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3/uL	White Blood Cell Count Reference Range: 3.80 - 10.70 × 10^3/uL	Creatinine Reference Range: 0.4 - 1.1 mg/dL
Day 1	1.70	14.29	16.4	1.5
Day 113	0.92	12.12	13.6	1.3
Day 144	1.70	3.79	5.84	1.5
Day 148	2.0 (Local Lab Reference Range: 0.80 - 4.00 10^9/L)	4.4 (Local Lab Reference Range: 2.0 - 7.0 10^9/L)	7.6 (Local Lab Reference Range: 3.5 - 10.0 10^9/L)	126 (Local Lab Reference Range: 44 - 135 mcmol/L)
Day 282	0.85	16.14	17.63	1.5
Day 338 (Post-Treatment Day 5)	1.16	10.82	13.03	1.8

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
憩室炎	X	X		X
大腸穿孔	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD TO ABT-494 30 MG QD	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DEPRESSION: MILD	20[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: ALLERGY TO PENICILLIN	19[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: ELEVATED CHOLESTEROL, TRIGLYCERIDES, AND LDL CHOLESTEROL	20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	20[redacted]
MIGRAINE HEADACHE: OCCASIONAL	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CERVICAL DYSPLASIA	20[redacted]
DIVERTICULOSIS	20[redacted]
GASTROINTESTINAL: COLONOSCOPY	20[redacted]
GENITOURINARY: TOTAL ABDOMINAL HYSTERECTOMY WITH BILATERAL SALPINGO OOPHORECTOMY	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (BEFORE, 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)
ABT-494 30 MG QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 78	78

Other Medications - Medications 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
FOLIC ACID	1 MG	QD	2	ONGOING
NAPROXEN	440 MG	PRN	-167	78
PREDNISONE	10 MG	QD	-95	ONGOING
SENNA ALEXANDRINA	1 TAB	OTHER (HS)	12	ONGOING
TRAMADOL	100 MG	QD	-8	78

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

Event Description	PERFORATED SIGMOID DIVERTICULITIS
Preferred term	憩室炎; 大腸穿孔
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 77
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	112 (34 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	36 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，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 34.8（肥満と判断された），元喫煙者（1 箱／日を 40 年間，20[redacted] 年に禁煙）であっ

た。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び憩室症であった。ステロイド及び非ステロイド系抗炎症薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は大腸穿孔及び憩室炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 77 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は高度の下腹部痛を発現した。翌日，被験者は救急治療室を受診した。腹部及び骨盤部のコンピュータ断層撮影検査（造影剤あり）の結果，S 状結腸近位部及び中央部周囲の炎症性変化を伴う結腸憩室症が認められ，急性憩室炎と一致していた。S 状結腸近位部に隣接して複数の微小なガス像が認められ，微小穿孔が示唆された。その際，十分に形成された膿瘍又は瘻孔はみられなかった。脾臓に 1.2 cm 大の低吸収域病変が認められ，血管腫のような良性の病因が考えられたが，断定はできなかった。被験者が免疫不全状態であることから，膿瘍の可能性も考えられた。症状消失後に標的超音波検査の実施が推奨された。胸部 X 線検査の結果，肺野は明瞭であり，心影像，縦隔，肺門及び胸膜腔に問題は認められなかった。横隔膜下に遊離ガスはみられず，急性期ではなかった。被験者は穿孔性 S 状結腸憩室炎と診断され，投与 79 日目に転院した。外科的介入は行われなかった。治療薬として，シプロフロキサシン，メトロニダゾール及び pantoprazole が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は prednisone であった。憩室炎及び大腸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 78 日目）。投与 81 日目（最終投与後 3 日目），被験者は退院した。投与 112 日目（最終投与後 34 日目），憩室炎及び大腸穿孔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，憩室炎及び大腸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，憩室炎及び大腸穿孔の原因として，治験薬との関連に加え，本被験者（5[redacted] 歳）が憩室炎の典型的なリスク因子を 3 つ以上（憩室症，喫煙歴［40 年間］及び肥満［スクリーニング時の BMI が 34.8］）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
肺炎	X			X

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

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
HISTORY OF RECURRENT URINARY TRACT INFECTIONS	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (BEFORE, 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 15 MG QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 336	336
ABT-494 15 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 337		

Other Medications - Medications 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 G	QD	-33	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	800 IU	QD	-33	ONGOING

FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	1	ONGOING
PANTOPRAZOLE	40 MG	QD	-33	678
PREDNISONE	10 MG	QD	-33	525

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

Event Description	PNEUMONIA
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 501
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	515
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	NO
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。元喫煙者（0.5 箱／日を 30 年間），元飲酒者（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～）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 501 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は体温上昇（37.8ºC），咳及び倦怠感を発現した。投与 512 日目，診察中に右肺の捻髪音が確認された。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，セフロキシム及びアジスロマイシンが投与された。本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 515 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: 0.80 - 3.00 × 10^3/uL	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3/uL	White Blood Cells Reference Range: 3.80 - 10.70 × 10^3/uL
Day 1	0.80	8.84	10.42
Day 421	2.09	9.5	12.45
Day 512	1.73	7.44	9.77
Day 589	2.06	7.05	9.68

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
急性心筋梗塞	X			X
梗塞後狭心症	X			
皮膚有棘細胞癌				X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD TO ABT-494 30 MG QD	7[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
EYE DISEASE/DISORDER: BILATERAL EYE CATARACT	[redacted]20[redacted]
PERIPHERAL VASCULAR DISEASE-ARTERIAL: RIGHT INTERNAL CAROTID ARTERY STENOSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DIVERTICULOSIS	[redacted]20[redacted]
CARDIOVASCULAR: RIGHT CAROTID ENDARTERECTOMY	[redacted]20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: RIGHT EYE CATARACT SURGERY	[redacted]20[redacted]
GASTROINTESTINAL: SIGMOID POLYS EXCISION	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (ONGOING, P59Y 0.14 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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 342	342

ABT-494 30 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 343	

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
QUINAPRIL	2.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	1	672
PARACETAMOL	1 G	PRN	-53	152
PREDNISONE	10 MG	QD	-14	112
ACETYLSALICYLIC ACID	300 MG	OTHER (SINGLE DOSE)	113	113
ACETYLSALICYLIC ACID	100 MG	QD	114	ONGOING
ATORVASTATIN	40 MG	QD	113	ONGOING
CLOPIDOGREL	75 MG	QD	344	739
DOXAZOSIN	2 MG	QD	114	ONGOING
FENTANYL	25 MCG	OTHER (SINGLE DOSE)	114	114
GLYCERYL TRINITRATE	1 PUFF	PRN	113	ONGOING
GLYCERYL TRINITRATE	200 MCG	OTHER (SINGLE DOSE)	114	114
HEPARIN	7000 UNITS	OTHER (SINGLE DOSE)	114	114
HYDROCORTISONE	100 MG	OTHER (SINGLE DOSE)	114	114
METOPROLOL	23.75 MG	QD	113	114
METOPROLOL	47.5 MG	QD	115	116
METOPROLOL	95 MG	QD	120	ONGOING
MIDAZOLAM	1 MG	OTHER (SINGLE DOSE)	114	114
NICOTINE	21 MG	QD	114	ONGOING
OMEPRAZOLE	40 MG	QD	140	ONGOING
PREDNISONE	7.5 MG	QD	113	152
TICAGRELOR	180 MG	OTHER (LOADING DOSE)	113	113
TICAGRELOR	90 MG	BID	114	343

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

Event Description	ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION
Preferred term	急性心筋梗塞
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 113
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	MULTIPLE RISK FACTORS FOR MI INCLUDING AGE, GENDER, EX-SMOKER AND RA
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	POST STEMI ANGINA
Preferred term	梗塞後狭心症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 116
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	120
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	RECENT STEMI
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION, LIFE THREATENING

EVENT #3: EVENT OF INTEREST*

Event Description	SQUAMOUS CELL CARCINOMA - VERTEX OF SCALP
Preferred term	皮膚有棘細胞癌
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 483

Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	750
Duration of AE	268 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，7[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。BMI は 27.2（過体重と判断された），喫煙者（0.14 箱／日を 59 年間）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），末梢血管障害，右内頚動脈狭窄，頚動脈内膜剥離術であり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は急性心筋梗塞，梗塞後狭心症及び皮膚有棘細胞癌を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 113 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は運動後に胸痛を 2 回発現し，1 回目は 1 時間，2 回目は 2 時間継続した。被験者はかかりつけ医の診察を受け，glyceryl trinitrate 及び acetylsalicylic acid が投与された後，救急治療室に搬送されて入院した。救急治療室到着時，被験者は軽度の胸痛を訴えたが，glyceryl trinitrate の投与により消失した。心電図検査の結果，aVR 及び V1 誘導での T 波逆転を伴う V2～V5 誘導の ST 上昇が認められた。胸部 X 線検査の結果は正常であった。関連する臨床検査値を下表に示す。投与 114 日目，血管造影検査の結果，左冠動脈主幹部に問題はなく，左前下行枝の中間部の 80%，遠位部の 60%，回旋枝近位部の 50%に病変がみられ，右冠動脈に小血管が認められた。左前下行枝に 2.5 × 1.6 mm の薬物溶出ステントを留置し，奏功した。治療薬として，ニコチン，ヒドロコルチゾン，フェンタニル，チカグレロル，ヒドロコルチゾン，ヘパリン，glyceryl trinitrate，acetylsalicylic acid，メトプロロール，アトルバスタチン及びキナプリルが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は prednisone であった。投与 115 日目，被験者は退院し，急性心筋梗塞は未消失と判断された。投与 116 日目，被験者は安静時に突発性の重度の中央部胸痛を認め，救急治療室を受診した。放散痛，息切れ，悪心又は嘔吐は認められなかった。胸痛は，glyceryl trinitrate の投与により軽快した。胸部検査の結果，両側肺底部の捻髪音はわずかで，バイタルサインは安定しており，その他の全身検査で問題は認められず，被験者は再入院した。投与 119 日目，血管造影検査の結果，左冠動脈主幹部は正常で，左前下行枝に留置したステントに問題はなく，中間部血管の 70%の病変，

及び回旋枝近位部の破裂性プラーク病変が認められた。回旋枝に対し経皮的冠インターベンションが行われ，奏功した。治療薬として，ヘパリン，ニトログリセリン，ヒドロコルチゾン，フェンタニル，イソソルビド及びメトプロロールが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は prednisone であった。投与 120 日目，梗塞後狭心症は消失したと判断され，被験者は退院した。投与 114～139 日目，急性心筋梗塞及び梗塞後狭心症のため治験薬の投与は中断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，急性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，基礎疾患の関節リウマチに加え，年齢（7[redacted] 歳），50 年超の喫煙歴，既存の末梢動脈閉塞性疾患（頚動脈内膜剥離術を要した）及びステロイドの慢性使用（prednisone 10 mg／日）を挙げた。

治験責任医師及び治験依頼者は，梗塞後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，慢性虚血性心疾患（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の急性心筋梗塞の発現後状態）による左回旋枝プラークの破裂を挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Troponin T (High Sensitivity) Reference Range: 0 < 14 ng/L
Day 113 (18:30)	374
Day 113 (20:30)	389
Day 113 (22:35)	402
Day 114	487
Day 116	377

Clinical Course of Event 3:

投与 483 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は頭皮の頭頂部に扁平上皮癌を発現した。扁平上皮癌を切除し，左大腿前部から採取した皮膚を用いて分層植皮した。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。投与 750 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，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。

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
遠隔転移を伴う新生物	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO MTX	6[redacted]	FEMALE	WHITE

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
HIP JOINT DISPLASIA	[redacted]19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: HIP JOINT PLASTIC SURGERY.	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: TOTAL HIP ARTHROPLASTY OF RIGHT HIP	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (BEFORE, 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)
MTX TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 183	183

Other Medications - Medications 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	2	ONGOING
IBUPROFEN	400 MG	QD	-325	ONGOING

BROMAZEPAM	3 MG	PRN	189	ONGOING
DICLOFENAC	30 GTT	PRN	189	ONGOING
NADROPARIN	0.4 ML	QD	189	212
NATURES WAY PRIMADOPHILUS ORIGINAL	1 CAPSULE	BID	189	ONGOING
NUTRIENTS NOS	1 PACKAGE	BID	189	ONGOING
PANTOPRAZOLE	20 MG	BID	189	ONGOING

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

Event Description	METASTATIC ADENOCARCINOMA (LIVER AND GALL-BLADER TUMOR INFILTRATION)
Preferred term	遠隔転移を伴う新生物
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 189 (6 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
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	MALIGNANCY
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，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，メトトレキサート群にランダム化された。元喫煙者（0.5 箱／日を 47 年間，20[redacted] 年に禁煙），飲酒者（2 杯未満／日）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。被験者は遠隔転移を伴う新生物を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 189 日目（最終投与後 6 日目），被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は治験責任医師によると転移性腺癌（肝腫瘍及び胆嚢腫瘍の浸潤）とされる，遠隔転移を伴う新生物を発現した。被験者は疲労，黄疸，悪心，並びに心窩部及び中腹部の疼痛を訴え，病院を受診した。腹部 X 線検査の結果，イレウス又は気腹，及び大動脈石灰化は認められなかった。腹部超音波検査及び腹部コンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査の結果，肝臓及び胆嚢の広範囲に悪性の浸潤が認

められた。組織及び細胞標本を得るため，内視鏡的逆行性胆道膵管造影検査を実施した（結果は報告されなかった）。肺の CT 検査の結果，多経路の小さな石灰化（2～4 mm）及び正常なリンパ節が確認された。肝生検の結果，腫瘍浸潤（腺癌）が確認され，異常免疫表現型の膵臓-胆管又は胆管細胞腺癌の可能性は否定できなかった。最終的に，腸型の膵臓-胆管腺癌の可能性は否定できなかった。頭蓋 X 線検査の結果，頭蓋骨への転移が認められた。治療薬として，nadroparin，ブロマゼパム，pantoprazole，ジクロフェナク，Nature's way Primadophilus Original，栄養剤（他に特定されない）及びセフォタキシムが投与された。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 183 日目）。投与 212 日目（最終投与後 29 日目），被験者は退院した。被験者は，シスプラチン，ゲムシタビン，グラニセトロン及び prednisone による緩和治療のため，その後再入院した。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，遠隔転移を伴う新生物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，治験薬の投与期間は 6 ヵ月間のみであり，転移性腺癌（肝腫瘍及び胆嚢腫瘍の浸潤）との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
帯状疱疹				X
潜伏結核				X
末梢動脈狭窄	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO MTX	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION: PRIMARY	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
HERPES SIMPEX REPEATED	[redacted]19[redacted]
LONG-TERM INSOMNIA AS A RESULT OF REACTIVE DEPRESSION IN MENOPAUSE	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: POLYPEKTOMIA	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: WEILL OSTEOTOMIE MTP II-IV L.DX.	[redacted]20[redacted]
NEUROLOGIC AND PSYCHIATRIC SYSTEM: DELIBERATIO N.MEDIANUS IN WRIST BILATERAL	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (ONGOING, P46Y 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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 336	336

MTX TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 337

Other Medications - Medications 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
CALCIUM CARBONATE	600 MG	QD	-58	ONGOING
FOLIC ACID	20 MG	EVERY WEEK	2	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	QD	-135	ONGOING
ZOLPIDEM	10 MG	QD	-53	ONGOING
PYRIDOXINE	20 MG	QD	358	539
CILOSTAZOL	100 MG	QD	435	519
SULODEXIDE	250 SU	TID	435	512

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ISCHAEMIC DISEASE LOWER EXTREMITY II.C LEFT- STENOSIS FEMORAL ARTERY 80% LEFT
Preferred term	末梢動脈狭窄
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 313
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	514
Duration of AE	202 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: EVENT OF INTEREST*

Event Description	LATENT TB
Preferred term	潜伏結核
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 349
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

EVENT #3: EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER WAIST RIGHT
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 462
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	490
Duration of AE	29 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，メトトレキサート群にランダム化された。喫煙者（1 箱／日を 46 年間），元飲酒者（2 杯未満／日）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び高血圧であり，下肢の虚血性疾患の家族歴（父親）があった。ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。結核のリスク因子は報告されていなかった。カルメット・ゲラン結核菌ワクチンの接種歴（詳細不明）があり，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。被験者は末梢動脈狭窄，潜伏結核及び帯状疱疹を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 313 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は歩行時にふくらはぎ痛の症状を呈し，末梢動脈狭窄を発現した。投与 435 日目，血管の超音波検査の結果，左大腿動脈に 80%の狭窄を伴う

下肢の虚血性疾患が認められた。治療薬として，sulodexide 及びシロスタゾールが投与されたが，改善しなかった。投与 512 日目，被験者は入院した。投与 513 日目，左大腿動脈狭窄の治療のため被験者は経皮的血管形成術を受け，ステントが挿入された。治療薬として，acetylsalicylic acid 及び recombinant hirudin が投与された。関連する併用薬はロサルタンであった。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。治療の準備のため，治験薬の投与は中断された。投与 514 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，末梢動脈狭窄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，年齢，既存の高血圧及び喫煙（1 箱／日を 46 年間）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 337 日目，被験者はクォンティフェロン検査の結果が不確定であった。スクリーニング時のクォンティフェロン検査の結果は陰性であった。投与 349 日目，2 回目のクォンティフェロン検査の結果も不確定であり，被験者は潜伏結核と診断された。被験者は無症状で，胸部 X 線検査の結果，活動性結核の徴候，又は先行する結核感染を示唆する所見は確認されず，正常であった。予防治療薬として，イソニアジド及びピリドキシンが投与された。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。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「関連あり」と判断した。

Clinical Course of Event 3:

投与 462 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は右腰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。病歴及び身体検査により確定診断された。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，アシクロビルが投与された。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。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 490 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 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	1.71	10.17
Day 414	2.10	5.63
Day 505	1.72	9.16

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
消化不良		X		
変形性関節症	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD TO ABT-494 30 MG QD	4[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DEGENERATIVE DISC DISEASE: LUMBOISCHIALGIA	[redacted]20[redacted]
EMPHYSEMA/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
HYPERURIKEMIA	[redacted]20[redacted]
INCREASING OF CK CLINICALLY NONSIGNIFICANT	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: SURGERY HEEL FRACTURE	[redacted]20[redacted]
PULMONARY: PLEURECTOMIA RIGHT-VATS L.DX.	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 86	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
PRETERAX ARGININE	1 TBL	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SALBUTAMOL	1 PUFF	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ALLOPURINOL	300 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DICLOFENAC	75 MG	BID	-63	85
FOLIC ACID	20 MG	EVERY WEEK	2	144
METHYLPREDNISOLONE	40 MG	OTHER (ONCE)	99	99

EVENT #1: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	DYSPEPSIA
Preferred term	消化不良
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 87 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	99 (13 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
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	YES
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	COXARTHROSIS GR.II-III.LEFT.
Preferred term	変形性関節症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 99 (13 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	5[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	DEGENERATIVE DISC 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，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 年間），飲酒者（2 杯未満／日）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び腰椎坐骨神経痛であった。被験者は消化不良及び変形性関節症を発現した。

Clinical Course of Events 1:

投与 87 日目（最終投与後 1 日目），被験者は高度の消化不良を発現した。診断検査及び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 86 日目）。投与 99 日目（最終投与後 13 日目），本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，消化不良は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Clinical Course of Events 2:

投与 99 日目（最終投与後 13 日目），被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は過去に大関節の疼痛悪化（消失）を有しており，グレード 2～3 の高度の左変形性股関節症と判断される変形性関節症を発現した。整形外科医の診察で，進行のみられない変形性股関節症及び腰椎坐骨神経痛の可能性が認められ，メチルプレドニゾロンの関節内注射を受けた。投与 126 日目（最終投与後 40 日目），被験者は左股関節及び大腿の痛みを訴え，入院した。歩行は不可能であった。左股関節の X 線検査の結果，グレード 2～3 の変形性股関節症が認められた。投与 127 日目（最終投与後 41 日目），赤血球沈降速度は 30 mm/h（基準範囲：3～12 mm/h）であった。治療薬として，nimesulide，paracetamol，コンドロイチン，dexketoprofen，ガバペンチン，サリチル酸，スルピリン，trimecaine，トラマドール及び塩化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ジクロフェナクであった。投与 132 日目（最終投与後 46 日目），被験者は退院し，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，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，原疾患である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
子宮上皮内癌	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD TO ABT-494 15 MG QD	3[redacted]	FEMALE	WHITE

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ELECTIVE ABORTION BY PILL ON [redacted]-[redacted]-20[redacted]	[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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 341	341
ABT-494 15 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 342		

Other Medications - Medications 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]	ONGOING
FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	2	673

NIMESULIDE	100 MG	PRN	-105	ONGOING
NUVARING	0,120 MG/0,015 MG MG	QD	-21	191

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

Event Description	CARCINOMA IN SITU COLLI UTERI NON IN SANO
Preferred term	子宮上皮内癌
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 154
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	172
Duration of AE	19 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	CERVICAL DYSPLASIA
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，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，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は子宮上皮内癌を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 125 日目，被験者（発現時の年齢 3[redacted] 歳）は，子宮頚部生検で軽度の子宮頚部上皮異形成と診断された。投与 141 日目，子宮頚部円錐切除術により検体が採取され，投与 154 日目，組織学的検査の結果，上皮内異形成／上皮内癌が認められた。投与 168 日目，被験者は入院し，投与 169 日目に両側卵管切除術及び膣式子宮摘出術を受けた。治療薬として，nadroparin，paracetamol，モルヒネ及びメトクロプラミドが投与された。投与 172 日目，本事象は消失したと判断され，被験者は退院した。投与 169～190 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，子宮上皮内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，慢性の子宮頚部上皮異形成を挙げた。

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 MTX	7[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
CHOLELITHIASIS	20[redacted]
CONGENITAL HEART DISEASE: ISCHAEMIC HEART DISEASE	[redacted]20[redacted]
DIABETES MELLITUS	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: OSTEOARTHRITIS OF KNEES AND HIPS	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: OSTEOARTHRITIS OF SMALL JOINTS OF HANDS	20[redacted]
PERIPHERAL VASCULAR DISEASE-VENOUS: VARICOUS VEINS OF LOWER EXTREMITIES	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
FRACTURE OF PROXIMAL PART OF THE RIGHT HUMERUS	[redacted]20[redacted]
HYPERURICAEMIA	20[redacted]
MENOPAUSE	19[redacted]
VERTEBROGENIC PAIN SYNDROME	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (ONGOING, P42Y 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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 337	337
MTX TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 338	[redacted]20[redacted] / 499	162

Other Medications - Medications 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
CAPIVEN	1 TABLET	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
UNIMAX	1 TABLET	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ALLOPURINOL	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BISELECT	1 TABLET	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	3	ONGOING
IBUPROFEN	800 MG	QD	-228	ONGOING
OXYGEN	UNK UNK	OTHER (UNK)	169	227

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] / 193
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	205
Duration of AE	13 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	RESPIRATORY TRACT 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，7[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，メトトレキサート群にランダム化された。喫煙者（0.25 箱／日を 42 年間）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），虚血性心疾患，高血圧及び糖尿病であった。被験者は気管支炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 193 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は咳及び発熱を発現し，投与 196 日目に気管支炎のため入院した。胸部 X 線検査，心電図検査及び心エコー検査の結果は正常であった。C-反応蛋白は 64 mg/L（基準値の報告なし）であった。治療薬として，アモキシシリン／クラブラン酸が投与され，酸素療法が行われた。本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 205 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，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，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。追加のリスク因子として，喫煙者であることを挙げた。

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	1.41	6.49
Day 183	2.01	3.0
Day 210	1.87	3.7

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
肺炎	X	X	X	X
腎不全	X	X		X
呼吸不全	X	X		
敗血症	X	X	X	X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD TO ABT-494 30 MG QD	6[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ANGINA	[redacted]20[redacted]
CARDIAC ARRHYTHMIA: ATRIAL FIBRILLATION AND ATRIAL FLUTTER	[redacted]20[redacted]
DIABETES MELLITUS	20[redacted]
EMPHYSEMA/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	[redacted]20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: MIXED HYPERLIPIDEMIA	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
PEPTIC ULCER DISEASE: GASTRIC ULCER	[redacted]20[redacted]
PEPTIC ULCER DISEASE: GASTRIC ULCER SURGICAL TREATMENT	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
SLEEP APNEA	[redacted]20[redacted]
VALVULAR HEART DISEASE: AORTIC VALVE STENOSIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
GASTRITIS	[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)
ABT-494 30 MG QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 16	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
METFORMIN	850 MG	BID	Y: 20[redacted]	1
METOPROLOL	50 MG	QD	Y: 20[redacted]	1
TELMISARTAN	80 MG	QD	Y: 20[redacted]	1
ULTIBRO	1 DOSE MCG	QD	Y: 20[redacted]	1
EUCREAS	850MG+50MG MG	BID	Y: 20[redacted]	1
ROSUVASTATIN	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	1
AUGMENTIN	1.2 G	TID	15	16
CLARITHROMYCIN	500 MG	BID	15	16
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	2	16
FUROSEMIDE	20 MG	QD	15	15
NAPROXEN	550 MG	BID	-37	1
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	-93	16
PREDNISOLONE	10 MG	QD	-37	16
RIVAROXABAN	20 MG	QD	-70	1

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

Event Description	PNEUMONIA
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 12
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	16
Duration of AE	5 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	UNKNOWN

Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	RENAL INSUFFICIENCY
Preferred term	腎不全
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 15
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	16
Duration of AE	2 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	SEPSIS
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION, LIFE THREATENING

EVENT #3: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	RESPIRATORY INSUFFICIENCY
Preferred term	呼吸不全
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 15
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	16
Duration of AE	2 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	SEPSIS
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION, LIFE THREATENING

EVENT #4: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, DEATH, EVENT OF INTEREST*

Event Description	SEPSIS
Preferred term	敗血症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 15
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	16
Duration of AE	2 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	PNEUMONIA
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳の白人男性であり，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 40 年間）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），慢性閉塞性肺疾患，睡眠時無呼吸症候群及び糖尿病であった。ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は肺炎，敗血症，腎不全及び呼吸不全を発現し，死亡した。

Clinical Course of Events 1, 2, 3, and 4:

投与 12 日目，被験者は具合が悪く，呼吸困難，低酸素症，熱感，喀痰を伴う咳嗽，飲食未摂取，ストレス抵抗性の低下，胸痛，排尿増加を伴う尿排出量の減少，膝及び腕の擦過傷を伴う転倒を訴えた。投与 15 日目，被験者は脱水，排尿困難，息切れ，悪心及び嘔吐を呈する右肺の肺炎誘発性の敗血症，呼吸不全及び腎機能不全により入院した。関連する臨床検査値を下表に示す。胸部 X 線検査の結果，右肺の炎症が認められ，被験者は臨床的に悪化したため，血管作動薬による血行動態補助療法，人工呼吸器の気管内挿管及び維持透析が必要になり集中治療室に移された。気管支鏡検査の結果，化膿性炎症が認められた。血液培養検査の結果，クレブシエラ肺炎桿菌陽性であった。喀痰培養検査の結果，クレブシエラ肺炎桿菌及び黄色ブドウ球菌陽性であった。治療薬として，オーグメンチン配合錠，クラリスロマイシン，フロセミド，ブドウ糖，ナトリウム，マグネシウム，カルシウム，チアミン，エノキサパリン，ドブタミン，ミルリノン，ノルアドレナリン，バソプレシン，フェンタニル，インスリン，アセチルシステ

イン，ビタミン B1，タゾバクタム／ピペラシリン，ブデソニド，イプラトロピウム，電解質溶液及び塩化ナトリウムが投与された。関連する併用関節リウマチ薬はプレドニゾロンであった。集中治療にもかかわらず，敗血症性ショック，深刻なアシドーシス，白血球減少症の増悪，血小板減少症及び炎症性マーカーの増加の症状がみられ，被験者の状態は悪化した。肺炎，敗血症，呼吸不全及び腎不全のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 16 日目）。投与 16 日目，これらの事象のため被験者は死亡した。剖検は行われなかった。死亡診断書に記載された主な死因は敗血症性ショックであった。

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（1 箱／日の喫煙）の合併，ステロイドの常用による免疫抑制状態及び糖尿病が肺炎のリスク増加に関連している可能性を挙げ，治験薬が投与された期間が 11 日間のみであることから時間的な関連性は考えにくいと判断した。

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，敗血症は肺炎の合併症である可能性を挙げた。

治験責任医師及び治験依頼者は，腎不全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，腎不全は敗血症の合併症である可能性を挙げた。

治験責任医師及び治験依頼者は，呼吸不全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，呼吸不全は肺炎及び敗血症の合併症である可能性を挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Hemoglobin Reference Range: 130 - 180 g/L	Platelet Count Reference Range: 150 - 400 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 4 - 10 10^9/L
Day 1	139 Reference Range: 125 - 170 g/L	212 Reference Range: 130 - 394 GI/L	8.12 Reference Range: 3.80 - 10.70 GI/L
Day 15	137 (02:35) 135 (04:15) 121 (10:47)	97 (02:35) 108 (04:15) 128 (10:47)	1.71 (02:35) 2.60 (04:15) 1.26 (10:47)
Day 16	103	12	0.39

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	Prothrombin Time/International Normalized Ratio Reference Range: RATIO
Day 1	1.10	6.35	Not performed
Day 15	Not reported	Not reported	1.34 (02:35)
Day 16	Not reported	Not reported	Not reported

Treatment Day	Partial Thromboplastin Time Reference Range: 0.9 - 1.17 RATIO	Troponin Reference Range: 0 - 14 ng/mL	C-Reactive Protein Reference Range: 0 < 5 UG/L
Day 1	Not reported	Not reported	Not reported
Day 15	43.1 (02:35)	61 (02:35)	255.56 (02:35)
Day 16	Not reported	Not reported	468.89

Treatment Day	Creatinine Reference Range: 59 - 104 umol/L	Urea Reference Range: 2.76 - 8.07 mmol/L	Glomerular Filtration Rate Reference Range: ≥ 90
Day 1	69 Reference Range: 40 - 119 umol/L	4.8 Reference Range: 1.4 - 8.6 mmol/L	Not reported
Day 15	201 (02:35)	10.5 (02:35)	24 (12:00)
Day 16	205	9.9	Not reported

Treatment Day	Sodium Reference Range: 130 - 136 mmol/L	Potassium Reference Range: 3.4 - 4.8 mmol/L	Procalcitonin Reference Range: 0 < 5 UG/L
Day 1	137 Reference Range: 135 - 145 mmol/L	4.5 Reference Range: 3.4 - 5.4 mmol/L	Not reported
Day 15	130 (02:35) 141 (12:00)	4.7 (02:35) 4.9 (12:00)	321.24 (12:00)
Day 16	135	6.7	672.77

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			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD TO ABT-494 15 MG QD + MTX	7[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: VITAMIN B12 DEFICIENCY ANEMIA	20[redacted]
GOUT	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: OSTEOARTHRITIS OF THE HIP JOINT	[redacted]20[redacted]
PERIPHERAL NERVE DISORDER: UNSPECIFIED POLYNEUROPATHY	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DORSALGIA	[redacted]20[redacted]
FIBROMYALGIA	[redacted]20[redacted]
LACTOSE INTOLERANCE	[redacted]20[redacted]
LYME DISEASE	[redacted]20[redacted]
NASAL SEPTUM DEVIATION	[redacted]20[redacted]
POLYOSTEOARTHROSIS	[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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 189	189
ABT-494 15 MG QD + MTX TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT SWITCHING	ORAL	[redacted]20[redacted] / 190	[redacted]20[redacted] / 335	146
ABT-494 15 MG QD + MTX TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 336		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
MILGAMMA	2 ML	OTHER (ONCE A MONTH)	Y: 20[redacted]	ONGOING
NEBIVOLOL	2.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
NIFEDIPINE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	1	ONGOING
IBUPROFEN	600 MG	QD	-85	ONGOING
PREDNISOLONE	5 MG	QD	-29	ONGOING
AMITRIPTYLINE	10 MG	QD	197	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ELEVATED CREATINE KINASE (CK)
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] / 233
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	253
Duration of AE	21 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	HARDWORK IN THE GARDEN
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，開始時にウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化され，投与 190 日目にメトトレキサート + ウパダシチニブ 15 mg 併用投与に移行した。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），高血圧，貧血，ライム病，痛風，背部痛，線維筋痛及び変形性関節症であった。ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。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。

Clinical Course of Event 1:

投与 233 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は，両肩の筋力低下及び疼痛の症状を伴う血中クレアチンホスホキナーゼ増加を発現した。被験者は熱心に庭仕事をしていた。投与 247 日目，被験者は精査のため入院した。投与 248 日目，神経筋電図検査の結果，右大腿筋のわずかな亜急性自発電位が認められた。投与 249 日目，被験者は両肩に腱炎を発現し，治療薬としてメチルプレドニゾロンが関節内投与された。投与 253 日目，核磁気共鳴画像法検査の結果，病的所見は認められず，筋炎は否定された。同日，被験者は退院した。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 253 日目，本事象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	Creatine Kinase Reference Range: 26 - 192 U/L	Myoglobin Local Lab Reference Range: 19 - 51 mcg/L
Day 1	154	Not Reported
Day 226	874	Not Reported
Day 233	633	Not Reported
Day 248	Not Reported	54
Day 252	150	Not Reported
Day 253	151 (Local Lab)	Not Reported
Day 280	383	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
胃腸出血	X			
洞結節機能不全	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO MTX	7[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ANEMIA	[redacted]20[redacted]
ANEMIA: HYPERCHOLESTEROLEMIA	20[redacted]
DEPRESSION	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ATRIAL FIBRILLATION	[redacted]20[redacted]
CYST ON BOTH KIDNEYS	[redacted]20[redacted]
CYST ON LEFT LIVER	[redacted]20[redacted]
ELECTRICAL CARDIOVERSION	[redacted]20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA	20[redacted]
HYPOTHYREOSIS	20[redacted]
INTERMITTENT ATRIAL FIBRILLATION	20[redacted]
KIDNEY INSUFFICIENCY	20[redacted]
POST-MENOPAUSAL STATUS	
STROKE	[redacted]20[redacted]
VITSMIN D DEFICIENCY	[redacted]20[redacted]
GASTROINTESTINAL: APPENDECTOMY	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: TOTAL ENDOPROTHESIS RIGHT KNEE	[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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 336	336
MTX TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 337		

Other Medications - Medications 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	TID	Y: 20[redacted]	653
NEBIVOLOL	5 MG	BID	Y: 20[redacted]	653
RIVAROXABAN	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	356
SIMVASTATIN	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PANTOPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	653
METOPROLOL	47.5 MG	BID	Y: 20[redacted]	356
DULOXETINE	30 MG	QD	-253	ONGOING
MIRTAZAPINE	30 MG	QD	-253	653
COLECALCIFEROL	20.000 IE	EVERY WEEK	57	758
ERYTHROMYCIN	250 MG	OTHER (ONE TIME ONLY)	355	355
FLECAINIDE	50 MG	BID	190	333
FLECAINIDE	50 MG	TID	334	505
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	2	751
HAEMOFILTRATIONSLOESUNG HF 24	500 ML	OTHER (ONE TIME ONLY)	355	355
IRON	100 MG	QD	190	758
IRON	50 MG	QD	355	365
LEVOTHYROXINE	87.5 UG	QD	243	355
METAMIZOLE	30 DROPS	QD	-8	758
PANTOPRAZOLE	80 MG	OTHER (ONE TIME ONLY)	355	355
PREDNISOLONE	7,5 MG	QD	184	355
RED BLOOD CELLS	300 ML	QID	355	355

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	WORSENING OF GASTROINTESTINAL BLEEDING
Preferred term	胃腸出血
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 355
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	362
Duration of AE	8 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	MEDICATION: XARELTO
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	SICK SINUS SYNDROME
Preferred term	洞結節機能不全
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 355
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	366
Duration of AE	12 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	CAUSE IS UNKNOWN
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，メトトレキサート群にランダム化された。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），心房細動，貧血，高血圧，高脂血症，腎機能不全及び心

臓除細動（数回）であった。ステロイド（20[redacted] 年～）及びリバーロキサバン（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は胃腸出血，洞結節機能不全及び心房細動を発現した。

Clinical Course of Event 1 and 2:

投与 355 日目，被験者はメレナのため救急治療室を受診した。被験者は投与 348 日目から胃腸出血（未消失）を併発していた。リバーロキサバン投与による胃腸出血の悪化と診断され，被験者は集中治療室に入院した。集中治療室での心モニタリング中に洞不全症候群が認められ，洞結節機能不全と追加診断された。長期の心電図検査の結果，連続的洞律動がみられ，心拍数は平均 75 拍/分（最小～最大：59～103 拍/分），上室性期外収縮（右心房又は左心房）は 1%未満であり，不規則な上室性ショートランが確認された。胃内視鏡検査，結腸内視鏡検査，腹部 X 線検査，腹部コンピュータ断層撮影検査及び胸部 X 線検査の結果はいずれも問題なく，出血の原因は不明であった。経胸壁心エコー検査の結果，わずかな左心室肥大，大動脈弁閉鎖不全症（グレード I/II）及び三尖弁硬化が認められた。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，pantoprazole，濃厚赤血球の輸血及び鉄分が投与された。関連する併用薬は，リバーロキサバン，nebivolol，エナラプリル，フレカイニド及びメトプロロールであった。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。胃腸出血の悪化のため治験薬の投与は中断された。投与 362 日目，胃腸出血は消失したと判断され，被験者は集中治療室から一般病棟に移された。投与 365 日目，被験者はペースメーカーを埋植された。投与 366 日目，被験者は安定した状態で退院し，洞結節機能不全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，胃腸出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，他の病因として，リバーロキサバンによる併用治療を含むリスク因子を挙げた。

治験責任医師及び治験依頼者は，洞結節機能不全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，高血圧，高脂血症，腎機能不全及び既存の心房細動に加え，nebivolol 及びフレカイニドの投与に関連している可能性が高いことを挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Hemoglobin Reference Range: 12 - 16 g/dL	International Normalized Ratio Reference Range: 0.80 - 1.30
Day 1	10.2 (Reference Range: 11.5 - 15.8 g/dL)	Not Reported
Day 355	4.9	2.99
Day 358	Not Reported	1.36
Day 361	10.6	Not Reported

Clinical Course of Event 3:

投与 654 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は治験責任医師によると絶対性不整脈頻脈型の増悪とされる，心房細動を発現した。心房頻脈に対するアブレーションを伴う待機的生理検査のため入院した。心電図検査の結果では心房細動が，経食道心エコー図では中等度の収縮機能

低下，軽度の三尖弁不全及び軽度から中等度の僧帽弁不全が認められた。投与 655 日目，カテーテルアブレーションが実施され，被験者に合併症は認められなかった。ホルター心電図検査では，人工心臓ペースメーカーの間欠的な作動を伴う洞調律が認められた。治療薬として，アピキサバン及びリバーロキサバンが投与された。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。本事象のため，治験薬の投与は中断された。投与 656 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，心房細動は治験薬の因果関係「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心房細動（20[redacted] 年～）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
肝酵素上昇				X
肺炎	X			X
肺線維症	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO MTX	7[redacted]	MALE	WHITE

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ARTERIAL HYPERTENSION	20[redacted]
COMPENSATED RENAL INSUFFICIENCY STADIUM 3	
DIABETES MELLITUS	20[redacted]
HYPERCHOLESTEROLEMIA	20[redacted]
INCISION INJURY WRIST RIGHT	19[redacted]
PROSTATECTOMIA	20[redacted]
PULMONAL FIBROSIS	[redacted]20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: INJURY INDEX FINGER LEFT	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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 336	336

MTX TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 337	

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
PANTOPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	583
SOLIFENACIN	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ATORVASTATIN	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	583
BISOPROLOL	5 MG	BID	Y: 20[redacted]	647
RAMIPRIL	5 MG	BID	Y: 20[redacted]	242
IBUPROFEN	800 MG	BID	-123	59
MAGNESIUM	400 MG	BID	-245	242
SITAGLIPTIN	50 MG	QD	Y: 20[redacted]	450
TILIDINE	50/4 MG	QD	-184	242
AMLODIPINE	10 MG	QD	243	442
COLECALCIFEROL	20000 I.E	QD	-2	442
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	2	442
METAMIZOLE	40 DROPS	PRN	53	442
METFORMIN	1000 MG	OTHER (3 TIMES PER DAY, BUT ON EVENING - HALF DOSE OF METFORMIN)	243	442
PREDNISOLONE	7,5 MG	QD	-32	442
ACETYLCYSTEINE	600 MG	BID	449	560
AMLODIPINE	5 MG	QD	443	583
CEFTRIAXONE	2 G	QD	443	449
CEFUROXIME	250 MG	QD	438	442
CLARITHROMYCIN	500 MG	BID	445	449
ENOXAPARIN	40 MG	QD	451	459
INSULIN	100 IU	PRN	443	451
METFORMIN	500 MG	BID	443	450
METFORMIN	500 MG	BID	452	590
SALBUTAMOL	5 MG/ML	OTHER (5 TIMES DAILY)	443	452
SITAGLIPTIN	50 MG	QD	452	640

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	LIVER ENZYME ELEVATION
Preferred term	肝酵素上昇
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 17
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	110
Duration of AE	94 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, EVENT OF INTEREST*

Event Description	PNEUMONIA
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 443
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	452
Duration of AE	10 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: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	WORSENING OF PULMONAL FIBROSIS
Preferred term	肺線維症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 452
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	467

Duration of AE	16 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）の白人男性であり，メトトレキサート群にランダム化された。非喫煙者，非飲酒者であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），高コレステロール血症，糖尿病及び肺線維症であった。ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は肝酵素上昇，肺炎，肺線維症，右眼の糖尿病性白内障の増悪，糖尿病性足病変，骨髄炎及び皮膚潰瘍を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 17 日目，被験者は肝酵素上昇を発現した。関連する臨床検査値を下表に示す。症状及び本事象のため投与された治療薬の報告はなかった。本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 110 日目，本事象は消失したと判断された。詳細情報は提供されなかった。

治験責任医師は，肝酵素上昇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 Aminotrans-ferase Reference Range: 6 - 35 U/L	Aspartate Aminotrans-ferase Reference Range: 11 - 36 U/L	Total Bilirubin Reference Range: 0.2 - 1.2 mg/dL	International Normalized Ratio Reference Range: 0.8 - 1.2	Alkaline Phosphatase Reference Range: 35 - 130 U/L
Day 1	43	35	0.4	Not reported	69
Day 17	118	64	0.5	Not reported	60
Day 31	59	34	0.4	Not reported	64
Day 59	45	43	0.4	Not reported	61
Day 101	36	40	0.3	Not reported	57
Day 110	30	23	0.4	Not reported	62

Clinical Course of Events 2 & 3:

投与 443 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は咳，呼吸困難及び脱力のため病院を受診した。胸部 X 線検査により肺炎が認められ，同日入院した。C 反応性蛋白は 51.0 mg/L（基準範囲：0～5 mg/L）であった。投与 449 日目，心エコー検査の結果，軽度の肺高血圧症が疑われた。投与 450 日目，胸部コンピュータ断層撮影検査の結果，肺炎に関連する明らかな所見は認められず，C-反応性蛋白（再検査）は 59.6 mg/L であった。治療薬として，セフトリアキソン，クラリスロマイシン，アセチルシステイン及び albuterol が投与された。投与 452 日目，肺炎は消失したと判断されたが，同日，被験者は肺線維症の増悪を発現し，別の病院に転院した。気管支鏡検査の結果，高度の肺胞出血及びリンパ球性胞隔炎が確認され，悪性腫瘍又は非定型感染症の徴候は認められなかった。リンパ節の生検の結果，反応性の変化がみられたが，悪性腫瘍及び類上皮細胞肉芽腫性炎症の徴候は認められなかった。治療薬として，プレドニゾロンが投与された。関連する臨床検査値を下表に示す。肺炎及び肺線維症の増悪のため治験薬の投与は中断された。投与 467 日目，被験者は退院し，肺線維症は消失したと判断された。

治験責任医師は，肺炎及び肺線維症の増悪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「関連あり」と判断した。治験依頼者は，肺線維症の増悪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，既存の肺線維症を挙げ，追加のリスク因子として既存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	White Blood Cells Reference Range: 3.80 - 10.70 × 10^3/uL
Day 1	1.83	8.18	10.8
Day 421	1.17	5.75	7.56
Day 498	0.66	11.85	12.97
Day 505	Not Reported	5.47	7.94

Clinical Course of Event 4:

投与 575 日目，被験者は右眼の糖尿病性白内障の増悪を発現し，右眼の白内障手術のため入院した。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。翌日の投与 576 日目に本事象は消失したと判断され，被験者は退院した。退院時に合併症はなく，良好な健康状態であった。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，右眼の糖尿病性白内障の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糖尿病に関連している可能性が高いことを挙げ，追加のリスク因子として被験者の年齢を挙げた。

Clinical Course of Event 5:

投与 584 日目，被験者は糖尿病性足病変，左足拇指の皮膚潰瘍及び骨髄炎を発現した。被験者は，左足の糖尿病性足病変の増悪，フレグモーネ及び糖尿病の増悪を併発していた。被験者は，左趾の深部創傷のため医療機関を受診した。左足の X 線検査の結果から，骨溶解が疑われた。左下肢の超音波検査の結果では，末梢動脈疾患が認められた。投与 591 日目，左足拇指を遠位関節部で切断した。被験者に合併症は認められなかった。糖尿病性足病変，皮膚潰瘍及び骨髄炎のため，治験薬の投与は中断された。投与 597 日目，糖尿病性足病変，皮膚潰瘍及び骨髄炎は消失したと判断された。投与 598 日目，被験者は退院した。

治験責任医師及び治験依頼者は，糖尿病性足病変，皮膚潰瘍及び骨髄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糖尿病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
肺感染	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD 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
EYE/EAR/NOSE/THROAT: NASAL SPETUM OPERATION DUE TO CHRONIC COMMON COLD	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P4Y 0 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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 343	343
ABT-494 15 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 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
DROSPIRENONE W/ETHINYLESTRADIOL	0.03 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

DROSPIRENONE W/ETHINYLESTRADIOL	3 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	8	ONGOING

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

Event Description	PULMONARY INFECTION
Preferred term	肺感染
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 23
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	51
Duration of AE	29 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 15 mg 群にランダム化された。喫煙者（5 本／月を 4 年間）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び慢性感冒であった。被験者は肺感染を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 23 日目，被験者は労作時呼吸困難，湿性咳嗽及び粘膜分泌を発現した。投与 33～34 日目，被験者は気管支鏡検査による診断のため入院し，同検査で肺感染が認められた。白血球数は 12.3×10^9/L（基準範囲：3.8～11.0×10^9/L），C-反応性蛋白は 60 mg/L（基準範囲：0～5 mg/L）であった。治療薬としてアモキシシリン及びプレドニゾロンが投与された。投与 29～38 日目及び投与 40～51 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 51 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 × 10^3 u/L	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3 u/L
Day 1	1.79	9.32
Day 15	1.92	10.67
Day 29	2.43	11.40
Day 57	3.10	7.33

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
腹水	X			X
卵巣嚢胞破裂	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD TO ABT-494 30 MG QD	4[redacted]	FEMALE	WHITE

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
THROMBOSIS RIGHT LOWER LEG	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: ARTHROSCOPY LEFT KNEE	[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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 337	337
ABT-494 30 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 338	[redacted]20[redacted] / 462	125

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
LEVONORGESTREL	19.5 MG	OTHER (DAILY)	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	2	ONGOING
PREDNISOLONE	5 MG	QD	-104	ONGOING
RIVAROXABAN	20 MG	QD	-110	83

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	RUPTURE OVARIAN CYST RIGHT WITH ASCITES
Preferred term	腹水; 卵巣嚢胞破裂
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 81
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	86
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	OVARIAN CYST
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，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。ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。既知のリスク因子はなかった。被験者は腹水を伴う卵巣嚢胞破裂を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 81 日目，被験者は呼吸困難及び下腹部の痙攣痛を発現し，入院した。身体検査，超音波検査及び腹部のコンピュータ断層撮影検査で腹水を伴う右卵巣嚢胞破裂が認められた。投与 85 日目のヘモグロビンは 10.0 g/dL（基準範囲：11.5～15.7 g/dL）であった。治療薬としてセフロキシムが投与された。併用薬はプレドニゾロン及びリバーロキサバンであった。投与 86 日目，卵巣嚢胞破裂及び腹水は消失したと判断され，被験者は退院した。投与 81～88 日目，卵巣嚢胞破裂及び腹水のため治験薬の投与は中断され，卵巣嚢胞破裂及び腹水の再発は報告されなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は，卵巣嚢胞破裂及び腹水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，卵巣嚢胞破裂は出産可能年齢の女性によくみられること，腹水は卵巣嚢胞破裂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
悪性新生物進行	X	X	X	X
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	X	X	X	X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD TO ABT-494 15 MG QD	6[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
MELANOMA MALIGNUM	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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 111	111

Other Medications - Medications 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
HYZAAR	50/12,5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

CALCIUM	200 MG	QD	-140	ONGOING
COLECALCIFEROL	30000 IU	OTHER (EVERY MONTH)	-140	ONGOING
FOLIC ACID	3 MG	OTHER (EVERY WEEK THREE TIMES, EXPECT DAY OF MTX)	1	ONGOING

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

Event Description	TUMOR INFILTRATION OF THE HEPATIC VEIN
Preferred term	悪性新生物進行
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 110
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	142 (31 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	33 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	DISSEMINATED MELANOMA MALIGNUM
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, DEATH, EVENT OF INTEREST*

Event Description	DISSEMINATED MELANOMA MALIGNUM
Preferred term	遠隔転移を伴う悪性黒色腫
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 110
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	142 (31 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	33 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	UNKNOWN

Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人男性であり，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，高血圧及び悪性黒色腫（19[redacted] 年）であった。疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は遠隔転移を伴う悪性黒色腫及び悪性新生物進行を発現し，死亡した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 110 日目，被験者は遠隔転移を伴う悪性黒色腫及び肝静脈に浸潤した腫瘍と判断された悪性新生物進行を発現した。被験者は疲労，発熱，腹痛，悪心，腹部膨満，黄疸，肝酵素増加を発現し，全身状態が急速に悪化した。投与 124 日目（最終投与後 13 日目），腹部コンピュータ断層撮影検査で肝腫大が認められ，左葉は不均一であり，左肝静脈及び肝内静脈枝の血栓，脾結節，遊離腹水及び肺内結節が認められた。投与 133 日目（最終投与後 22 日目），被験者は入院した。陽電子放出断層撮影検査で両肺及び肝臓の所見を伴う複数の横隔上リンパ節転移過程のほかに，腹部リンパ節，脾臓，膵臓，左副腎及び骨にも転移過程が認められた。関連する臨床検査値を下表に示す。投与 135 日目（最終投与後 24 日目），癌抗原 125（CA 125）は 510 U/mL（基準範囲：35 U/mL 未満）であった。治療薬の報告はなかった。悪性新生物進行及び遠隔転移を伴う悪性黒色腫のため，治験薬の投与が中止された（最終投与日は投与 111 日目）。入院中，被験者は支持療法（詳細不明）を受け，投与 142 日目（最終投与後 31 日目）に死亡した。解剖の結果，死因は肺，心臓，肝臓及びリンパ節への播種性転移を伴う悪性黒色腫であると判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，遠隔転移を伴う悪性黒色腫及び悪性新生物進行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，悪性黒色腫について，他の病因として，診断時までに治験薬が投与された期間は約 4 ヵ月間であることから時間的な関連性は考えにくく，左上腕黒色腫切除歴（19[redacted] 年）を含むリスク因子を有していたことを挙げた。悪性新生物進行について，他の病因として，播種性黒色腫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 - 43 U/L	Aspartate aminotransferase Reference Range: 11 - 36 U/L	Total Bilirubin Reference Range: 3 - 21 umol/L	Gamma-glutamyl transpeptidase	Alkaline phosphatase (Reference Range: 35 - 125 U/L)
Day 1	12	15	11	Not Reported	77
Day 83	29	24	10	Not Reported	10
Day 110	160	102	13	Not Reported	84
Day 114 (Post-Treatment Day 3)	241	152	23	Not Reported	110
Day 126 (Post-Treatment Day 15)	317 (Reference Range: 5 - 50 U/L)	280 (Reference Range: 5 - 40 U/L)	41.1 (Reference Range: 2 - 26 umol/L)	619 Reference Range: 0 - 50 U/L)	1545 (Reference Range: 98 - 279 U/L)
Day 134 (Post-Treatment Day 23)	532 (Reference Range: 8 - 55 U/L)	904 (Reference Range: 5 - 40 U/L)	148.2 (Reference Range: 1.5 - 17 umol/L)	645 (Reference Range: 6 - 60 U/L)	4773 (Reference Range: 95 - 364 U/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
気管支炎		X		
肺扁平上皮癌	X			X

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

Medical History*	Onset Date
CHOLELITHIASIS	[redacted]20[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: LIDOCAIN	20[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: PENICILLIN	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ANTRUM GASTRITIS	[redacted]20[redacted]
APPENDICITIS	19[redacted]
BACKER CYST ON THE RIGHT SIDE	[redacted]20[redacted]
CHONDROPATHY	[redacted]20[redacted]
CHRONIC BRONCHITIS	20[redacted]
DIFFUSE ANXIETY [ASYMPTOMATIC]	[redacted]20[redacted]
DUODENTITIS	[redacted]20[redacted]
GALLBLADDER POLYP	[redacted]20[redacted]
INSOMNIA	[redacted]20[redacted]
KNEE ARTHROSIS	[redacted]20[redacted]
MENOPAUSE	[redacted]20[redacted]
PANIC SYNDROME [ASYMPTOMATIC]	[redacted]20[redacted]
POLYP RECTI	[redacted]20[redacted]
SCOLIOSIS	[redacted]20[redacted]
STENOSIS DUODENI	[redacted]20[redacted]
ULCUS DUODENI [ASYMPTOMATIC]	[redacted]20[redacted]
GASTROINTESTINAL: APPENDICITIS DUE TO APPENDECTOMY	19[redacted]

GASTROINTESTINAL: POLYP RECTI DUE TO POLYPECTOMY [redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
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)
ABT-494 15 MG QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 67	67

Other Medications - Medications 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
NIMESULIDE	30 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALCIUM GLUCONATE	500 MG	QD	91	91
FENTANYL	50 UG	QD	91	91
FOLIC ACID	6 MG	EVERY WEEK	5	ONGOING
ISOLYTE	750 ML	QD	91	91
METHYLPREDNISOLONE	125 MG	QD	91	91
METHYLPREDNISOLONE	80 MG	QD	91	91
MIVACURIUM	8 MG	QD	91	91
PROPOFOL	460 MG	QD	91	91

EVENT #1: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	WORSENING OF BRONCHITIS
Preferred term	気管支炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 35
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	YES
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF LUNG
Preferred term	肺扁平上皮癌
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 91 (24 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	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	SMOKING FOR 40 YEARS A POSSIBLE RISK FACTOR.
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 40 年間）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び慢性気管支炎であった。被験者は気管支炎及び肺扁平上皮癌を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 35 日目，被験者は感冒の併発があり，気管支炎の悪化が認められた。症状や治療薬の報告はなかった。関連する併用薬はレボフロキサシンであった。本事象のため治験薬の投与が中止された（最終投与日は投与 67 日目）。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，気管支炎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 81 日目（最終投与後 14 日目），胸部コンピュータ断層撮影検査で左肺上葉に無気肺が認められた。投与 91 日目（最終投与後 24 日目），咳嗽の悪化が認められ，気管支鏡検査のた

め入院した。気管支鏡検査で扁平上皮癌が認められ，組織学的所見は扁平細胞癌陽性であった。投与 92 日目（最終投与後 25 日目），被験者は退院した。投与 108 日目（最終投与後 41 日目），陽電子放出断層撮影検査で左肺の中心区画に軟部組織の悪性腫瘍が認められた。投与 135 日目（最終投与後 69 日目），根治的肺切除術が行われた。治療薬としてカルボプラチン及びゲムシタビンが投与された。最終診察時点で本事象は未消失と判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，肺扁平上皮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，診断時までに治験薬が投与された期間は 3 ヵ月間のみであることから時間的な関連性は考えにくく，喫煙歴（1 箱／日を 40 年間）を含む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
肺炎	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD TO ABT-494 15 MG QD	4[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	[redacted]20[redacted]
PEPTIC ULCER DISEASE: ULCUS DUODENI	[redacted]20[redacted]
PEPTIC ULCER DISEASE: ULCUS OESOPHAGI	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
COXARTHROSIS	[redacted]20[redacted]
HIATUS HERNIA	[redacted]20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: TONSILLECTOMY	

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
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)
ABT-494 15 MG QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 332	332
ABT-494 15 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 333		

Other Medications - Medications 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	3	ONGOING
INDOMETACIN	100 MG	QD	-27	ONGOING
LEVOFLOXACIN	500.0 MG	QD	404	410

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

Event Description	BRONCHOPNEUMONIA
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 436
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	466
Duration of AE	31 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）の白人男性であり，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 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。被験者は肺炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 436 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は気管支肺炎を発現し，投与 439 日目に入院した。被験者は先行して胸部 X 線検査により気管支肺炎と診断されていたが，治療薬としてレボフロキサシンを投与され，気管支肺炎は消失していた。被験者は回復し，症状は認められなかった。入院前の胸部 X 線検査では浸潤が認められた。また，胸部コンピュータ断層撮影検査では，胸膜の浸潤は認められなかったが，肺気腫，左肺下葉の浸潤（9 × 13 cm），並びに縦隔及び肺門リンパ節の浸潤（0.5～1 cm）が認められた。このため，追加検査が必要と判断された。入院時の胸部 X 線検査で左肺の炎症及び肺炎を示唆する境界線が認められた。気管支鏡検査，

マイコバクテリウム属に対する喀痰検査，クォンティフェロン検査及び心電図検査を含む診断的検査の結果は，いずれも異常なしであった。関連する臨床検査値を下表に示す。追加の治療薬は投与されなかった。本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 449 日目，被験者は退院した。投与 466 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	White Blood Cells Reference Range: 3.80 - 10.70 × 10^3/uL
Day 1	3.54	3.83	8.75
Day 333	3.43	6.71	11.41
Day 421	2.4	4.5	7.5
Day 439	Not Reported	Not Reported	13.4 (Local Lab Reference Range: 4.60 - 10.20 G/L)
Day 505	4.5	5.28	10.84

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
陰部単純ヘルペス	X			X
頚部痛	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD TO ABT-494 15 MG QD	5[redacted]	FEMALE	WHITE

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
EYE/EAR/NOSE/THROAT: REMOVAL OF CYST	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,2 - 4 DRINKS QD)
CIGARETTES (ONGOING, P32Y 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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 336	336
ABT-494 15 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 337		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ACICLOVIR	5 PER KG MG	TID	237	240

ENOXAPARIN	40 MG	QD	237	239
ERGOCALCIFEROL	800 IU	QD	15	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	OTHER (3 TIMES A WEEK)	58	ONGOING
PANADEINE CO	2 TABLETS	TID	-115	ONGOING
PARACETAMOL	1 G	PRN	237	239
VIMOVO	375/20 MG	BID	-115	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ACUTE NECK PAIN
Preferred term	頚部痛
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 235
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	248
Duration of AE	14 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	? RA
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	GENITAL HERPES SIMPLEX INFECTION
Preferred term	陰部単純ヘルペス
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 237
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	256
Duration of AE	20 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，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。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。被験者は頚部痛及び陰部単純ヘルペスを発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 235 日目，被験者は頭を動かすことができない急性の頚部痛を発現した。投与 237 日目，被験者は頚部痛，発熱，4 日前から続く腟部不快感及び圧痛，並びにヘルペスと一致する性器発疹のため救急治療室を受診し，入院した。頭部のコンピュータ断層撮影検査の結果は正常であった。膣鏡による内診の結果も正常であった。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，paracetamol，アシクロビル及び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，panadeine co 及び Vimovo であった。頚部痛及び陰部単純ヘルペスのため，治験薬の投与は中断された。投与 240 日目，被験者は痛みが改善し，被験者は退院した。投与 248 日目，頚部痛は消失したと判断された。投与 256 日目，陰部単純ヘルペス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，頚部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，関節リウマチでは頚椎の障害が比較的よくみられることから，既存の関節リウマチを挙げた。

治験責任医師及び治験依頼者は，陰部単純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 × 10^3 u/L	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3 u/L	IgG-Herpes Simplex Virus I Reference Range: Negative/Positive	IgG-Herpes Simplex Virus 2 Reference Range: Negative/Positive	C-Reactive Protein Reference Range: 0 - 5 mmol/L
Day 1	2.19	5.83	Not Reported	Not Reported	Not Reported
Day 227	4.05	3.43	Not Reported	Not Reported	Not Reported
Day 238	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported	46
Day 240	Not Reported	Not Reported	Positive	Negative	Not Reported
Day 282	3.28	2.40	Not Reported	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
Q 熱	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD TO 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 (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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 337	337
ABT-494 30 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 338	[redacted]20[redacted] / 513	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
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	2	ONGOING
IBUPROFEN	400 MG	PRN	33	ONGOING

PREDNISONE	5 MG	QD	32	ONGOING

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

Event Description	Q FEVER
Preferred term	Q 熱
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 235
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	246
Duration of AE	12 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，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。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は Q 熱を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 235 日目，被験者は高熱，頭痛，悪寒，食欲不振，悪心及び霧視を発現した。投与 239 日目，院内における全血球計算検査の結果，汎血球減少症，トランスアミナーゼの軽度上昇及び C-反応性蛋白の上昇が認められた。関連する臨床検査値を下表に示す。投与 241 日目，被験者は入院した。入院時の身体検査では，手の関節炎以外の異常は認められなかった。尿及び血液培養検査の結果は陰性であった。A 型肝炎，B 型肝炎，C 型肝炎，ヒト免疫不全ウイルス，サイトメガロウイルス，エプスタイン・バー・ウイルス及びウエスト・ナイル・ウイルスのウイルス血清検査の結果は陰性であった。Q 熱 I 相菌に対する免疫グロブリン G 及び免疫グロブリン M（以下「IgM」）は陰性であった。退院時の Q 熱 II 相菌に対する IgM は陽性であった。本事象のため投与された治療薬の報告はなかった。本事象のため，治験薬の投与は中断された。発熱及び頭痛は自然に消失し，血液検査の結果は改善した。関連する併用関節リウマチ治療薬は，prednisone 及びイブプロフェンであった。投与 246 日目，本事象は消失したと判断され，被験者は同日退院した。

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

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Platelet Count Reference Range: 140 - 400 × 10^3/uL	Hemoglobin Reference Range: 12.7 - 18.1 g/dL	White Blood Cell Count Reference Range: 3.80 - 10.70 × 10^3/uL	Absolute Lymphocyte Reference Range: 0.91- 42.8 × 10^3/uL	Absolute Neutrophils Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3/uL
Day 1	231	15.2	6.77	2.02	4.08
Day 197	180	14.2	4.06	1.33	2.44
Day 228	201	14.5	4.87	1.52	2.89
Day 239	114 (Local Lab Reference Range: 150 - 450 × 10^3/uL)	Not Reported	2.8 (Local Lab Reference Range: 4.5 - 141.0 × 10^3/uL)	Not Reported	Not Reported
Day 241	Not Reported	13.0 (Local Lab Reference Range: 13.0 - 17.0 g/dL)	Not Reported	Not Reported	Not Reported
Day 253	231	12.2	5.22	1.8	2.87

Treatment Day	Alanine Aminotransferase Reference Range: 6 - 43 U/L	Aspartate Aminotransferase Reference Range: 11 - 36 U/L	Total Bilirubin Reference Range: 0.2 - 1.2 mg/dL	C- reactive Protein Reference Range: 0 - 0.5 mg/dL
Day 1	29	16	0.4	Not Reported
Day 197	32	26	2.4	Not Reported
Day 228	27	24	2.2	Not Reported
Day 241	Not Reported	90 (Local Lab Reference Range: 5 - 34 U/L)	Not Reported	28.24 (Local Lab Reference Range: 0.0 - 0.5 mg/dL)
Day 253	57	21	1.1	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
変形性関節症	X			

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

Medical History*	Onset Date
ASTHMA: ASTHMATIC BRONCHITIS	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
HERPES ZOSTER IS LOCATED ON THE RIGHT HEMITHORAX	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: ISTEROANNESSIECTOMY FOR UTERINE FIBROIDS	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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 329	329
ABT-494 15 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 330		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
KARVEA HCT	150 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVOTHYROXINE	25 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	2500 IU	OTHER (ONCE A MONTH)	72	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	2	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	OTHER (EVERY OTHER DAY)	-26	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	8 MG	OTHER (EVERY OTHER DAY)	-25	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	COXARTHROSIS
Preferred term	変形性関節症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 202
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	242
Duration of AE	41 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	DEGENERATIVE DISEASE GIVEN BY THE ADVANCEMENT OF AGE
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，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～）及び甲状腺機能低下症であった。被験者は変形性関節症を発現した。

Clinical Course of Events:

投与 202 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は左股関節痛を発現した。投与 226 日目，被験者は変形性股関節症に対する待機的左股関節形成術のため入院し，4 日後に退院した。関連する関節リウマチ治療薬はメチルプレドニゾロンであった。本事象のため，治験薬の投与は中断された。投与 242 日目，本事象は消失したと判断された。詳細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，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，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。

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
心不全	X		X	X
胃潰瘍	X	X		
心筋梗塞	X		X	

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD TO ABT-494 30 MG QD	8[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DIABETES MELLITUS	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
LATENT TB	[redacted]20[redacted]
MYOCARDITIS	[redacted]20[redacted]
THORACIC AORTIC ECTASIA	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: ARTHRODESIS OF ASTRAGALUS SCAPHOID AND SUB-ASTRAGALUS ON FLAT LEFT LEG DEGENERATIVE FOOT	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: ARTHRODESIS OF ASTRAGALUS SCAPHOID AND SUB-ASTRAGALUS ON FLAT RIGHT LEG DEGENERATIVE FOOT	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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 249	249

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FELODIPINE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
NEBIVOLOL	2.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SALUTEC	30 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
GLIMEPIRIDE	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVOTHYROXINE	125 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	25 000 IU	OTHER (EVERY MONTH)	Y: 20[redacted]	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	160 MG	QD	17	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	QD	2	ONGOING

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

Event Description	GASTRIC ULCER
Preferred term	胃潰瘍
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 250 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
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	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	UNKNOWN
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, DEATH, EVENT OF INTEREST*

Event Description	HEART FAILURE
Preferred term	心不全

AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 267 (18 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	8[redacted]
AE Stopped Rx Day	267 (18 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	1 DAY
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	PATHOLOGICAL CONDITION
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT

EVENT #3: SERIOUS ADVERSE EVENT, DEATH*

Event Description	HEART ATTACK
Preferred term	心筋梗塞
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 267 (18 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	8[redacted]
AE Stopped Rx Day	267 (18 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	1 DAY
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	HEART ATTACK
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，8[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，非飲酒者であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），高血圧，心筋炎，甲状腺機能低下症，胸部大動脈拡張，糖尿病及び潜伏結核であった。被験者は胃潰瘍，心不全及び心筋梗塞を発現し，死亡した。

Clinical Course of Events 1, 2 and 3:

投与 250 日目（最終投与後 1 日目），被験者（発現時の年齢 8[redacted] 歳）は吐血及び胸やけの症状を伴う胃潰瘍を発現し，入院した。臨床検査値，診断結果及び治療的介入についての報告はなかった。胃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 249 日目）。関連する併用薬は，nebivolol，フェロジピン，ramipril，acetylsalicylic acid，レボチロキシン，グリメピリド，イソニアジド及びピリドキシンであった。投与 267 日目（最終投与後 18 日目），被験者は心筋梗塞及び心不全を発現し，同日死亡した（詳細情報は提供されなかった）。被験者の死亡時，胃潰瘍は未消失であった。治験実施施設からは，死亡診断書に記載された主な死因は心臓発作であり，副次的な死因は心不全であったと報告された。剖検実施の有無についての報告はなかった。追加情報を要求したが，入手できなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は，胃潰瘍，心不全及び心筋梗塞は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。胃潰瘍について，治験依頼者は，他の病因として，被験者が高齢であったこと，既存の糖尿病及び acetylsalicylic acid の併用治療を含むリスク因子を挙げた。心不全及び心筋梗塞について，治験依頼者は，他の病因として，被験者が高齢であったこと，既存の高血圧及び糖尿病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
食中毒	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD TO ABT-494 30 MG QD	4[redacted]	FEMALE	ASIAN

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
HOT FLUSHES	[redacted]20[redacted]
LATENT TB	[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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 338	338
ABT-494 30 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 339		

Other Medications - Medications 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	1	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	6 MG	QD	-86	ONGOING

NIMESULIDE	100 MG	PRN	-89	ONGOING
VITAMINS, OTHER COMBINATIONS	1 ML	BID	5	66

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	FOOD POISONING
Preferred term	食中毒
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 49
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	54
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	CONTAMINATION OF FOOD
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。関連する病歴はなかった。被験者は食中毒を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 49 日目，被験者は新鮮でない食品を摂取した後に下痢，嘔吐，腹痛及び浮動性めまいを発現し，同日に食中毒のため入院した。被験者の体温は 38°C であった。赤血球沈降速度は 28 mm/h（基準範囲：5～15 mm/h）に上昇した。便検査及び便培養検査の結果は正常であった。ワッセルマン反応は陰性であった。治療薬として補正用電解質液，シプロフロキサシン，オメプラゾール，口腔用含嗽剤，塩化ナトリウム，マグネシウム，Trisol 及びスピロノラクトンが投与された。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 54 日目，食中毒は消失したと判断され，被験者は退院した。

治験責任医師及び治験依頼者は，食中毒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，汚染した食品の摂取を挙げた。

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
卵巣癌	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO MTX	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
CHOLELITHIASIS: CHOLECYSTECTOMY	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
OBESITY: BARIATRIC SURGERY	[redacted]20[redacted]
PERIPHERAL NERVE DISORDER: HERNIATED-DISK--L5LSURGERY	20[redacted]
PERIPHERAL NERVE DISORDER: HERNIATED-DISK-L5-S1SURGERY	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
MUSCULOSKELETAL: MENISCUS TEAR SURGERY OF LEFT KNEE	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: MENISCUS TEAR SURGERY OF RIGHT KNEE	[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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 80	80

Other Medications - Medications 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
METHYLPREDNISOLONE	6 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METOPROLOL	50 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

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

Event Description	MALIGNANT NEOPLASM OF OVARY 1AST.PT1NXMX 1AST.PT1NXMX CAT.CL.2
Preferred term	卵巣癌
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 56
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	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	PELVIC ULTRASOUND FOUND THE LEFT OVARY CYST.ADNEXECTOMY BILATERAL-OVARIAN MALIGNANT TUMOURS -(MUCINOUS CYSTADENOCARCINOMA)ADMITED ON [redacted]20[redacted] DISCHARGED ON [redacted] 20[redacted]
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）の白人女性であり，メトトレキサート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。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。癌の家族歴があった（被験者の母親は 23 年前に乳癌と診断され［存命］，父親は膵癌で死亡した）。被験者は卵巣癌を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 56 日目，被験者は腹痛を発現した。骨盤の超音波検査で左卵巣嚢胞が認められた。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 80 日目）。投与 89 日目（最終投与後 9

日目），手術のため被験者は入院した。投与 90 日目（最終投与後 10 日目），開腹による子宮摘出術及び子宮付属器摘出術が行われ，両卵巣の乳頭状漿液性嚢胞腺癌であり，病理学的病期分類は T1c N0 M0 G2 であった。治療薬の報告はなかった。投与 94 日目（最終投与後 14 日目），被験者は退院し，最終診察時点で卵巣癌は未消失と判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，卵巣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，治験薬が投与された期間は 3 ヵ月間のみであり，両卵巣の嚢胞腺癌が生じるには期間が短いことから，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
尿路感染	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD TO ABT-494 30 MG QD	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DEPRESSION	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: PRESBYOPIA	20[redacted]
HYPERTENSION: SYSTEMIC ARTERIAL HYPERTENSION	20[redacted]
PERIPHERAL VASCULAR DISEASE-VENOUS: PERIPHERAL VENOUS INSUFFICIENCY	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DENTAL CARIES OF ALL PARTS	[redacted]20[redacted]
ONYCHOMYCOSIS	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P32Y 0.2 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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 332	332
ABT-494 30 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 333		

Other Medications - Medications 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	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DEFLAZACORT	6 MG	BID	Y: 20[redacted]	420
FOLIC ACID	5 MG	OTHER (MONDAY TO FRIDAY)	1	ONGOING
FUNGOTERBINE NEO	1 APPLICATION	QD	-87	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] / 3
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	13
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	URINARY TRACT 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。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は尿路感染を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 3 日目，被験者は発熱，頭痛，悪心，からだのゆれ，悪寒及び全身の疲労を発現した。投与 4～6 日目，被験者は尿路感染のため入院した。治療薬として，レボフロキサシン及びイミペネムが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は deflazacort であった。投与 5～11 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 13 日目，尿路感染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「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，治験薬が投与された回数は多くても 3 回であることから，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 Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3/uL	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.91 - 4.28 × 10^3/uL
Day 1	3.00	0.73
Day 17	2.24	0.75
Day 29	1.85	1.03

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
胃潰瘍	X			
腹膜炎	X		X	X
歯膿瘍		X		

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

Medical History*	Onset Date
EYE DISEASE/DISORDER: MYOPIA	19[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: PRESBYOPIA	20[redacted]
GASTROINTESTINAL BLEED: GASTRITIS	20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	19[redacted]
OSTEOPOROSIS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
FRACTURE OF THREE VERTEBRAL BODIES IN DORSOLUMBAR COLUMN	20[redacted]
HERPES SIMPLEX	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (ONGOING, P48Y 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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	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
LEKOVIT CA	1 TABLET	QD	Y: 20[redacted]	72
DOLO-NEUROBION	1 TABLET	BID	Y: 20[redacted]	72
RANITIDINE	150 MG	QD	Y: 20[redacted]	73
NOVOTHYRAL	1 TABLET	QD	Y: 20[redacted]	73
ALENDRONIC ACID	70 MG	OTHER (WEEKLY)	-20	72
AZITHROMYCIN	500 MG	QD	68	70
CLINDAMYCIN	300 MG	QID	65	67
FOLIC ACID	5 MG	OTHER (MONDAY TO FRIDAY)	2	72
FUSIDIC ACID	0.2 G	BID	57	73
JORIX	1 CAPSULE	BID	-65	61
PRITORPLUS	1 TABLET	BID	-46	73

EVENT #1: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	INFECTIOUS PERIODONTAL ABSCESS
Preferred term	歯膿瘍
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 64
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	88 (17 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	25 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	YES
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	GASTRIC ULCER
Preferred term	胃潰瘍
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 73 (2 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	88 (17 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	16 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	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #3: SERIOUS ADVERSE EVENT, DEATH, EVENT OF INTEREST*

Event Description	PERITONITIS
Preferred term	腹膜炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 73 (2 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	88 (17 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	16 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	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，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（0.25 箱／日を 48 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），胃腸出血を伴う胃炎，高血圧，甲状腺機能低下症及び骨粗鬆症であった。被験者は歯膿瘍，胃潰瘍及び腹膜炎を発現し，死亡した。

Clinical Course of Events 1, 2 and 3:

投与 64 日目，被験者は歯膿瘍を発現し，治療薬としてクリンダマイシン及びアジスロマイシンが投与された。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 71 日目）。投与 73 日目（最終投与後 2 日目），被験者は介護者に腹痛を訴え入院した。被験者は胃潰瘍及び腹膜炎と診断された。臨床検査及び診断検査の結果は報告されなかった。被験者は外科手術（詳細不明）を受けた。治療薬の報告はなかった。併用薬はラニチジン，ジクロフェナク及びアレンドロンであった。投与 88 日目（最終投与後 17 日目），被験者は死亡した。被験者の親族に調査できなかったため，剖検実施の有無は報告されなかった。死亡診断書は入手できなかった。報告された死因は腹膜炎であった。詳細情報を要請したが，入手できなかった。

治験責任医師は，歯膿瘍，胃潰瘍及び腹膜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，胃潰瘍及び腹膜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，胃潰瘍の他の病因として，被験者が本試験組入れ前に胃腸出血を伴う胃炎（20[redacted] 年）の病歴を有していたことを挙げた。治験依頼者は，腹膜炎の他の病因として，胃潰瘍及び腹痛のリスクを増加させることが知られている薬剤（アレンドロン及びアジスロマイシン）の使用に加え，過去に出血性胃潰瘍の病歴を有していた被験者（6[redacted] 歳）が胃潰瘍を発現したことを挙げた。

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
死亡	X	X	X	X

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

Medical History*	Onset Date
EYE DISEASE/DISORDER: MYOPIA	19[redacted]
HYPERTENSION: SYSTEMIC ARTERIAL HYPERTENSION	20[redacted]
MIGRAINE HEADACHE: MIGRAINE	20[redacted]
OBESITY	19[redacted]
OSTEOARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: RIGHT KNEE OSTEOARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
PERIPHERAL VASCULAR DISEASE-VENOUS: PERIPHERAL VENOUS INSUFFICIENCY	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
SEIZURE DISORDER/CONVULSIONS: TONIC-CLONIC SEIZURE DISORDER	19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ANXIETY CRISIS	19[redacted]
DEEP VENOUS THROMBOSIS	20[redacted]
FRACTURE OF TIBIA AND PERONEUS	19[redacted]
HUMAN PAPILLOMA VIRUS	19[redacted]
L4-L5 SEGMENTAL HERNIATED DISC	[redacted]20[redacted]
MENOPAUSE	20[redacted]
MIXED DYSLIPIDEMIA	[redacted]20[redacted]
RIGHT COXARTHROSIS	[redacted]20[redacted]
RIGHT WRIST FRACTURE	19[redacted]
VARICOSE ULCER	20[redacted]
GENITOURINARY: SALPINGOCLASY	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: ARTHROSCOPY	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: LOWER JAW SURGERY FOR PLACEMENT OF BONE GRAFT	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (BEFORE, P8Y 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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 336	336
ABT-494 30 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 337	[redacted]20[redacted] / 337	1

Other Medications - Medications 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]	371
PARACETAMOL	500 MG	PRN	Y: 20[redacted]	371
VENALOT	1 TABLET	QD	Y: 20[redacted]	371
ACENOCOUMAROL	3 MG	QD	Y: 20[redacted]	371
CELECOXIB	100 MG	BID	-268	371
FOLIC ACID	5 MG	OTHER (MONDAY TO FRIDAY)	1	371
PRAVASTATIN	10 MG	QD	145	371
DICLOFENAC	100 MG	QD	281	371

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

Event Description	DEATH
Preferred term	死亡
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 371 (34 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	371 (34 DAYS 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	UNKNOWN
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 30 mg 群にランダム化された。BMI は 36.0（肥満），元喫煙者（1 箱／日を 8 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），強直間代発作，末梢静脈不全，深部静脈血栓症，静脈瘤性潰瘍，高血圧及び混合型脂質異常症であった。被験者は死亡した。

Clinical Course of Event 1:

投与 371 日目（最終投与後 34 日目），被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は死亡した。被験者は静脈瘤性潰瘍の増悪，高コレステロール血症及び高トリグリセリド血症（いずれも未消失）を併発していた。規定来院日に被験者との連絡を複数回試みたが連絡がとれず，治験コーディネーターは被験者の様子を確認するため，被験者の自宅を訪問した。隣人が，治験コーディネーターに被験者が 20[redacted] 年 [redacted] 月（日付不明）に死亡したと伝えた。死因及び剖検実施の有無は不明である。死亡診断書の入手可否についての報告はなかった。治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 336 日目）。詳細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，死亡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，混合型脂質異常症及び肥満を含むリスク因子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
肺肉芽腫	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO MTX	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
CANCER: MELANOMA	19[redacted]
PERIPHERAL VASCULAR DISEASE-ARTERIAL: OBLITERATIVE ARTHERIOPATHY	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (UNKNOWN)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (ONGOING, P40Y 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)
MTX TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 336	336
MTX TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 337	[redacted]20[redacted] / 484	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
ACETYLSALICYLIC ACID	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ROSUVASTATIN	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DICLOFENAC	150 MG	QD	-29	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	1	ONGOING
METOCLOPRAMIDE	10 MG	PRN	233	ONGOING
PARACETAMOL	1000 MG	TID	-23	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	-29	ONGOING
BEKFORM	2 INHALATION	BID	474	ONGOING
CLARITHROMYCIN	250 MG	TID	469	473
LEVOFLOXACIN	750 MG	QD	474	480
PREDNISONE	5 MG	QD	281	ONGOING

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

Event Description	PLEURAL NODULE - CHRONIC INFLAMMATION GRANULOMATOUS WITHOUT NECROSIS
Preferred term	肺肉芽腫
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 482
Age at AE Onset	7[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	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，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 40 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ及び悪性黒色腫であった。ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は肺肉芽腫を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 482 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は，壊死を伴わない肉芽腫の慢性炎症として認められた無症候性の肺肉芽腫を発現した。被験者は先行して上気道感染を発現していた。全身の陽電子放出断層撮影検査／コンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査の結果，低代謝活性を示す右肺上葉の胸膜結節が認められた。気管支超音波ガイド下経気管支針吸引では，悪性腫瘍細胞は認められなかった。胸部 CT 検査では，胸膜に小結節が認められた。投与 519 日目（最終投与後 35 日目），被験者は胸膜の小結節の生検のため入院した。生検の結果は胸膜の孤立性繊維性腫瘍であった。治療薬は投与されなかった。関連する併用関節リウマチ治療薬は prednisone であった。本事象のため MTX の投与は中止された（最終投与日は投与 484 日目）。投与 523 日目（最終投与後 39 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，肺肉芽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，肺肉芽腫は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として既存の関節リウマチを含むリスク因子を挙げた。更に，本事象は一般集団でよくみられることを挙げた。

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
急性腎障害				X
胆嚢穿孔	X	X		
膵臓障害	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD TO ABT-494 15 MG QD	6[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
CARDIAC ARRHYTHMIA: PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION	[redacted]20[redacted]
DIABETES MELLITUS	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: INDIGESTION	19[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: GENERALISED	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DRY COUGH	[redacted]20[redacted]
OBESITY	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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 262	262

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
DABIGATRAN	150 MG	BID	Y: 20[redacted]	266
METOPROLOL	95 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BUDESONIDE W/FORMOTEROL FUMARATE	2 PUFFS	BID	-179	ONGOING
CANDESARTAN	16 MG	OTHER (NOCTE)	Y: 20[redacted]	ONGOING
METFORMIN	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	263
PARACETAMOL	1 G	QID	Y: 20[redacted]	ONGOING
CANDESARTAN	8 MG	OTHER (MANE)	-88	ONGOING
FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	1	252
BENZYLPENICILLIN	1.2 G	OTHER (6 HRLY)	263	265
CEFUROXIME	1.5 G	OTHER (ONCE)	263	263
CODEINE	30 MG	PRN	263	266
COLOXYL WITH SENNA	2 TABLETS	QD	263	267
IBUPROFEN	400 MG	PRN	263	269
IOHEXOL	95 ML	OTHER (ONCE)	263	263
METOCLOPRAMIDE	10 MG	OTHER (ONCE)	263	263
METRONIDAZOLE	500 MG	OTHER (ONCE)	263	263
MORPHINE	8 MG	OTHER (ONCE)	263	263
RINGER-LACTATE	CONTINUOUS INFUSION ML	OTHER (PER HOUR)	263	268
ROXITHROMYCIN	150 MG	QD	263	263

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	ACUTE KIDNEY INJURY
Preferred term	急性腎障害
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 263 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	269 (7 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
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

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	RUPTURED GALLBLADDER
Preferred term	胆嚢穿孔
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 263 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	302 (40 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	40 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	DOCUMENTED GALL STONES
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #3: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	PANCREATIC LESION
Preferred term	膵臓障害
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 263 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	302 (40 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	40 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	RUPTURED GALLBLADDER
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。BMI は 39.5（肥満），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～），糖尿病及び高血圧であった。被験者は胆嚢穿孔，膵臓障害及び急性腎障害を発現した。

Clinical Course of Event 1, 2, and 3:

投与 263 日目（最終投与後 1 日目），被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は悪心，嘔吐，嗜眠及び発汗を伴う突発的な右腹部の痛みを発現して入院し，膵臓障害，急性腎障害及び胆嚢穿孔と診断された。被験者は先行して感冒，胸部感染及び排尿困難（いずれも消失）を発現しており，カンピロバクター感染，咳嗽，胆石症及び下痢を併発していた。診察では，被験者の腹部は柔らかく，右腹深部の触診で圧痛があったが，腹膜症は認められなかった。胸部 X 線検査の結果，肺炎の発現と一致する新たな硬化が右肺下葉中心部に認められた。腹部のコンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査では，胆嚢炎の確定診断はされず，また除外もされないという不確定な結果であった。偶発的所見として膵尾部から生じる 75 × 48 × 87 mm の異質的病変（固形／嚢胞状が混在している可能性あり）が認められた。隣接臓器への浸潤は確認されず，リンパ節腫大もなく，肺底部は明瞭であった。投与 266 日目（最終投与後 4 日目），胆嚢の超音波検査の結果，明らかに可動性のない数個の胆石，及び技術的には明確に定義されないが，軽度の病巣壁肥厚の所見がみられ，超音波検査でのマーフィー徴候が認められたが，胆管の明らかな拡張は認められなかった。最適な画像ではなかったが，超音波検査及び CT 検査で得られた所見は，急性胆嚢炎と一致した。被験者には急性腎障害に関連した臨床症状は認められなかった。新たなリスク因子として脱水，嘔吐，下痢，最近の感染（カンピロバクター感染），及び静注造影剤への曝露が含まれた。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，乳酸リンゲル液，ベンジルペニシリン，セフロキシム，コデイン，イブプロフェン，メトロニダゾール，シプロフロキサシン，メトクロプラミド，オンダンセトロン，cyclizine，トラマドール及びモルヒネが投与された。併用薬は，ロキシスロマイシン，docusate with senna，イプラトロピウム／サルブタモール，メトホルミン，ロペラミド，エノキサパリン及びダビガトランであった。胆嚢穿孔のため，治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 262 日目）。投与 269 日目（最終投与後 7 日目），急性腎障害は消失したと判断された。投与 273 日目（最終投与後 11 日目），被験者は退院し，その後，投与 302 日目（最終投与後 40 日目）に再入院した。再入院時の腹腔鏡下胆嚢摘出術で，胆嚢の壊死及び穿孔がみられ，被包化状態であった。7 個の大きな胆石を摘出した。膵臓のドレーン後に，胆汁は認められなかった。胆嚢壁は除去され，胆嚢窩へのドレーンが留置された。同時に，腹腔鏡下膵臓壊死部摘出術が行われ，小腹膜嚢の開口部から排膿し，洗浄した後，ドレーンが留置された。膵臓組織の微生物学的分析の結果，膵壊死が確認された。投与 302 日目（最終投与後 40 日目），胆嚢穿孔及び膵臓障害は消失したと判断された。投与 305 日目（最終投与後 43 日目），内視鏡的逆行性胆道膵管造影が行われ，膵管ステントが留置され

たが，脱落したため，括約筋切開術が行われた。内視鏡的逆行性胆道膵管造影後，イレウスを伴う膵炎が発現した。治療薬として，積極的な急速輸液，セフトリアキソン及びメトロニダゾールが投与された。被験者は膵臓ドレーンのフラッシュの増加及び経鼻胃管栄養補給が必要であった。投与 306 日目（最終投与後 44 日目），胸部 X 線検査（再検査）の結果，基底部の浸出液による陰影の所見は認められなかった。投与 307 日目（最終投与後 45 日目）の腹部及び膵臓の CT 検査では，内視鏡的逆行性胆道膵管造影後の膵炎が認められたが，急性の膵壊死はなく，被包化壊死部内の腹膜後方ドレーンの侵襲は最小限であり，胆管ステントは問題なく留置され，腹内に堆積物は認められなかった。投与 317 日目（最終投与後 55 日目），2 回目の内視鏡的逆行性胆道膵管造影が行われ，前回留置した胆管ステントの傍らに新たなステントが留置された。投与 324 日目（最終投与後 62 日目），3 回目の内視鏡的逆行性胆道膵管造影が行われたが，十二指腸の浮腫が顕著なため，以前体内に留置した胆管ステントの修復はできなかった。膵臓のドレーン液のグラム染色によりカンジダが検出されたため，治療薬としてフルコナゾールが投与された。投与 344 日目（最終投与後 82 日目），被験者の状態は良好となり，退院して外来患者として管理された。ドレーンは毎週 2 cm ずつ短くなった。投与 366 日目（最終投与後 104 日目），胃内視鏡検査によりドレーン及びステントが抜去された。

治験責任医師及び治験依頼者は，胆嚢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，他の病因として，年齢及び肥満（BMI が 39.5）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，膵臓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，膵臓障害が既存で偶発的に発見された可能性を挙げた。

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 Laboratory Results

Treatment Day	White Blood Cells Reference Range: 4.0 - 11.0 × 10^9/L	Absolute Neutrophils Reference Range: 1.9 - 7.5 × 10^9/L	Alkaline Phosphatase Reference Range: 30 - 150 U/L	Gamma-Glutamyl Transferase Reference Range: 10 - 50 U/L
Day 1	10.37 (Reference Range: 3.80 - 10.70 × 10^3/uL)	7.19 (Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3/uL)	70 (Reference Range: 35 - 125 U/L)	Not Reported
Day 252	9.55 (Reference Range: 3.80 - 10.70 × 10^3/uL)	5.80 (Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3/uL)	59 (Reference Range: 35 - 130 U/L)	Not Reported
Day 263 (Post-Treatment Day 1)	17.3	15.5	76	90
Day 265 (Post-Treatment Day 3)	35.5	32.6	Not Reported	Not Reported
Day 266 (Post-Treatment Day 4)	Not Reported	Not Reported	160	Not Reported
Day 267 (Post-Treatment Day 5)	Not Reported	Not Reported	115	Not Reported
Day 273 (Post-Treatment Day 11)	13.3	10.8	Not Reported	62
Day 301 (Post-Treatment Day 39)	10.3	Not Reported	Not Reported	Not Reported
Day 303 (Post-Treatment Day 41)	Not Reported	11.1	Not Reported	Not Reported
Day 307 (Post-Treatment Day 45)	30.2	27.9	Not Reported	Not Reported
Day 325 (Post-Treatment Day 63)	Not Reported	6.9	Not Reported	Not Reported
Day 340 (Post-Treatment Day 78)	7.7	Not Reported	Not Reported	Not Reported
Day 344 (Post-Treatment Day 82)	11.1	Not Reported	Not Reported	Not Reported

Treatment Day	Serum Creatinine Reference Range: 0.5 - 1.5 mg/dL	Blood Urea Nitrogen Reference Range: 4 - 29 mg/dL	Estimated Glomerular Filtration Rate Reference Range: 80 - 120 mL/min/1.73m^2
Day 1	0.9 (Reference Range: 0.5 - 1.3 mg/dL)	21 (Reference Range: 4 - 24 mg/dL)	Not Reported
Day 252	1.0	25	Not Reported
Day 263 (Post-Treatment Day 1)	100 (Reference Range: 45 - 90 umol/L)	11.2 (Reference Range: 3.2 - 7.7 mmol/L)	66
Day 265 (Post-Treatment Day 3)	186 (Reference Range: 50 - 100 umol/L)	Not Reported	31
Day 267 (Post-Treatment Day 5)	Not Reported	22.2 (Reference Range: 3.2 - 7.7 mmol/L)	Not Reported
Day 269 (Post-Treatment Day 7)	Not Reported	7.1 (Reference Range: 3.2 - 7.7 mmol/L)	87
Day 280 (Post-Treatment Day 18)	0.8	18	Not Reported
Day 393 (Post-Treatment Day 131)	0.7	11	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
子宮内膜増殖症	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO MTX	4[redacted]	FEMALE	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 (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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 343	343
MTX TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 344	[redacted]20[redacted] / 505	162

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
DROSPIRENONE W/ETHINYLESTRADIOL	1 TABLET	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	2	ONGOING
NIMESULIDE	100 MG	BID	-26	ONGOING

PANTOPRAZOLE	20 MG	QD	-26	ONGOING
DIMETICONE	50 MG	OTHER (ONCE)	451	451
GLYCEROL	2 G	OTHER (ONCE)	451	451
IRON	1 TAB	QD	391	454
LORAZEPAM	1 MG	OTHER (ONCE)	451	451

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	HYPERTROPHY ENDOMETRIUM WITH ATYPIA
Preferred term	子宮内膜増殖症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 451
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	455
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	ATYPICAL CELLS IN THE MATERIAL AFTER ABRASION OF THE UTERINE CAVITY
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，4[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，メトトレキサート群にランダム化された。非喫煙者及び非飲酒者であった。関連する病歴は関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。被験者は子宮内膜増殖症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 451 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は不規則月経及び子宮内膜肥大のため，子宮アブレーションを目的に入院した。被験者は先行して子宮内膜肥大（消失）を発現していた。経膣超音波検査の結果，子宮筋腫が認められたが，卵巣は標準的で，直腸子宮窩も正常であった。投与 452 日目，腹式子宮付属器摘出術，膣吊り上げ術及び子宮アブレーションが実施された。癌細胞は認められなかった。投与 454 日目，被験者は退院した。治療薬として，ジクロフェナク及びエストラジオールが投与された。投与 455 日目，本事象は消失したと判断された。投与 449 日目，本事象のため治験薬の投与は中断され，投与 470 日目に再開された。

治験責任医師及び治験依頼者は，子宮内膜増殖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
糖尿病性ケトアシドーシス	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD TO ABT-494 15 MG QD	3[redacted]	FEMALE	WHITE

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DIABETES MELLITUS TYPE 1	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 334	334
ABT-494 15 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 335		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
INSULIN ASPART	3-5 IU	OTHER (AFTER A MEAL)	Y: 20[redacted]	ONGOING
CELECOXIB	200 MG	BID	-94	ONGOING
FOLIC ACID	15 MG	EVERY WEEK	1	ONGOING
INSULIN	15/9 IU	OTHER (CONTINUOUS INSULIN PUMP)	29	ONGOING
AUGMENTIN	UNK MG/ML	PRN	252	254
GLUCOSE	5 %	PRN	252	254
HAEMOFILTRATIONSLOESUNG HF 24	UNK MG/ML	PRN	252	254
METOCLOPRAMIDE	UNK MG/ML	PRN	252	254
PANTOPRAZOLE	UNK MG/ML	PRN	252	254
PARACETAMOL	UNK G/ML	PRN	252	254
SODIUM CHLORIDE	0,9 %	PRN	252	254
ULTRACET	75/650 MG	OTHER (AS PER NEED)	188	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	DIABETIC KETOACIDOSIS
Preferred term	糖尿病性ケトアシドーシス
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 150
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	154
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	DKA WAS PROBABLY CAUSED BY GASTROENTERITIS IN THIS DIABETIC PATIENT. THE ENTIRE PATIENT'S FAMILY EXPERIENCED THE SAME GASTROINTESTINAL SYMPTOMS AT THE SAME TIME
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	DIABETIC KETOACIDOSIS
Preferred term	糖尿病性ケトアシドーシス
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 252
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	254
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	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 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 1 型糖尿病（インスリンポンプ療法及びインスリンアスパルトで治療中）であった。被験者は糖尿病性ケトアシドーシス（2 回）を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 150 日目，被験者（発現時の年齢 3[redacted] 歳）は糖尿病性ケトアシドーシス（1 回目）を発現した。投与 151 日目，高血糖，呼吸困難，発熱（38.1℃），悪心及び嘔吐が認められ，被験者は入院した。胃腸炎の経過中の糖尿病性ケトアシドーシスと診断された。胸部 X 線検査の結果は正常であった。心電図検査で，「normogram」，洞調律，心拍数 120 拍/分，並びに V4 及び V5 誘導での T 波上昇が認められた。血糖値は 701 mg/dL（基準範囲：60～99 mg/dL），尿中アセトンは陽性，尿中ケトン体は陰性であった。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として電解質輸液，アモキシシリン／clavulanic acid，シプロフロキサシン及び insulin porcine が投与された。糖尿病性ケトアシドーシス（1 回目）のため治験薬の投与は中断された。投与 154 日目，糖尿病性ケトアシドーシス（1 回目）は消失したと判断され，被験者は退院した。

治験責任医師及び治験依頼者は，糖尿病性ケトアシドーシス（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，他の病因として，「家族全員」の胃腸病原体への曝露を挙げた。

Clinical Course of Event 2:

投与 252 日目，被験者は不注意な食事の後，嘔吐及び腹痛を呈する糖尿病性ケトアシドーシス（2 回目）を発現し，同日に入院した。心電図検査の結果は正常であった。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として paracetamol，ブドウ糖，塩化ナトリウム，pantoprazole，メトクロプラミド及びオーグメンチン配合錠が投与され，持続的血液濾過透析が行われた。糖尿病性ケトアシドーシス（2 回目）のため治験薬の投与は中断された。投与 254 日目，糖尿病性ケトアシドーシス（2 回目）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，糖尿病性ケトアシドーシス（2 回目）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，糖尿病性ケトアシドーシス（2 回目）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，投与 150 日目に発現した糖尿病性ケトアシドーシス（1 回目）と共に，1 型糖尿病治療中の食事への不注意を挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Blood Glucose Reference Range: 60 - 99 mg/dL	Urine Ketones Reference Range: Negative (Presence)	Urine Glucose Reference Range: Negative (Presence)	Urine Acetone Reference Range: Negative (Presence)
Day 151	701	Not Reported	Not Reported	Not Reported
Day 152	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Positive
Day 154	Not Reported	Negative	Not Reported	Not Reported
Day 252	421	Not Reported	Not Reported	Not Reported
Day 253	Not Reported	Positive	Positive	Not Reported
Day 254	144	Not Reported	Negative	Trace

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
慢性胃炎		X		
十二指腸潰瘍	X	X		
橈骨骨折	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD TO ABT-494 30 MG QD	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DEGENERATIVE DISC DISEASE: DEGENERATIVE DISEASE OF THE SPINE	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS	[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 (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (ONGOING, P20Y 0.4 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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 284	284

Other Medications - Medications 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	2.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DICLOFENAC	50 MG	QD	-98	285
ULTRACET	75/650 MG	QD	-98	285
CLINDAMYCIN	300 MG	OTHER (EVERY 8 HOURS)	132	137
ELECTROLYTE	500 ML	QD	285	288
ETAMSILATE	1 AMPOULE	BID	285	288
FOLIC ACID	15 MG	EVERY WEEK	1	282
OMEPRAZOLE	1 AMPOULE	BID	285	288
PARACETAMOL	500 MG	TID	149	151

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	FRACTURE OF RADIUS LEFT HAND
Preferred term	橈骨骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 149
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	191
Duration of AE	43 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 PATIENT FELL OVER
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

EVENT #2: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	CHRONIC GASTRITIS
Preferred term	慢性胃炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 285 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
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	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 Description	DUODENAL ULCER
Preferred term	十二指腸潰瘍
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 285 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	5[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

* 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。喫煙者（0.4 箱／日を 20 年間），飲酒者（2 杯未満／日）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），高血圧，変形性関節症及び変性脊椎疾患であった。非ステロイド系抗炎症薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は橈骨骨折，慢性胃炎及び十二指腸潰瘍を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 149 日目，被験者は転倒し救急治療室を受診した。X 線検査で左橈骨骨折が認められ，ギプスで固定された。治療薬として paracetamol が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬はトラマドール及びジクロフェナクであった。橈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 191 日目，橈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，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，他の病因として，転倒に伴う外傷であることを挙げた。

Clinical Course of Event 2 and 3:

投与 285 日目（最終投与後 1 日目），被験者は上部消化管出血を訴え入院した。胃カメラ検査で，十二指腸潰瘍及び慢性胃炎が認められた。心電図検査の結果は正常な洞調律であった（82 拍/分）。ウレアーゼ検査の結果，ヘリコバクター・ピロリ菌陽性であった。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，electrolytes，etamsilate，オメプラゾール，エソメプラゾール，メトロニダゾール及びアモキシシリンの投与，並びに濃縮赤血球が輸血された。関連する併用関節リウマチ薬はジクロフェナクであった。十二指腸潰瘍及び慢性胃炎のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 284 日目）。投与 288 日目（最終投与後 4 日目），被験者は退院した。最終診察時点で，十二指腸潰瘍及び慢性胃炎は未消失であった。

治験責任医師は，十二指腸潰瘍及び慢性胃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，十二指腸潰瘍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（ジクロフェナク）と関連している可能性が高いことを挙げた。

Relevant Laboratory Values:

Treatment Day	Hemoglobin Reference Range: 11.5 - 15.8 g/dL	Hematocrit Reference Range: 34 - 48%
Day 1	14.1	41
Day 274	13.6	38
Day 285	11 (Local Lab Reference Range: Not Reported)	31.4 (Local Lab Reference Range: Not Reported)
Day 286	9.5 (Local Lab Reference Range: Not Reported)	27.6 (Local Lab Reference Range: Not Reported)
Day 287	9.2 (Local Lab Reference Range: Not Reported)	26.3 (Local Lab Reference Range: Not Reported)
Day 288	9.5 (Local Lab Reference Range: Not Reported)	26.9 (Local Lab Reference Range: Not Reported)
Day 309 (Post-Treatment Day 25)	13.0	38

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
急性冠動脈症候群	X			X
高血圧				X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD TO ABT-494 15 MG QD	6[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DIABETES MELLITUS: TYPE II	20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
GASTROINTESTINAL: CONDITION AFTER APPENDECTOMY	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: CONDITION AFTER INGUINAL HERNIA SURGERY	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (BEFORE, 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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 335	335
ABT-494 15 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 336		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
METFORMIN	1000 MG	QD	Y: 20[redacted]	335
RISTFOR	50/1000 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	3	ONGOING
LEVOTHYROXINE	25 MCG	OTHER (3 TIMES PER WEEK (MONDAY, WEDNESDAY, FRIDAY))	-7	341
LEVOTHYROXINE	50 MCG	OTHER (4 TIMES PER WEEK (TUESDAY, THURSDAY, SATURDAY, SUNDAY))	-7	341
MELOXICAM	15 MG	PRN	188	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	75 MG	QD	342	ONGOING
ATORVASTATIN	80 MG	QD	342	350
BISOPROLOL	2.5 MG	QD	342	ONGOING
CALCIUM	UNK UNK	OTHER (UNK)	342	350
CEFAZOLIN	UNK UNK	OTHER (UNK)	342	350
CLOPIDOGREL	75 MG	QD	342	ONGOING
ENOXAPARIN	UNK UNK	OTHER (UNK)	342	350
EPINEPHRINE	UNK UNK	OTHER (UNK)	342	350
GLICLAZIDE	60 MG	QD	336	350
GLYCERYL TRINITRATE	UNK UNK	OTHER (UNK)	342	350
HYDROCORTISONE	UNK UNK	OTHER (UNK)	342	350
INSULIN	UNK UNK	OTHER (UNK)	342	350
LEVOTHYROXINE	100 UG	QD	342	ONGOING
MANNITOL	UNK UNK	OTHER (UNK)	342	350
METAMIZOLE	UNK UNK	OTHER (UNK)	342	350
METFORMIN	1500 MG	QD	336	ONGOING
MIDAZOLAM	UNK UNK	OTHER (UNK)	342	350
MORPHINE	UNK UNK	OTHER (UNK)	342	350
PANTOPRAZOLE	20 MG	QD	342	ONGOING
PERINDOPRIL	UNK UNK	OTHER (UNK)	342	350
POTASSIUM	UNK UNK	OTHER (UNK)	342	350
PROPOFOL	UNK UNK	OTHER (UNK)	342	350

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

Event Description	ACUTE CORONARY SYNDROME(NSTEMI)
Preferred term	急性冠動脈症候群
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 336
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	350
Duration of AE	15 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	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, LIFE THREATENING

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	HYPERTENSION
Preferred term	高血圧
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 342
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	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。BMI は 29.1（過体重），元喫煙者（1 箱／日を 30 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～），2 型糖尿病及び甲状腺機能低下症であった。被験者は急性冠動脈症候群及び高血圧を発現した。

Clinical Course of Event 1 and 2:

投与 336 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は胸痛を発現し，翌日，急性冠動脈症候群（非 ST 上昇型心筋梗塞）のため入院した。投与 342 日目，被験者は狭心症，甲状腺機能低下症の進行及び心不全を伴う高血圧を発現した。心電図検査の結果，I，aVL 及び V4～V6 誘導で陰性 T 波の異常を認めた。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，クロピドグレル，ビソプロロール，torsemide，ヒドロクロロチアジド，ペリンドプリル，acetylsalicylic acid，ニトログリセリン及び epinephrine が投与された。投与 344 日目，被験者はコロノグラフィ及び冠動脈バイパス術を受け，結果は良好であった。冠動脈バイパス術では，後下行枝と縁枝を接合し，左内胸動脈は左冠動脈前下行枝に接合した。投与 345 日目（冠動脈バイパス術後），胸部コンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査の結果，胸膜及び縦隔内のドレーンに異常が認められた。腹部又は小骨盤部の CT 検査の結果は正常であり，腸液及び腹腔内液はなく，胆嚢の石灰化結石，肝臓，膵臓及び脾臓の限局性病変，並びに腎臓結石はみられず，腎盂腎杯系及び大動脈の拡張は認められなかった。投与 350 日目，急性冠動脈症候群は消失したと判断され，心臓リハビリテーション施設へ移送された。胸部 X 線検査の結果，胸骨の縫合及び結紮クリップが認められた。再度実施された心電図検査の結果，I，II，aVL 及び aVF 誘導で異常 Q 波，III 誘導で RS 波複合，I，aVL 及び V5～V6 誘導で平低／陰性 T 波，並びに単発の上室期外収縮が認められた。心エコー検査の結果，前壁及び後壁の運動低下が認められ，左室駆出率は 40%～45%であった。投与 352 日目，ホルター心電図検査の結果に異常が認められ，5 回の促進型心室固有調律を伴う心室性期外収縮が 1316 回／日，及び臨床的に意味のない短時間の心室頻拍 1 回とともに上室性収縮が 6929 回／日確認された。投与 371 日目，退院前に実施した心電図検査の結果，I，II 及び aVL 誘導で Q 波異常，III 誘導で RS 波複合，並びに I，aVL 及び V4～V6 誘導で陰性 T 波が認められた。投与 371 日目，被験者は心臓リハビリテーション施設を良好な状態で退院した。急性冠動脈症候群のため，治験薬の投与は中断された。最終診察時点で，高血圧は未消失と判断された。

治験責任医師は，急性冠動脈症候群及び高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，急性冠動脈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，年齢，性別，既存の糖尿病及び喫煙歴（1 箱／日を 30 年間）を含むリスク因子を挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Blood Pressure (mmHg)
Day 1	119/69
Day 83	145/90
Day 167	140/90
Day 188	155/90
Day 253	142/85
Day 274	150/90
Day 336	140/81
Day 421	106/65
Day 498	140/78

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
低酸素性虚血性脳症	X	X	X	X
心筋梗塞	X	X	X	X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD TO ABT-494 15 MG QD	6[redacted]	MALE	WHITE

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
MUSCULOSKELETAL: SURGERY TO LEFT KNEE MENISCUS	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 28	28

Other Medications - Medications 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	7	29
NAPROXEN	500 MG	BID	-111	29
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	-111	29

PREDNISOLONE	5 MG	QD	-111	29

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

Event Description	ACUTE ANOXIC ENCEPHALOPATHY
Preferred term	低酸素性虚血性脳症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 29 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	112 (84 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	84 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, PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, DEATH, EVENT OF INTEREST*

Event Description	MIOCARDIAL INFARCTION
Preferred term	心筋梗塞
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 29 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	112 (84 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	84 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, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人男性であり，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。病歴は関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。非ステロイド系抗炎症薬及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は心筋梗塞及び低酸素性虚血性脳症を発現し，死亡した。

Clinical Course of Event 1 and 2:

投与 29 日目（最終投与後 1 日目），被験者は蘇生処置を必要とする心停止（停止時間不明）を伴う心筋梗塞を発現後，低酸素性虚血性脳症を発現し，入院した。治験薬の最終投与日は投与 28 日目であった。被験者は低体温療法及び深鎮静で管理された。心カテーテル検査では，左冠動脈は主幹部に狭窄なし，左前下行枝に壁不整を認めるが閉塞性疾患なし，左回旋枝の第 1 鈍縁枝（OM1）分岐後に血栓あり，thrombolysis in myocardial infarction（以下「TIMI」）分類は 1 であり，右冠動脈は壁不整を認めるが有意狭窄なしであった。abciximab のボーラス投与後に，回旋枝の吸引による血栓除去及び 3.0/20 mm のステント留置による血管形成が行われ，最終的な血管造影所見は良好であった（TIMI 分類は 3 で，側副血行路は消失せず，施術直後の合併症発現なし）。被験者は，冠動脈血栓症による心停止後に低酸素性虚血性脳症を発現した。治療薬の報告はなかった。関連する併用関節リウマチ治療薬はナプロキセン及びプレドニゾロンであった。投与 112 日目（最終投与後 84 日目），被験者は死亡した。剖検は行われず，死亡診断書は入手できなかった。死因は不明と報告された。詳細情報を要求したが，入手できなかった。

治験責任医師は，心筋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，心筋梗塞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，喫煙歴（1 箱／日を 30 年間）に関連している可能性が高い点及び治験薬が投与された期間は 4 週間のみであることから，治験薬との時間的な関連性は考えにくい点を挙げた。

治験責任医師は，死亡に至った低酸素性虚血性脳症は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，低酸素性虚血性脳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，心筋梗塞に関連している可能性が高いことを挙げた。

投与 689 日目（中間データベース固定後），治験実施施設は死亡に至った有害事象に心筋梗塞は含めず，低酸素性虚血性脳症のみと修正した。

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
急性胆嚢炎	X			
胆嚢膿瘍	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO MTX	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
CORONARY ARTERY DISEASE: CHRONIC HEART FAILURE	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
OBESITY	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DYSLIPIDEMIA	20[redacted]
GALLSTONE DISEASE	20[redacted]
MENOPAUSE	20[redacted]
GENITOURINARY: RESECTION OF THE LEFT OVARY FOR CYSTS	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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 331	331
MTX TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 332	[redacted]20[redacted] / 332	1

Other Medications - Medications 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
BISOPROLOL	5 MG	OTHER (AS NEEDED)	Y: 20[redacted]	ONGOING
MOXONIDINE	0.2 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
CAPTOPRIL	25 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DICLOFENAC	100 MG	OTHER (AS NEEDED)	-114	ONGOING
MAGNYL	75 MG	QD	-53	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	8 MG	OTHER (DAILY)	-114	ONGOING
CEFOTAXIME			191	221
CIPROFLOXACIN			191	221
DIPHENHYDRAMINE			191	221
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	2	ONGOING
METAMIZOLE			191	221
METOCLOPRAMIDE			191	221
METRONIDAZOLE			191	221
PROCAINE			191	221

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

Event Description	OCUTE CALCULOUS CHOLECYSTITIS,ABSCESS OF THE GALLBLADDER
Preferred term	急性胆嚢炎; 胆嚢膿瘍
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 208
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	220
Duration of AE	13 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	VIOLATION OF THE DIET
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，メトトレキサート群にランダム化された。スクリーニング時の BMI は 46.1（肥満），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，脂質異常症，慢性心不全及び胆石症であった。ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は急性胆嚢炎及び胆嚢膿瘍を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 208 日目，被験者は腹痛，悪心及び嘔吐を発現し，入院が必要となった。投与 211 日目，胆嚢の超音波検査の結果，胆嚢は 99.5 × 40.2 mm で壁は 3.2 mm，内部に 36 mm 大の断片的に高エコーな結石の充満が認められた。臨床検査結果は，ヘモグロビン 126 g/L，白血球数 9.1×10^9/L，アラニンアミノトランスフェラーゼ 53.8 U/L，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 19 U/L，及びビリルビン 17.8 umol/L（基準範囲は報告なし）であった。診断結果は，胆嚢膿瘍を伴う急性胆嚢炎であった。投与 213 日目，被験者は腹腔鏡下胆嚢摘出術を受けた。治療薬として，cefatoxime，メトクロプラミド，metamizole，ジフェンヒドラミン，メトロニダゾール，シプロフロキサシン及び glucose-procaine mixture が投与された。急性胆嚢炎及び胆嚢膿瘍のため，治験薬の投与は中断された。投与 220 日目，被験者は退院し，急性胆嚢炎及び胆嚢膿瘍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，急性胆嚢炎及び胆嚢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，胆石症の病歴（20[redacted] 年～），並びに肥満，高脂血症，性別（女性）及び年齢（40 歳超）を含む典型的な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
皮膚潰瘍	X			

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

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ESSENTIAL TREMOR	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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 335	335
ABT-494 30 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 336		

Other Medications - Medications 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

DICLOFENAC	50 MG	BID	-171	ONGOING
PERINDOPRIL	5 MG	QD	-140	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	1	584

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	TROPHIC ULCER INTERDIGITAL INTERVAL
Preferred term	皮膚潰瘍
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 256
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	MECHANICAL TRAUMA AS A RESULT OF WEARING UNCOMFORTABLE SHOES
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。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び高血圧であった。被験者は皮膚潰瘍を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 256 日目，被験者は皮膚潰瘍（右足の指間部の栄養障害性潰瘍）を発現した。投与 304 日目，被験者は入院し，投与 308 日目に右足の近位指節間関節 2 ヵ所の外科的切除を受けた。手術の忍容性は良好で，合併症は認められなかった。治療薬として，amoxicillin with clavulanate 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 310 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，皮膚潰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，年齢及び高血圧を含む血管障害のリスク因子を挙げた。追加のリスク因子として，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
頚動脈硬化症	X			
骨壊死	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD TO ABT-494 15 MG QD	6[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: ANKLES	[redacted]20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: FEET	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
HYPERCHOLESTEROLEMIA	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (ONGOING, P47Y 0.75 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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 336	336
ABT-494 15 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 337		

Other Medications - Medications 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]	496
LOSARTAN	50 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
NIMESULIDE	100 MG	BID	-71	512
OMEPRAZOLE	20 MG	BID	-71	521
FOLIC ACID	7 MG	EVERY WEEK	2	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ASEPTIC NECROSIS OF RIGHT FEMORAL CAPUT
Preferred term	骨壊死
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 141
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	521
Duration of AE	381 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	RHEUMATOID ARTHRITIS
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	CAROTID ATHEROSCLEROSIS
Preferred term	頚動脈硬化症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 286
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	304
Duration of AE	19 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	ATHEROSCLEROSIS

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。喫煙者（0.75 箱／日を 47 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～），高血圧及び変形性関節症であった。被験者は頚動脈硬化症及び骨壊死を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 141 日目，被験者は右大腿骨頭に無菌性骨壊死を発現した。投与 497 日目，右股関節置換術のため入院した。入院後の経過は順調で，手術の結果は良好であった。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 521 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。詳細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，骨壊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，現在の喫煙習慣及びアルコール摂取を含むリスク因子を挙げた。

Clinical Course of Event 2:

投与 286 日目，被験者は超音波画像から偶発的に頚動脈アテローム性動脈硬化症と診断された。被験者は慢性脳虚血を併発していた。投与 295 日目，被験者は治療のため入院した。被験者は無症状であった。頭蓋外動脈の血管造影検査の結果，右総頚動脈の狭窄が 47%，左内頚動脈の狭窄が 75%，左外頚動脈の狭窄が 80%，及び椎骨動脈の狭窄が 65%～75%であった。被験者は左内頚動脈にステント留置術を受け，合併症は認められなかった。治療薬として，acetylsalicylic acid，クロピドグレル，アトルバスタチン及びヘパリンが投与された。関連する併用薬は，nimesulide，インダパミド及びロサルタンであった。本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 304 日目，本事象は消失したと判断され，被験者は退院した。

治験責任医師及び治験依頼者は，頚動脈硬化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（6[redacted] 歳）及び高血圧を含むアテローム性動脈硬化症の既知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
交感神経性後頚部症候群	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO MTX	7[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ASTHMA: ASTHMA BRONCHIALE	[redacted]19[redacted]
ASTHMA: RHINITIS ALERGICA	[redacted]19[redacted]
DIABETES MELLITUS	20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: ASTIGMATISMUS, RETINOPATIA	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: MYOPIA HYPERMETROPIA	19[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
KIDNEY DISORDER: LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS	[redacted]20[redacted]
OSTEOARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CALCAR CALCANEI	[redacted]20[redacted]
CEFALEA	[redacted]20[redacted]
CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY	[redacted]20[redacted]
COCARTHROSIS	[redacted]20[redacted]
ECZEMA CRURIS	[redacted]20[redacted]
HYPERCHOLESTEROLEMIA	20[redacted]
IMPAIRED GLUCOSE TOLERANCE	[redacted]20[redacted]
ISCHEMIC HEART DISEASE	[redacted]20[redacted]
LUMBALGIE	[redacted]20[redacted]
MILD ANGIOPATHY	[redacted]20[redacted]
MILD NEUROPATHY	[redacted]20[redacted]
NODI HAEMOR	[redacted]20[redacted]
OSTEOCHONDROSISI	[redacted]20[redacted]
VERTIGO	20[redacted]

GASTROINTESTINAL: POLYP COLI SIGMOID	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: FRACTURA RIB 6, 7	[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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 343	343
MTX TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 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
CHONDROITIN	400 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVOCETIRIZINE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
NAFTIDROFURYL	100 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BETAHISTINE	100 MG	BID	Y: 20[redacted]	212
THIOCTIC ACID	600 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
TAMSULOSIN	0.4 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
RAMIPRIL	2.5 MG	QD	-139	ONGOING
ATORVASTATIN	10 MG	QD	44	ONGOING
BETAHISTINE	16 MG	TID	212	ONGOING
BREO ELLIPTA	92/22 UG	QD	34	ONGOING
FOLIC ACID	20 MG	EVERY WEEK	-1	ONGOING
NAPROXEN	550 MG	BID	-42	ONGOING
PANTOPRAZOLE	10 MG	QD	-13	ONGOING
PREDNISONE	10 MG	QD	-29	ONGOING
URAPIDIL	30 MG	QD	44	ONGOING
VINPOCETINE	10 MG	BID	212	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	CERVIKOKRANIAL SYNDROME
Preferred term	交感神経性後頚部症候群
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 212
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	217
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	REASON FOR HOSPITALIZATION IS VERTIGO, NYSTAGMUS. PATIENT HAD SEVERE DIZZINESS WITH HEAD SPIN .
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）の白人男性であり，メトトレキサート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，近視，遠視，乱視，網膜症，高血圧，回転性めまい，頭痛，軽度ニューロパチー，高コレステロール血症，虚血性心疾患，距踵骨，変形性股関節症，腰痛，骨端症，第 6 及び第 7 肋骨骨折，並びに変形性関節症であった。ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は交感神経性後頚部症候群を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 212 日目，被験者は高度の浮動性めまい及び回転性めまいのため入院した。被験者は先行して 2 度の高血圧の悪化（いずれも消失）を発現していた。身体検査では，見当識が保たれていて意識があり，悪心又は言語障害は認められず，下肢及び上肢は対称で，介助なく歩行可能であった。血圧は 140/70 mmHg であり，心拍数は 64 拍/分であった。臥位で，右眼に顕著なグレード 1 の眼振が認められた。座位では，高度の浮動性めまい及び回転性めまいに加え，眼振がグレード 3 に悪化した。脊椎及び胸部の X 線検査の結果，C5 の脊椎後方すべり症（グレード 1），頚椎症（グレード 1～3），及び C5～C7 間の椎間軟骨症が認められた。脳のコンピュータ断層撮影検査の結果，大脳基底核の両側にラクナ病変及び脳のびまん性萎縮が認められた。頚動脈及び椎骨脳底動脈循環の超音波検査の結果は正常であった。治療薬として，vinpocetine が投与された。併用薬は，ベタヒスチン，チオクト酸，ramipril 及びウラピジルであった。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 217 日目，被験者の状態は安定し，退院した。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，交感神経性後頚部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，既存の回転性めまい及び頭痛を有している被験者の長期にわたる変形性関節症を挙げた。その他の血管系リスク因子として，高血圧，糖尿病，高コレステロール血症及び虚血性心疾患を挙げた。

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
子宮癌	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD TO ABT-494 30 MG QD	4[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: MILD NORMOCYTES ANEMIA	[redacted]20[redacted]
DIABETES MELLITUS: IMPAIRED FASTING GLYCEMIA	[redacted]20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA	20[redacted]
HYPERTENSION: ARTERIAL HYPERTENSION	19[redacted]
OBESITY	
PERIPHERAL VASCULAR DISEASE-VENOUS: VARIXY OF LOWER EXTREMITES	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
GENITOURINARY: POLYPECTOMY OF UTERUS	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT CARPAL TUNEL SURGERY	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: CHOLECYSTECTOMY	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, 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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 251	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
CAPIVEN	1 TBL	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
SULODEXIDE	1 TBL	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
IRON	100 MG	OTHER (EVERY SECOND DAY)	Y: 20[redacted]	ONGOING
NITRENDIPINE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ATORVASTATIN	80 MG	QD	21	ONGOING
CO-DIOVAN	320/25 MG	QD	-39	ONGOING
FOLIC ACID	20 MG	EVERY WEEK	1	ONGOING
NEBIVOLOL	5 MG	QD	-39	ONGOING
RILMENIDINE	1 MG	BID	-183	ONGOING

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

Event Description	ADENOCARCINOMA CORPORIS UTERI, G2
Preferred term	子宮癌
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 231
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	273 (22 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	43 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, 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。スクリーニング時の BMI は 43.8（肥満），元喫煙者（0.5 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～），高血圧，高脂血症，末梢血管疾患（静脈），貧血，糖尿病及び子宮ポリープ切除であった。被験者は子宮癌を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 231 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は，月経の出血が 3 週間に長引いたため，拡張及び掻爬術を受ける予定で入院した。処置後，出血は止まった。組織学的検査の結果，子宮類内膜腺癌タイプが認められた。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 251 日目）。投与 273 日目（最終投与後 22 日目），被験者は両側卵管卵巣摘除術と共に腹式子宮摘出術を受けた。組織学的検査の結果，子宮体部腺癌（G2）が確認され，表面又は血管への浸潤の徴候は認められなかった。本事象のため投与された治療薬の報告はなかった。投与 273 日目（最終投与後 22 日目），本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，子宮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，年齢，糖尿病及び病的肥満（スクリーニング時の BMI が 43.8）などの典型的なリスク因子を挙げた。更に，ヤヌスキナーゼ阻害と子宮内膜癌のリスク上昇の関連は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 Drug	Death	Event of Interest
子宮頚部癌第 0 期				X
肺扁平上皮癌	X	X		X

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

Medical History*	Onset Date
CEREBRAL VASCULAR ACCIDENT: VASCULAR DISORDERS	[redacted]20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
HALLUX	[redacted]20[redacted]
OSTEOPENIA	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: CONIZATION UTERINE CERVIX, CARCINOMA IN SITU ENDOCERVICAL UTERINE.FOLLOWING BY GYNECOLOGIST.	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (UNKNOWN)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (ONGOING, P12Y 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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 336	336
ABT-494 30 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 337		

Other Medications - Medications 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	Y: 20[redacted]	ONGOING
CLOPIDOGREL	75 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MODURETIC	50 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
NAFTIDROFURYL	100 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALTRATE PLUS	600 MG	QD	505	ONGOING
DIPROSPAN	1ML ML	OTHER (ONCE UNIT)	505	505

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	CARCINOMA IN SITU ENDOCERVIX UTERI
Preferred term	子宮頚部癌第 0 期
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 283
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 #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	DG SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE LUNGS.
Preferred term	肺扁平上皮癌
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 505
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	DG SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE LUNGS.
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，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 12 年間）及び飲酒者（2 杯未満／日）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），高血圧，脳血管発作，子宮頚部上皮内癌円錐切除（20[redacted] 年）であり，肺癌の家族歴（姉妹が肺癌のため死亡）があった。被験者は，子宮頚部癌第 0 期及び肺扁平上皮癌を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 283 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は子宮頚部癌第 0 期を発現した。治療的介入及び治療薬の報告はなかった。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。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，子宮頚部癌第 0 期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 505 日目，被験者は肺扁平上皮癌を発現した。被験者は先行して胸痛及び腹痛（いずれも消失）を発現しており，気管支炎を併発していた。また，子宮頚部上皮内癌は未消失であった。投与 543 日目，胸痛及び脊椎痛，持続性咳嗽，息切れ，疲労，発熱並びに食欲消失の症状が認められ，入院した。投与 544 日目，気管支内超音波検査，X 線検査及び胸部画像検査で右肺に空洞性の針状形成像が認められた。また，肩甲骨，上腕骨，第 6 胸椎及び肋骨に転移性病変が認められ，右側の胸部及び股関節部に肺門及び縦隔リンパ節腫脹を伴う肺扁平上皮癌が認め

られた。気管支鏡検査及び喀痰細胞診の結果は非小細胞肺癌，組織学的検査の結果は肺扁平上皮癌であった。治療薬として，フェンタニル，metamizole，アセチルシステイン，diphrophos 及びトラマドールが投与された。投与 549 日目，被験者は退院した。退院時の診断は，肋骨，第 6 胸椎，左肩及び骨への転移を伴う切除不能な肺扁平上皮癌であった。投与 554 日目，放射線治療及び化学療法（詳細不明）の実施のため再入院した。投与 579 日目，病態は末期状態であり，被験者は終末期にあると考えられたため治療を中止した。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 567 日目）。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，肺扁平上皮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，喫煙歴（0.5 箱／日を 12 年間），高齢及び肺癌の家族歴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
滑液包炎	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO MTX	5[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
COGNITIVE OR PSYCHIATRIC DISORDER: ANXIETY DISORDER	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHRONIC SWELLING OF BOTH LEFT AND RIGHT BURSAE OLECRANI	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (UNKNOWN)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P30Y 1 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)
MTX TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 336	336
MTX TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 337		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
VENLAFAXINE	150 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
AMLODIPINE	5 MG	BID	267	ONGOING

FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	1	ONGOING
LOSARTAN	50 MG	QD	197	ONGOING
SULFASALAZINE	1000 MG	BID	192	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	CHRONIC BURSITIS OF THE LEFT OLECRANON
Preferred term	滑液包炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 400
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	458
Duration of AE	59 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	ELECTIVE SURGERY OF A CHRONIC 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，5[redacted] 歳（登録時）の白人男性であり，メトトレキサート群にランダム化された。喫煙者（1 箱／日を 30 年間）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び左右両肘頭部滑液包の慢性腫脹であった。被験者は滑液包炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 400 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は左肘頭部の慢性滑液包炎により，左肘頭部滑液包の待機的外科切除のため入院した。翌日，全身麻酔下で手術が行われ，成功した。本事象のため投与された治療薬の報告はなかった。本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 404 日目，被験者は退院した。投与 458 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，滑液包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，既存の左肘頭部滑液包の慢性腫脹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
腎盂腎炎	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO MTX	5[redacted]	MALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
DEPRESSION: DEPRESSED MOOD	20[redacted]
DIABETES MELLITUS: DIABETES MELLITUS TYPE 2	20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: MYOPIA	19[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: HYPERCHOLESTEROLEMIA	20[redacted]
HYPERTENSION	19[redacted]
MYOCARDIAL INFARCTION	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
HIATUS HERNIA	20[redacted]
ISCHAEMIC HEART DISEASE	20[redacted]
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	[redacted]20[redacted]
CARDIOVASCULAR: CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P19Y 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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 1	[redacted] / 337	337
MTX TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 338	[redacted] / 505	168

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
GLICLAZIDE	30 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
INDOMETACIN	15 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PAINSTOP	2 CAPSULES	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SIMVASTATIN	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BISOPROLOL	5 MG	QD	21	ONGOING
DIOVAN AMLO	1 TAB	QD	28	ONGOING
INSULIN HUMAN	10 IU	QD	16	ONGOING
METFORMIN	1000 MG	QD	118	ONGOING
AUGMENTIN	1.2 G	TID	328	335
HUMAN MIXTARD	10 IU	QD	246	ONGOING

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

Event Description	PYELONEPHRITIS
Preferred term	腎盂腎炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 328
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	428
Duration of AE	101 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	E.COLI 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，5[redacted] 歳（登録時）のアジア人男性であり，メトトレキサート群にランダム化された。喫煙者（1 箱／日を 19 年間）及び非飲酒者であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び 2 型糖尿病であった。被験者は腎盂腎炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 328 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は失神し，続いて悪心及び嘔吐を発現した。同日，被験者は腎盂腎炎のため入院した。尿培養検査の結果，大腸菌陽性であった。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，オーグメンチン配合錠，レボフロキサシン及び nitrofurantoin が投与された。本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 335 日目，被験者は退院した。投与 428 日目，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 × 10^3/uL	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3/uL	White Blood Cells Reference Range: 3.80 - 10.70 × 10^3/uL
Day 1	3.74	5.07	10.16
Day 279	3.19	8.77	13.29
Day 323	Not Reported	16.47	20
Day 338	2.38	6.59	9.8
Day 352	Not Reported	7.56	10.33
Day 414	1.86	12.34	15.14
Day 505	2.24	9.20	12.61

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
口腔カンジダ症				X
パラインフルエンザウイルス感染	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD TO ABT-494 15 MG QD	4[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ASTHMA	19[redacted]
DEPRESSION	[redacted]20[redacted]
DIABETES MELLITUS: DIABETES	[redacted]20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: HYPERCHOLESTEROLEMIA	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ALLERGIC TO PENICILLIN	20[redacted]
ASPIRIN ALLERGY	19[redacted]
METABOLIC SYNDROME	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: MYMOMECTOMY	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: PARTIAL HYSTERECTOMY	[redacted]20[redacted]
WHOLE BODY: ARTHROSCOPY R SHOULDER	[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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 341	341
ABT-494 15 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 342		

Other Medications - Medications 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	1 PUFF	PRN	Y: 19[redacted]	ONGOING
SERETIDE	50/250 MICROGRAM	PRN	Y: 19[redacted]	ONGOING
DIOVAN AMLO	10/160 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FLUOXETINE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	QD	1	ONGOING
SIMVASTATIN	10 MG	QD	34	ONGOING
ZINERYT	1 APPLICATION	QD	91	ONGOING
ACETYLCYSTEINE	1 TAB	TID	408	415
AZITHROMYCIN	500 MG	QD	408	413
BREVA	1 NEB	QID	407	408
BREVA	2 NEBS	QID	408	414
BROMHEXINE	10 ML	TID	408	413
BUDESONIDE	1 NEB	QID	407	408
BUDESONIDE	2 NEBS	QID	408	414
ENOXAPARIN	4 MG	QD	409	410
ENOXAPARIN	4 MG	QD	412	415
ERYTHROMYCIN	1 G	QID	408	408
ESOMEPRAZOLE	40 MG	BID	407	415
FEXOFENADINE	120 MG	BID	408	415
FLUCONAZOLE	200 MG	OTHER (STAT)	412	412
FLURBIPROFEN	1 PATCH	QD	412	412
HYDROCORTISONE	200 MG	OTHER (STAT)	407	407
HYDROCORTISONE	100 MG	QID	408	411
INSULIN GLULISINE	UNITS	PRN	408	415
LACTOBACILLUS REUTERI	1 TAB	QD	408	415
LORAZEPAM	2 MG	OTHER (STAT)	407	407

LORAZEPAM	1 MG	OTHER (PRN)	408	408
METFORMIN	1000 MG	QD	348	510
MOXIFLOXACIN	400 MG	QD	408	413
NYSTATIN	1 ML	TID	412	415
ONDANSETRON	8 MG	OTHER (STAT)	407	407
ONDANSETRON	4 MG	PRN	408	410
OSELTAMIVIR	75 MG	BID	408	412
OXYMETAZOLINE	2 SPRAYS	TID	408	415
PARACETAMOL	1 G	QID	407	415
PREDNISONE	30 MG	QD	411	412
TRAMADOL	100 MG	PRN	407	413
ZOPICLONE	7.5 MG	QD	342	ONGOING

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

Event Description	BRONCHITIS - PARAINFLUENZA VIRUS 3
Preferred term	気管支炎; パラインフルエンザウイルス感染
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 404
Age at AE Onset	4[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

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	ORAL CANDIDIASIS
Preferred term	口腔カンジダ症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 412
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	415
Duration of AE	4 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～），喘息，糖尿病，代謝症候群及び子宮摘出であった。被験者は気管支炎，口腔カンジダ症及びパラインフルエンザウイルス感染を発現した。

Clinical Course of Events 1, 2 and 3:

投与 404 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は咳の症状を発現した。投与 407 日目，被験者は救急治療室を受診し，気管支炎と診断された。喀痰の顕微鏡検査，培養検査及び感受性検査（以下「MC&S」）の結果，ヒトパラインフルエンザウイルス 3 型が陽性であり，尿の MC&S 検査では大腸菌が陽性であった。心電図検査の結果は正常であった。胸部 X 線検査の結果，胸膜及び肺に活動性の疾患は認められなかった。被験者は，病床の都合により，投与 408 日目のみ入院した。心電図検査（再検査）の結果は正常であり，胸部コンピュータ断層撮影検査の結果，呼気と共にわずかな空気捕らえ込み現象が両側性に認められたが，急性の胸郭内異常の徴候はなく，関節リウマチによる肺疾患又は治療に関連した過敏性反応／薬物反応を示唆する所見も認められなかった。喀痰のチール・ネルゼン染色試験は陰性であった。治療薬として，アセチルシステイン，アジスロマイシン，ブデソニド，エリスロマイシン，フェキソフェナジン，ヒドロコルチゾン，lactobacillus reuteri，モキシフロキサシン，オセルタミビル，オキシメタゾリン，paracetamol，ブロムヘキシン，prednisone 及び albuterol/ipratropium が投与された。投与 412 日目，被験者は口腔カンジダ症を発現し，膣カンジダ症も併発した。口腔カンジダ症に対する治療薬として，ナイスタチン及びフルコナゾールが投与された。口腔カンジダ症，気管支炎及びパラインフルエンザウイルス感染のため，治験薬の投与は中断された。投与 414 日目，喀痰のポリメラーゼ連鎖反応（以下「PCR」）法を用いたニューモシスチス・イロベチイの検査，PCR 法を用いた geneXpert による結核菌の検査及び再度のチール・ネルゼン染色試験の結果は，いずれも陰性であった。投与 415 日目，被験者は退院し，口腔カンジダ症，気管支炎及びパラインフルエンザウイルス感染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，気管支炎及びパラインフルエンザウイルス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，口腔カンジダ症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	White Blood Cells Reference Range: 3.80 - 10.70 × 10^3/uL
Day 1	1.89	5.86	8.33
Day 342	1.94	2.87	5.12
Day 408	Not Reported	Not Reported	11.7 (Local Lab Reference Range: 4.0 - 11.0 × 10^9/L)
Day 426	1.89	5.91	8.29

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			
うつ病	X			
脂肪肝				X
肺炎	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD TO ABT-494 30 MG QD	4[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: IRON DEFICIENCY ANAEMIA	[redacted]20[redacted]
ASTHMA	[redacted]20[redacted]
DIABETES MELLITUS: TYPE 2 DIABETES	20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ALLERGIC RHINITIS	20[redacted]
CHRONIC SINUSITIS	[redacted]20[redacted]
HELICOBACTER PYLORI GASTRITIS	[redacted]20[redacted]
HYPERCHOLESTEROLAEMIA	20[redacted]
LOW VIT D LEVELS	[redacted]20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: SINOPLASTY	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: BILATERAL TUBULE LIGATION	20[redacted]
GENITOURINARY: UTERINE POLYPECTOMY	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: LUMPECTOMY LEFT BREAST FOR BENIGN LUMP	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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 336	336
ABT-494 30 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 337		

Other Medications - Medications 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
METFORMIN	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
FLUTICASONE	1 MDI	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
SERETIDE	1 PUFF	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
FISH OIL	1 CAPSULE	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MULTIVITAMIN	1 CAPSULE	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MACROCYSTIS PYRIFERA	1 TABLET	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
YEAST	1 TABLET	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ALPRAZOLAM	0.5 MG	QD	68	70
AMINOPHYLLINE	125 MG	TID	68	69
AMITRIPTYLINE	10 MG	QD	169	ONGOING
AUGMENTIN	250 MG	BID	62	66
BROMHEXINE	10 ML	QD	68	71
CETIRIZINE	10 MG	QD	73	ONGOING
ENOXAPARIN	40 MG	QD	68	72
ERGOCALCIFEROL	50000 UNIT	OTHER (TWICE WEEKLY)	-40	56
ERGOCALCIFEROL	50000 UNITS	EVERY WEEK	57	ONGOING
ERTAPENEM	1 G	QD	68	72
ESOMEPRAZOLE	40 MG	QD	68	69
FLUCONAZOLE	200 MG	QD	68	71
FOLIC ACID	5 MG	QD	1	ONGOING
FUROSEMIDE	20 MG	TID	68	69
IPRATROPIUM	0.5 MG	TID	68	71
IRON IN OTHER COMBINATIONS	1 TABLET	BID	-40	ONGOING

LACTOBACILLUS REUTERI	1 TABLET	BID	68	72
LEVOTHYROXINE	0.1 MG	QD	-118	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	40 MG	TID	68	69
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	-21	ONGOING
PARACETAMOL	1 G	QID	68	70
SINUPRET	1 TABLET	TID	62	66
AUGMENTIN SR	1000 MG	BID	453	457
CLONAZEPAM	0.5 MG	BID	245	ONGOING
COLLAGEN	30 G	QD	477	484
FLUTICASONE	2 PUFFS	PRN	245	414
LACTOBACILLUS REUTERI	1 CHEWABLE TABLET	QD	453	457
LOPRAZOLAM	2 MG	OTHER (NOCTE)	245	476
LORAZEPAM	2-4 MG	PRN	245	476
LOSARTAN	100 MG	QD	393	ONGOING
MOVICOL	1 SACHET	BID	453	478
MOVICOL	1 SACHET	PRN	478	522
PHOLTEX	10 ML	OTHER (NOCTE)	453	457
QUETIAPINE	25 MG	OTHER (NOCTE)	477	ONGOING
TRAZODONE	50 MG	OTHER (NOCTE)	395	476
TRAZODONE	100 MG	OTHER (NOCTE)	477	ONGOING
VORTIOXETINE	5 MG	QD	245	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	EXACERBATION OF ASTHMA
Preferred term	喘息
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 68
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	73
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	PNEUMONIA
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	LEFT LOWER LOBE PNEUMONIA
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 68
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	73
Duration of AE	6 DAYS
Severity	LIFE THREATENING
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	IMMUNE SUPRESSION
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #3: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	DEPRESSION
Preferred term	うつ病
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 245
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	622
Duration of AE	378 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	SOCIAL PROBLEMS
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #4: EVENT OF INTEREST*

Event Description	HEPATIC STEATOSIS
Preferred term	脂肪肝
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 487
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

* 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。非喫煙者であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），喘息，アレルギー性鼻炎及び慢性副鼻腔炎であった。被験者は喘息，肺炎，うつ病及び脂肪肝を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 68 日目，被験者は発熱，咳嗽及び胸部絞扼感の増強を呈する左肺下葉の肺炎及び喘息増悪のため入院した。先行して上気道感染（消失）を発現していた。喀痰培養検査でパラインフルエンザ菌陽性，鼻咽頭スワブ検査でヒトメタニューモウイルス陽性であり，メチシリン耐性黄色ブドウ球菌培養検査は陰性であった。治療薬として ertapenem，アセチルシステイン，フロセミド，メチルプレドニゾロン，ブロムヘキシン，イプラトロピウム，ヒドロコルチゾン，albuterol/ipratropium 及び paracetamol が投与された。肺炎のため治験薬の投与は中断された。投与 73 日目，喘息及び肺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，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。

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，肺炎を挙げた。

Clinical Course of Event 3:

投与 245 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は職場でうまく対処できないことに対する不安及び結婚生活の問題による不安の症状を呈するうつ病のため，入院した。治療薬として vortioxetine，クロナゼパム，ロラゼパム及び loprazolam 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 263 日目，被験者は退院し自宅に戻った。投与 622 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，うつ病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，仕事及び結婚生活の問題に関連している可能性が高いことを挙げた。

Clinical Course of Event 4:

投与 487 日目，被験者は腹部超音波検査にて脂肪肝が認められたが，症状はなかった。投与 564 日目，核磁気共鳴画像法検査で良性の多発性肝病変が認められた。治療薬は報告されなかった。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。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，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	Total Bilirubin Reference Range: 3 - 21 umol/L	International Normalized Ratio Reference: Range: 0.8 - 1.2
Day 1	15	16	0.2	Not Reported
Day 414	24	33	0.4	Not Reported
Day 505	24	36	0.4	Not Reported
Day 589	23	35	0.5	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
鼠径ヘルニア	X			
上気道感染	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD TO ABT-494 30 MG QD	7[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA	[redacted]19[redacted]
DIABETES MELLITUS	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: CATARACT LEFT EYE SURGERY	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: RIGHT EYE CATARACT SURGERY	[redacted]20[redacted]
HEARING DISORDER: BENIGN POSITIONAL VERTIGO	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: RIGHT HIP	[redacted]20[redacted]
PEPTIC ULCER DISEASE: DUODENAL ULCER	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
SYNCOPE	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ACUTE BRONCHITIS	[redacted]20[redacted]
ANXIETY	[redacted]20[redacted]
BENIGN POLIPS ON COLON	20[redacted]
BILATERAL INGUINAL HERNIA	[redacted]20[redacted]
CHRONIC RHINITIS	[redacted]20[redacted]
DERMATITIS	[redacted]20[redacted]
DIVERTICULUM	20[redacted]
DYSPNEA	[redacted]20[redacted]
HEMORRHOIDS	[redacted]20[redacted]
PLANTAR FASCIITIS	[redacted]20[redacted]
RIGHT HALLUX VALGUS	[redacted]20[redacted]
SEBACEOUS CYST ON BACK	[redacted]20[redacted]

THORACIC PAIN	[redacted]20[redacted]
UPPER TRACT RESPIRATORY INFECTION	[redacted]20[redacted]
URINARY TRACT INFECTION	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: DUPUYTREN DISEASE LEFT HAND	[redacted]19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: DUPUYTREN DISEASE RIGHT HAND	[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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 336	336
ABT-494 30 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 337		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
TAMSULOSIN	0.4 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SODIUM CHLORIDE	1 GTT	OTHER (EVERY 8 HOURS)	Y: 20[redacted]	196
VELMETIA	1 TABLET	BID	Y: 20[redacted]	196
LANSOPRAZOLE	15 MG	QD	Y: 20[redacted]	196
SERENOA REPENS	160 MG	BID	Y: 20[redacted]	211
LORAZEPAM	1.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DESLORATADINE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	211
TORASEMIDE	5.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	196
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	2	ONGOING
LEKOVIT CA	1 TABLET	QD	-185	196
PREDNISONE	2.5 MG	QD	-95	183
CEFAZOLIN	2.0 G	OTHER (ONCE)	197	197
DESLORATADINE	5 MG	QD	218	458
DEXKETOPROFEN	50 MG	TID	197	198

DEXKETOPROFEN	25 MG	TID	198	263
ENOXAPARIN	40 MG	QD	196	208
FUROSEMIDE	10 MG	QD	196	198
LANSOPRAZOLE	15 MG	QD	218	458
LEKOVIT CA	1 TABLET	QD	198	211
LEKOVIT CA	1 TABLET	QD	218	ONGOING
METOCLOPRAMIDE	10 MG	OTHER (ONCE)	192	192
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	198	211
PARACETAMOL	1 G	TID	197	198
PARACETAMOL	1 G	TID	198	263
PARACETAMOL	1 G	OTHER (ONCE)	211	211
SERENOA REPENS	160 MG	BID	218	ONGOING
SODIUM CHLORIDE	1 GTT	OTHER (EVERY 8 HOURS)	198	211
SODIUM CHLORIDE	1 GTT	OTHER (EVERY 8 HOURS)	218	458
TORASEMIDE	5 MG	QD	198	211
TORASEMIDE	5 MG	QD	218	458
VELMETIA	1 TABLET	BID	198	212
VELMETIA	1 TABLET	BID	218	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	WORSENING OF BILATERAL INGUINAL HERNIA
Preferred term	鼠径ヘルニア
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 67
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	198
Duration of AE	132 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	PRIMARY CONDITION
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	UPPER TRACT RESPIRATORY INFECTION
Preferred term	上気道感染
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 211
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	218
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	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #3: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	UPPER TRACT RESPIRATORY INFECTION
Preferred term	上気道感染
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 438
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	464
Duration of AE	27 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，7[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。BMI は 28.0（過体重と判断された）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），急性気管支炎，慢性鼻炎，糖尿病，呼吸困難，胸郭痛，上気道感染及び両側鼠径ヘルニアであった。被験者は鼠径ヘルニア及び上気道感染（2 回）を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 67 日目，被験者は両側鼠径部の疼痛増強を発現した。投与 196 日目，両側鼠径ヘルニアの悪化のため入院し，両側のヘルニア根治手術が行われた。治療薬として，セファゾリン，エノキサパリン，dexketoprofen 及び paracetamol が投与された。本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 198 日目，鼠径ヘルニアは消失したと判断され，被験者は退院した。

治験責任医師及び治験依頼者は，鼠径ヘルニア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，既存の両側鼠径ヘルニアに関連している可能性が高く，その他のリスク因子として，被験者の年齢及び過体重を挙げた。

Clinical Course of Event 2:

投与 211 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は上気道感染（1 回目）を発現し，入院した。被験者は先行して上気道感染及び未消失の急性気管支炎を発現していた。高熱（38.8℃），湿性咳嗽及び気管支痙攣の症状が認められた。胸部 X 線検査の結果は正常であった。聴診で低音性連続性ラ音と喘鳴が認められた。喀痰の培養検査及び鼻咽頭スワブ検査の結果は陰性であった。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，セフトリアキソン，amoxicillin/clavulanic acid，paracetamol 及びレボフロキサシンが投与された。本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 218 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，上気道感染（1 回目）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，上気道感染（1 回目）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，上気道感染は一般的によくみられる事象であり，その他のリスク因子として，上気道感染の既往歴（20[redacted] 年），並びに既存の呼吸困難，慢性鼻炎及び糖尿病を挙げた。

Clinical Course of Event 3:

投与 438 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は，上気道感染（2 回目）を発現し，投与 459 日目に入院した。被験者は先行して上気道感染（2 回）及び急性気管支炎（いずれも消失）を発現していた。投与 438 日目，初回症状として呼吸困難，湿性咳嗽及び発熱がみられた。入院時には，低音性連続性ラ音と喘鳴が認められた。血液培養検査の結果，感染症は認められなかった。胸部 X 線検査では肺浸潤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，paracetamol，デキストロメトルファン，アジスロマイシン，カルボシステイン，オーグメンチン配合錠，メチルプレドニゾロン，Nebu Iprasal，アセチルシステイン及びサルブタモールが投与された。本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 464 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，上気道感染（2 回目）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，追加のリスク因子として被験者の年齢を挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocytes Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^3/uL	Neutrophils Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3/uL
Day 1	1.28	6.52
Day 183	1.58	4.32
Day 193	0.69	6.22
Day 211	0.5 (Reference Range: 1.0 - 5.5 × 10^3/uL)	Not Reported
Day 225	1.36	6.20
Day 464	1.4 (Reference Range: 1.0 - 5.5 × 10^3/uL)	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
歯肉退縮	X			
過長過多不規則月経	X			
歯膿瘍	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO MTX	3[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
OBESITY	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
OTHER BODY SYSTEM: MYOMEKTOMI	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P10Y 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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 338	338
MTX TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 339		

Other Medications - Medications 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	3	ONGOING
MEFENAMIC ACID	50 MG	PRN	-240	ONGOING
ULTRACET	325+37,5 MG	PRN	24	ONGOING
AUGMENTIN	625 MG	BID	353	358
HYDROXYCHLOROQUINE	200 MG	QD	205	ONGOING
LANSOPRAZOLE	30 MG	QD	224	ONGOING
ORLISTAT	120 MG	TID	250	ONGOING
ORNIDAZOLE	500 MG	BID	353	358

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

Event Description	DENTAL ABSCESS
Preferred term	歯膿瘍
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 353
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	414
Duration of AE	62 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	IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	GINGIVAL RECESSION
Preferred term	歯肉退縮
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 388
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	414
Duration of AE	27 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	DENTAL ABSCESS
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

EVENT #3: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	MENOMETRORAGIA
Preferred term	過長過多不規則月経
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 471
Age at AE Onset	3[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	UNKNOWN
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，メトトレキサート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～）及び肥満であった。被験者は，歯肉退縮，過長過多不規則月経及び歯膿瘍を発現した。

Clinical Course of Event 1 and 2:

投与 353 日目，被験者（発現時の年齢 3[redacted] 歳）は歯膿瘍を発現した。被験者は先行して歯膿瘍を発現していた。治療薬として，オーグメンチン配合錠及び ornidazole が投与された。投与 388 日目，被験者は歯肉退縮を発現し，投与 395 日目に歯肉退縮及び歯膿瘍のため入院した。同日，歯肉退縮に対する手術が実施され，被験者の症状は改善し，退院した。関連する併用関節リウマチ治療薬はヒドロキシクロロキンであった。歯肉退縮のため治験薬の投与は中断された。歯膿瘍は間欠的な事象であると判断された。投与 414 日目，歯肉退縮及び歯膿瘍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，歯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，喫煙歴及び既存の関節リウマチを含むリスク因子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，歯肉退縮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，本事象と治験薬の作用機序が一致しないことを挙げた。

Clinical Course of Event 3:

投与 471 日目，被験者（発現時の年齢 3[redacted] 歳）は，不規則かつ過量の出血を呈する過長過多不規則月経を発現した。投与 484 日目，被験者は治療を目的とした掻爬術のため入院し，不規則な子宮内膜組織の増殖がみられた。同日，被験者は合併症もなく，良好な全身状態で退院した。治療薬として Diane が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬はヒドロキシクロロキンであった。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。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，過長過多不規則月経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，追加のリスク因子として，本事象は肥満（スクリーニング時の BMI は 39.8）を有する女性集団でよくみられることを挙げた。

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
帯状疱疹				X
肺炎	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD TO ABT-494 30 MG QD	6[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
NEPHROLITHIASIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION	[redacted]20[redacted]
ATHEROSCLEROSIS OF THE AORTA	[redacted]20[redacted]
CARDIAC INSUFFICIENCY IIA	20[redacted]
CHICKEN POX	19[redacted]
CHRONIC GASTRODUODENITIS IN THE REMISSION	[redacted]20[redacted]
CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN THE REMISSION STAGE	20[redacted]
CORONARY HEART DISEASE	[redacted]20[redacted]
GASTRODUODENAL REFLUX	[redacted]20[redacted]
HEPATITIS B	19[redacted]
HYPERTENSIVE DISEASE III	20[redacted]
MYOCYSTS OF THE FINGERS OF THE FOOT	[redacted]20[redacted]
POLYOSTEARTHRITIS NODULAR FORM	[redacted]20[redacted]
POST-CHOLECYSTECTOMY SYNDROME	[redacted]20[redacted]
POSTINFARCTION CARDIOSCLEROSIS	20[redacted]
SHINGLES	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: CHOLECYSTECTOMY	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P28Y 0.2 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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 334	334
ABT-494 30 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 335		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
MAGNYL	1 TABLET	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CARVEDILOL	12.5 MG	QD	-246	ONGOING
ISOSORBIDE DINITRATE	1 TABLET	QD	-246	ONGOING
FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	2	504
LEKOVIT CA	2 TABLET	QD	-34	ONGOING
MELOXICAM	7.5 MG	QD	-34	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	8 MG	QD	-170	ONGOING
PANTOPRAZOLE	40 MG	QD	-34	ONGOING
RAMIPRIL	1 TABLET	QD	-140	ONGOING

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

Event Description	PNEUMONIA
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 17
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	65
Duration of AE	49 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: EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 300
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	323
Duration of AE	24 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（0.2 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～），慢性閉塞性肺疾患（寛解期），水痘及び帯状疱疹であった。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）の曝露歴があり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は肺炎及び帯状疱疹を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 17 日目，被験者は全身の脱力，高熱（体温の報告はなし）及び嘔吐を訴え，食中毒の疑いで入院した。関連する臨床検査値を下表に示す。数日経過後も被験者の状態は改善しなかったため，追加で診察が行われた。投与 20 日目，胸部 X 線検査で肺炎が認められ，治療薬として，セフェピム，アジスロマイシン，デキサメタゾン，アンブロキソール，レボフロキサシン，sulfocamphocain，thiotriazolin 及びテオフィリンが投与された。抗生物質の投与開始から 3 日後，被験者の状態は改善し，発熱及び脱力はなくなった。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 38 日目，乾性咳嗽及び朝の排痰の持続があったが，被験者は退院した。投与 65 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 300 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は右側の第 10～11 肋骨領域の複数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，アシクロビル，neurobion 及び fucorcin 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 323 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	White Blood Cells Reference Range: 3.80 - 10.70 × 10^3/uL
Day 1	1.08	11.44	13.05
Day 14	1.08	15.28	16.94
Day 17	Not reported	Not reported	10.0 (Reference Range: 4 - 9 × 10^9/L)
Day 30	3.78	18.17	23.60
Day 31	Not reported	Not reported	6.9 (Reference Range: 4 - 9 × 10^9/L)
Day 58	1.95	13.25	15.99
Day 281	2.03	5.33	8.07
Day 335	2.49	4.69	7.57

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
一過性脳虚血発作	X	X		X

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

Medical History*	Onset Date
ANGINA	[redacted]20[redacted]
CEREBRAL VASCULAR ACCIDENT: ISCHEMIC STROKE	[redacted]20[redacted]
CONGESTIVE HEART FAILURE	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: ANGIOPATHY OF RETINAL VESSELS	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: IMMATURE CATARACTS IN BOTH EYES	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: PSEUDOPHAKIA BOTH EYES	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CEREBRAL ATHEROSCLEROSIS	[redacted]20[redacted]
GASTRODUODENITIS	[redacted]20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: RIGHT EYE PHACOEMULSIFICATION WITH IMPLANTATION OF INTRAOCULAR LENS	[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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 141	141

Other Medications - Medications 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
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CITICOLINE	1000 MG	QD	88	96
ESCIN	10 ML	QD	88	92
FOLIC ACID	5 MG	QD	1	ONGOING
METHYLETHYLPIRIDINOL	200 MG	QD	88	96
ROSUVASTATIN	20 MG	QD	88	ONGOING
TRIMETAZIDINE	35 MG	BID	88	96

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, 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] / 88
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	96
Duration of AE	9 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，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～），脳動脈アテローム硬化症，虚血性脳卒中，高血圧及びうっ血性心不全であった。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 88 日目，被験者は右腕の運動／感覚消失，構語障害，及び回転性めまい／浮動性めまいが認められ，救急車で救急治療室に搬送された。入院時，体温 36.7°C，心拍数 78 拍/分，呼吸数 16 回/分及び血圧 160/100 mmHg であった。脳の核磁気共鳴画像法検査では，中等度の血管性脳症，左前頭葉後部白質及び側脳室周囲白質のグリア細胞変化が認められた。いずれの症状も入院後 40 分で軽減した。治療薬として，lysine aescinat，meldonium，methylpirinidol succinate，シチコリン，ロスバスタチン，magnyl 及びトリメタジジンが投与された。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った。投与 96 日目，一過性脳虚血発作は消失したと判断され，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 141 日目）。

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，一過性脳虚血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，本被験者（6[redacted] 歳）は脳血管発作（脳卒中）の病歴（20[redacted] 年）があり，基礎疾患として脳血管疾患があったことを挙げた。また，脳動脈アテローム硬化症（20[redacted] 年），高血圧の長期罹患，及びうっ血性心不全の記録があった。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Hemoglobin Reference Range: 11.5 - 15.84 g/dL	Platelets Reference Range: 130 - 394 × 10^3/uL	Abs. Lymphocytes Reference Range: 0.91 - 4.28 × 10^3/uL	Absolute Neutrophils Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3/uL
Day 1	9.1	474	0.76	6.10
Day 85	9.0	402	0.80	5.44
Day 88	96 Local Lab Reference Range: 110 - 165 g/L	455 Local Lab Reference Range: 150 - 390 × 10^9/L	1.1 Local Lab Reference Range: 1.2 - 3.2 × 10^9/L	455 Local Lab Reference Range: 150 - 390 × 10^9/L

Treatment Day	WBC Reference Range: 3.80 - 10.70 × 10^3/uL	International Normalized Ratio Reference Range: 80 - 105%	Fibrinogen Reference Range: 2 - 4 g/L	Cholesterol Reference Range: 188 - 320 mg/dl
Day 1	7.22	Not reported	Not reported	282
Day 85	6.77	Not reported	Not reported	301
Day 88	9.3 Local Lab Reference Range: 3.5 - 10.0 × 10^9/L	94	2.22	8.08 Local Lab Reference Range: 0 - 5 mmol/L

Treatment Day	HDL Cholesterol Reference Range: 35 - 96 mg/dl	LDL Cholesterol Reference Range: 92 - 221 mg/dl	Triglycerides Reference Range: 56 - 240 mg/dl
Day 1	72	178	158
Day 85	73	201	136
Day 88	962.3 Local Lab Reference Range: 1.0 - 3.5 mmol/L	5.17 Local Lab Reference Range: 1.0 - 3.0 mmol/L	1.35 Local Lab Reference Range: 0 - 1.77 mmol/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
胸膜炎	X			
肺炎	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO MTX	7[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ANGINA: CHD, STABLE EXERTIONAL ANGINA FC II	[redacted]20[redacted]
CONGESTIVE HEART FAILURE: FC I	[redacted]20[redacted]
DEGENERATIVE DISC DISEASE: HERNIATED DISC C6-C7	[redacted]20[redacted]
DIABETES MELLITUS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CERVICAL OSTEOCHONDROSIS	[redacted]20[redacted]
CHRONIC CYSTITIS	20[redacted]
HEMANGIOMA IN TH9-TH10.	[redacted]20[redacted]
LATENT TB	20[redacted]
PNEUMOFIBROSIS	[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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 336	336

MTX TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 337	

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
METFORMIN	500 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BISOPROLOL	2.5 MG	QD	-89	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	8 MG	QD	-89	ONGOING
NIMESULIDE	100 MG	QD	-89	ONGOING
PANTOPRAZOLE	40 MG	QD	-89	ONGOING
AMBROXOL	2.0 ML	BID	73	78
CEFTRIAXONE	1.0 G	BID	70	78
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	1	ONGOING
SULFOCAMPHOCAIN	2.0 ML	QD	73	75

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

Event Description	COMMUNITY ACQUIRED POLYSEGMENTAL PNEUMONIA, ECSUDATIVE RIGHT-SIDE PLEURITIS
Preferred term	胸膜炎; 肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 73
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	78
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	SHORT HYPOTERMIA
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，メトトレキサート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～），肺線維症及び潜伏結核であった。ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は胸膜炎及び肺炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

スクリーニング時（治験薬初回投与 34 日前），被験者はクォンティフェロン検査で陽性となり，専門医への紹介を受け，ランダム化の前にイソニアジドの投与を開始した。投与 73 日目，被験者は呼吸困難，咳嗽及び発熱（最高 38°C）を訴え救急治療室を受診し，入院した。投与 74 日目，胸部 X 線検査で両肺野に拡張及び変形が確認され，肺組織の線維化及び浸潤による透過性低下，並びに横隔膜上で少量の胸水及び胸膜肥厚が認められた。胸水 40 mL が胸膜穿刺により除去され，結核菌陰性であった。喀痰も結核菌陰性であった。本事象は，市中感染性多区域肺炎及び右側の滲出性胸膜炎と診断された。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，レボフロキサシン，セフトリアキソン，ムコソルバン及び sulfocamphocain が投与された。関連する併用薬はメチルプレドニゾロンであった。胸膜炎及び肺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 78 日目，胸膜炎及び肺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，胸膜炎及び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，胸膜炎及び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	Neutrophil % Reference Range: 40.5 - 75.0%	White Blood Cells Reference Range: 3.80 - 10.70 × 10^3/uL
Day 1	3.75	7.95	62.3	12.76
Day 56	3.72	5.09	53.2	9.58
Day 74	Not reported	Not reported	71 (Reference Range: 47 - 72%)	11.0 (Reference Range: 4 - 9 × 10^9/L)
Day 85	3.11	5.76	60.0	9.59

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
腎仙痛	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD TO ABT-494 30 MG QD	4[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: ASIDEROTIC ANEMIA	[redacted]20[redacted]
NEPHROLITHIASIS	[redacted]20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ASTHENO-NEUROTIC SYNDROME	[redacted]20[redacted]
DISSOMNIA	[redacted]20[redacted]
OSTEOARTHROSIS	[redacted]20[redacted]
VERTEBRAL OSTEOCHONDROSIS	[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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 336	336
ABT-494 30 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 337		

Other Medications - Medications 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	20 MG	QD	-42	221
FOLIC ACID	5 MG	OTHER (THREE TIMES PER WEEK)	3	680
IRON	1 TABLET	BID	-42	514
METHYLPREDNISOLONE	8 MG	QD	-42	ONGOING
DICLOFENAC	75 MG	BID	184	337
DROTAVERINE	40 MG	TID	219	246

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	RENAL COLIC
Preferred term	腎仙痛
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 219
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	232
Duration of AE	14 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	NEPHROLITIASIS
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，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～），両側腎結石症（20[redacted] 年），Astheno-neurotic 症候群及び睡眠異常であった。ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は腎仙痛及び身体疾患による精神障害を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 219 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は左腰部に急性の疼痛を発現した。投与 226 日目，被験者は腎仙痛のため入院した。投与 229 日目，被験者は尿管砕石術を受けた。治療薬と

して，drotaverine 及びハーブの伝統薬（詳細不明）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。本事象のため，治験薬の投与が中断された。本事象の再発は認められなかった。投与 232 日目，本事象は消失したと判断され，被験者は同日退院した。

治験責任医師及び治験依頼者は，腎仙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，腎結石症を挙げた。

Clinical Course of Event 2:

投与 639 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は治験責任医師によると器質性情緒不安定性障害とされる，身体疾患による精神障害を発現し，入院した。治療薬は投与されなかった。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。本事象のため治験薬の投与は中断された。本事象の再発は認められなかった。入院の翌日以降，被験者の状態は改善した。投与 648 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，身体疾患による精神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，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 Astheno-neurotic 症候群及び睡眠異常を挙げた。

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
髄膜炎	X	X	X	X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD TO ABT-494 30 MG QD	5[redacted]	MALE	WHITE

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
VERTEBRAL OSTEOCHONDROSIS	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 308	308

Other Medications - Medications 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	177	ONGOING
DICLOFENAC	100 MG	QD	-31	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	OTHER (THREE TIMES PER WEEK)	3	ONGOING

HYDROXYCHLOROQUINE	200 MG	QD	184	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	8 MG	QD	-31	ONGOING
RAMIPRIL	5 MG	QD	281	310

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

Event Description	PURULENT MENINGITIS
Preferred term	髄膜炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 309 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	310 (2 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	2 DAYS
Severity	LIFE THREATENING
Relation to Study Drug by Investigator	NO 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, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT

* 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（0.5 箱／日を 30 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～）及び椎骨骨端症であった。ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は髄膜炎を発現し，死亡した。

Clinical Course of Events 1:

投与 309 日目（最終投与後 1 日目），被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は先行して頭痛を訴え，意識不明の状態で救急治療室に入院した。被験者は脂質異常症及び本態性高血圧症（いずれも未消失）を併発していた。臨床検査値は，赤血球沈降速度が 60 mm/Hr，ビリルビンが 36.0 µmol/L，及びクレアチニンが 400 µmol/L であった（基準範囲の報告なし）。集中治療（詳細の報告なし）にもかかわらず，被験者の状態は次第に悪化し，投与 310 日目（最終投与後 2 日目）の 20:00 に被験者は死亡した。治療的介入及び本事象のため投与され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，メチルプレドニゾロン及びヒドロキシクロロキンであった。治験薬の最終投与日は投与 308 日目であった。剖検の結果，詳細不明の病因による化

膿性髄膜炎が明らかになり，高度の脳浮腫及び小脳の軟化の多臓器不全を伴う敗血症を併発して死に至ったと報告された。主な死因は脳浮腫，副次的な死因は脳炎と報告された。死亡診断書は入手できなかった。詳細情報は提供されなかった。

治験責任医師は，髄膜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
血管浮腫	X	X		
帯状疱疹				X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD TO ABT-494 15 MG QD	5[redacted]	MALE	WHITE

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
LEFT KIDNEY CYST	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (ONGOING, P28Y 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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 160	160

Other Medications - Medications 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	119	ONGOING
CLEMASTINE	1 MG	QD	174	181
DESLORATADINE	5 MG	QD	174	174

DICLOFENAC	100 MG	QD	-86	132
DICLOFENAC	75 MG	BID	133	142
DICLOFENAC	100 MG	QD	143	ONGOING
DIPROSPAN	1 AMPULE	OTHER (SINGLE ADMINISTRATION)	174	174
FOLIC ACID	5 MG	OTHER (THREE DAYS PER WEEK)	3	237
GABAPENTIN	300 MG	OTHER (FIVE TABLETS PER DAY)	133	142
GABAPENTIN	300 MG	TID	161	173
OMEPRAZOLE	20 MG	BID	133	142
VALACICLOVIR	500 MG	BID	133	142
VALACICLOVIR	500 MG	OTHER (6 TABLETS PER DAY)	161	173

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER OF SCALP
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 133
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	145
Duration of AE	13 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	HERPES ZOSTER OF SCALP
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 161 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	174 (14 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	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #3: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	ANGIOEDEMA
Preferred term	血管浮腫
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 174 (14 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	181 (21 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	8 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	UNKNOWN. SAE IS LIKELY CONNECTED TO VALACICLOVIR ADMINISTRATION.
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～）及び水痘であった。被験者は帯状疱疹（2 回）及び血管浮腫を発現したが，帯状疱疹の病歴及び帯状疱疹ワクチン接種歴はなかった。

Clinical Course of Event 1:

投与 133 日目，被験者は頭皮の単一の皮膚分節に帯状疱疹（1 回目）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。治療薬として，ガバペンチン及び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ジクロフェナクであった。投与 133～145 日目，帯状疱疹（1 回目）のため治験薬の投与は中断された。投与 145 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。

Relevant 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
Day 1	2.36	5.78
Day 111	2.41	4.81
Day 140	2.13	4.77

Clinical Course of Event 2 and 3:

投与 161 日目（最終投与後 1 日目），被験者は頭皮の単一の皮膚分節に帯状疱疹（2 回目）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。治療薬として，ガバペンチン及び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ジクロフェナクであった。帯状疱疹（2 回目）のため治験薬の投与は中断されなかった。投与 174 日目（最終投与後 14 日目），帯状疱疹（2 回目）は消失したと判断された。同日（投与 174 日目），被験者は血管浮腫を発現して入院した。治療薬として，diprospan，デスロラタジン及びクレマスチンが投与された。関連する併用薬はジクロフェナクであった。血管浮腫の発現前（投与 160 日目）に治験薬の投与は中止されていた。投与 181 日目（最終投与後 21 日目），血管浮腫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，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。

治験責任医師及び治験依頼者は，血管浮腫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，血管浮腫の発現 14 日前に治験薬の投与は中止されていたことから，時間的な関連性は考えにくく，その他のリスク因子として直近のバラシクロビル投与や慢性的なジクロフェナク投与を挙げた。

Relevant 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
Day 140	2.13	4.77
Day 174	1.43	6.55
Day 237	2.90	4.98

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
帯状疱疹				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 TO ABT-494 15 MG QD	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: RIGHT HIP	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
SEXUALLY TRANSMITTED DISEASE: HPV	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BREAST IMPLANTS	20[redacted]
CHICKEN POX	19[redacted]
MENOPAUSE	20[redacted]
NEUTROPHILIA	[redacted]20[redacted]
SEASONAL ALLERGY	20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: ADENOIDECTOMY	19[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: TONSILLECTOMY	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 1	[redacted] / 338	338
ABT-494 15 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 339		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
PARACETAMOL	500 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
RANITIDINE	150 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
AMITRIPTYLINE	10 MG	OTHER (QHS)	-63	ONGOING
CURCUMA LONGA	1 TABLET TABLET	OTHER (2 TABLETS DAILY)	-69	ONGOING
FISH OIL	1000 MG	QD	-69	ONGOING
MELOXICAM	1/2-1 (15MG) TABLET	BID	-63	ONGOING
VICODIN	5/325 MG	OTHER (PRN Q 12 HOURS)	113	339
BUTORPHANOL	2 MG	OTHER (ONCE)	317	317
FOLIC ACID	1 MG	QD	365	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	125 MG	OTHER (ONCE)	317	317
PREDNISONE	10 MG	QD	183	ONGOING
VICODIN	7.5/325 MG	BID	339	ONGOING
ACICLOVIR	800 MG	OTHER (5 X PER DAY)	623	632
DEXAMETHASONE	4 MG	OTHER (ONCE)	623	623
GABAPENTIN	300 MG	TID	623	632
METHYLPREDNISOLONE	40 MG	OTHER (ONCE)	623	623
PREDNISONE	20 MG	QD	623	627

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	WORSENING OF OSTEOARTHRITIS
Preferred term	変形性関節症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 317
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	793

Duration of AE	477 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	AVASCULAR NECROSIS OF RIGHT HIP AND COLLAPSE OF FEMORAL HEAD.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	SHINGLES LEFT COSTAL #12
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 623
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	674
Duration of AE	52 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，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。関連する病歴は関節リウマチ（20[redacted] 年～），右股関節の変形性関節症（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かった。被験者は，変形性関節症の悪化及び帯状疱疹を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 317 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は，変形性関節症の悪化を発現した。投与 793 日目，被験者は右人工股関節置換術のため入院した。右股関節全形成術が実施され，同日に本事象は消失したと判断された。右大腿骨頭にステロイド性の虚血性骨壊死と一致する高度変性が認められた。治療薬として，Vicodin，ブトルファノール，メチルプレドニゾロン，ketorolac，

cephalexin，ロピバカイン，エピネフリン，クロニジン及びモルヒネが投与された。本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 800 日目，被験者は退院した。

治験責任医師及び治験依頼者は，変形性関節症の悪化と治験薬の因果関係「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右股関節の変形性関節症及び関節リウマチを挙げた。

Clinical Course of Event 2:

投与 623 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は第 12 肋骨の左側の 1 つの皮膚分節に帯状疱疹を発現した。皮膚以外及び中枢神経系への影響は認められなかった。治療薬として，アシクロビル，デキサメタゾン，ガバペンチン，メチルプレドニゾロン及び prednisone が投与された。併用関節リウマチ治療薬は 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 674 日目，本事象は消失したと判断した。

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	2.38	13.35
Day 591	0.97	6.78
Day 674	1.17	7.91
Day 759	2.48	2.19

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
腹痛	X			
低カリウム血症	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO MTX	4[redacted]	FEMALE	BLACK OR AFRICAN AMERICAN

Medical History*	Onset Date
DIABETES MELLITUS	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: ELEVATED CHOLESTEROL	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
MIGRAINE HEADACHE	19[redacted]
OBESITY	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ANXIETY	20[redacted]
CHRONIC LUMBAR PAIN	20[redacted]
HIATAL HERNIA	20[redacted]
HYPOKALEMIA	[redacted]20[redacted]
INTERMITTENT HEADACHE	19[redacted]
NAIL FUNGUS	20[redacted]
GENITOURINARY: C-SECTION	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: HYSTERECTOMY	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (ONGOING, P24Y 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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 22	22

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ESOMEPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ALPRAZOLAM	0.25 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
VICODIN	10/325 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
LOSARTAN	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PHENTERMINE	37.5 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
VINCENTS	1 PACK	OTHER (PRN)	Y: 20[redacted]	ONGOING
POTASSIUM	20 MEQ	QD	-239	ONGOING
TERBINAFINE	250 MG	QD	-86	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	HYPOKALEMIA
Preferred term	低カリウム血症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 1
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	31 (9 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	31 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	NON-COMPLIANCE WITH MEDICATION PER SOURCE
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ABDOMINAL PAIN
Preferred term	腹痛
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 8
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	10
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	MILD GASTRITIS
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）の黒人女性であり，メトトレキサート群にランダム化された。BMI は 35.1（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～），胃食道逆流性疾患，裂孔ヘルニア，高血圧，糖尿病，並びに低カリウム血症及び腹痛の再発（治療薬として，カリウム補助剤及びエソメプラゾールを投与中）であった。被験者は低カリウム血症及び腹痛を発現した。

Clinical Course of Event 1 and 2:

投与 1 日目，被験者は低カリウム血症を発現した。投与 8 日目，被験者は腹痛を訴え，救急治療室を受診した。被験者は腹痛の再発を数年間繰り返しており，直近の再発は受診の 2 ヵ月前であった。被験者に発熱，泌尿器症状及び腸管の異常は認められなかった。入院時，低カリウム血症であることも確認された。関連する臨床検査値を下表に示す。腹部のコンピュータ断層撮影検査（造影剤あり）で憩室症が認められ，軽度大腸炎及び初期虫垂炎が否定できず，骨盤部に微量の遊離体液が認められた。投与 9 日目，被験者は食道胃十二指腸内視鏡検査（結果の報告なし），結腸内視鏡検査及び回腸末端部内視鏡検査（異常所見なし）を受けた。10 年以内に再検査することが推奨された。被験者はカリウム補助剤及びエソメプラゾールの使用を継続するよう指導された。腹痛のため治験薬の投与は中断された。投与 10 日目，腹痛は消失したと判断され，被験者は退院した。投与 31 日目（最終投与後 9 日目），低カリウム血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，低カ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，試験参加前の低カリウム血症の病歴を挙げた。

治験責任医師及び治験依頼者は，腹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，既存の裂孔ヘルニア，肥満及び糖尿病が腹痛の一因となった可能性を挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	**Potassium Reference Range: 3.4 - 5.4 mEq/L**
Day 1	2.7
Day 8	2.5 (04:48) Local Lab Reference Range 3.5 - 5.3 mmol/L 2.7 (07:58) 3.0 (14:19)
Day 9	3.0 (05:29) Local Lab Reference Range 3.5 - 5.3 mmol/L
Day 10	3.3 (06:06) Local Lab Reference Range 3.5 - 5.3 mmol/L
Day 15	3.2
Day 29	3.9
Day 57	3.5

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
心臓死	X	X	X	X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD TO ABT-494 30 MG QD	5[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DIABETES MELLITUS: TYPE 2 DIABETES MELLITUS	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
OBESITY: MORBID OBESITY	19[redacted]
PERIPHERAL NERVE DISORDER: DIABETIC NEUROPATHY	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
LOWER EXTREMITY EDEMA	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (BEFORE)	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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 337	337
ABT-494 30 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 338	[redacted]20[redacted] / 383	46

Other Medications - Medications 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
PARACETAMOL	1300 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
METFORMIN	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
AMLODIPINE	5 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
NAPROXEN	440 MG	PRN	-166	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	1	ONGOING
LORATADINE	10 MG	PRN	8	386
MULTIVITAMIN	1 TABLET	QD	-143	ONGOING
PREDNISONE	7.5 MG	QD	-33	ONGOING
ZESTORETIC	20/12.5 MG	BID	94	ONGOING

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

Event Description	CARDIOVASCULAR DEATH
Preferred term	心臓死
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 386 (3 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	386 (3 DAYS 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	DIABETES, MORBID OBESITY
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，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。BMI は 70.8（病的肥満と判断された），非喫煙者，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，2 型糖尿病，糖尿病性ニューロパチー及び

末梢性浮腫であった。ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は心臓死により死亡した。

Clinical Course of Event 1:

投与 387 日目，治験実施施設は被験者の家族から被験者死亡の報告を受けた。投与 386 日目（最終投与後 3 日目），被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は心臓死のため死亡した。診断検査，臨床的介入及び治療の報告はなかった。剖検は行われなかった。死亡診断書によれば，直接の死因は心血管疾患であり，影響した要因は糖尿病及び超肥満であった。治験薬の最終投与日は投与 383 日目であった。詳細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，心臓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，被験者（5[redacted] 歳）における急な心臓死の他の病因として，病的肥満，糖尿病，糖尿病性ニューロパチー，高血圧及び末梢性浮腫を挙げた。

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
肺炎	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD TO ABT-494 15 MG QD	4[redacted]	FEMALE	AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: IRON DEFICIENCY	[redacted]20[redacted]
DIABETES MELLITUS	19[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: COMPLEX CATARACT EXTRACTION WITH SMALL PUPIL-RIGHT EYE	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: DIABETIC RETINOPATHY	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: MILD NONPROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY OF THE RIGHT EYE	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: VITREOUS & PRERETINAL HEMORRHAGE- LEFT EYE	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
PNEUMONIA: START DATE: [redacted] STOP DATE: [redacted]	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DIABETIC NEUROPATHY	[redacted]20[redacted]
DYSLIPIDEMIA	20[redacted]
ONYCHOMYCOSIS NAILS 1 THRU 10	[redacted]20[redacted]
PAST HISTORY MRSA	[redacted]20[redacted]
PROTEINURIA	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: HYSTERECTOMY	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: TUBAL LIGATION	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (BEFORE, P7Y 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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 338	338

Other Medications - Medications 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	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ATORVASTATIN	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
GABAPENTIN	800 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
ARTHROTEC	75 MG	QD	58	ONGOING
CANAGLIFLOZIN	300 MG	QD	-174	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	1	ONGOING
INSULIN	75 UNITS	PRN	-125	ONGOING
TRAMADOL	50 MG	PRN	-21	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	QD	227	229
LIRAGLUTIDE	1.9 UNITS	QD	211	338

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

Event Description	BILATERAL PNEUMONIA
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 244
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	262
Duration of AE	19 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，4[redacted] 歳（登録時）のアメリカンインディアン又はアラスカ先住民の女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。BMI は 39.1（肥満と判断された），元喫煙者（1 箱／日を 7 年間，20[redacted] 年に禁煙）であった。関連する病歴は，糖尿病，脂質異常症，鉄欠乏性貧血，肺炎，メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染及び一過性脳虚血発作であった。被験者は肺炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 244 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は肺炎を発現した。被験者は先行して上気道感染（消失）を発現していた。投与 246 日目，被験者は呼吸困難，息切れ，発熱，悪寒及び空咳のため救急治療室を受診し，同日入院した。胸部 X 線検査の所見で両側性肺炎が示唆された。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，レボフロキサシン，サルブタモール，イプラトロピウム及び paracetamol 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 248 日目，被験者は退院した。投与 262 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」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，被験者が治験薬の投与開始前に肺炎に罹患し，血中にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌が認められた状態であったこと，糖尿病による慢性的な感染リスクの増加を挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	White Blood Cells Reference Range: 3.80 - 10.70 × 10^3/uL	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 226	8.72	1.19	6.82
Day 246	8.37 Local Lab (Reference Range: 3.50 - 10.30 × 10^3/uL)	0.42 Local Lab (Reference Range: 1.10 - 3.30 × 10^3/uL)	Not Reported
Day 247	7.08 Local Lab (Reference Range: 3.50 - 10.30 × 10^3/uL)	Not Reported	Not Reported
Day 248	6.82 Local Lab (Reference Range: 3.50 - 10.30 × 10^3/uL)	Not Reported	Not Reported
Day 256	8.74	2.18	5.76
Day 283	9.0	2.14	6.16

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
股関節部骨折	X	X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD TO ABT-494 30 MG QD	7[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
CORONARY ARTERY DISEASE: UNKNOWN	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	19[redacted]
OSTEOARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
PERIPHERAL VASCULAR DISEASE-ARTERIAL: UNKNOWN	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BORDERLINE BRADYCARDIA	[redacted]20[redacted]
INGUINAL HERNIA LEFT SIDE	20[redacted]
LEFT VALGUS TIBIAL DRIFT	[redacted]20[redacted]
OVERLAP 2 TOE OVER 1 TOE	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS NODULE RIGHT ELBOW	[redacted]20[redacted]
GASTROINTESTINAL: HERNIA REPAIR	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: HIP SURGICAL REPAIR	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,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)
ABT-494 30 MG QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 9	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
LEVOTHYROXINE	75 MCG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
NICOTINIC ACID	500 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SIMVASTATIN	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BISELECT	10-6.25 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LISINOPRIL	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

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

Event Description	BROKEN HIP
Preferred term	股関節部骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 2
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	10 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
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	ACCIDENTAL FALL
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，7[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 40 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），変

形性関節症及び外科的股関節再建であった。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。被験者は股関節部骨折を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 2 日目，被験者は不慮の転倒により左大腿骨頚部を骨折した。転倒後 1 週間にわたり，被験者は歩行を続けていた。投与 9 日目，被験者は体重を支えることができないほどの痛みで救急治療室を受診した。X 線検査で左大腿骨骨折が認められた。その後，被験者は転院し，徒手整復及び経皮的固定を受けた。治療薬として，hydrocodone/acetaminophen 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 9 日目）。投与 10 日目（最終投与後 1 日目），股関節部骨折は消失したと判断され，投与 12 日目（最終投与後 3 日目）に被験者は退院した。

治験責任医師及び治験依頼者は，股関節部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，骨密度低下のリスク因子（高齢［7[redacted] 歳］，喫煙歴［1 箱／日を 40 年間］，関節リウマチ）を有する被験者の外傷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
憩室炎	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD TO ABT-494 15 MG QD	5[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: MELOXICAM	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
LATERAL EPICONDYLITIS, LEFT ELBOW	[redacted]20[redacted]
RADIAL STYLOID TENOSYNOVITIS	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: CARPAL TUNNEL SURGERY LEFT HAND	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: CARPAL TUNNEL SURGERY RIGHT HAND	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LAMINECTOMY L4/L5	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LANINECTOMY L4/L5	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: ADENOIDECTOMY	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: TONSILLECTOMY	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 337	337

ABT-494 15 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 338	

Other Medications - Medications 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	1 CAPSULE	QD	-3	ONGOING
FOLIC ACID	2 MG	QD	1	ONGOING
MULTIVITAMIN	1 CAPSULE	QD	-3	ONGOING
NAPROXEN	500 MG	BID	-23	ONGOING

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

Event Description	DIVERTICULITIS
Preferred term	憩室炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 166
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	171
Duration of AE	6 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	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）の白人男性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。BMI は 34.2（肥満と判断された）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。被験者は憩室炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 166 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は 4 日間続く徐々に悪化する右下腹部痛（痙性で摂食により悪化），ゆるい便及び間欠熱のため入院した。腹部のコンピュータ断層撮影検査で炎症を伴う S 状結腸の腸壁肥厚，2 つの管腔外小気泡，及び少量の腸管周囲液体貯留

（2 cm × 0.7 cm）が認められた。身体所見から急性憩室炎と診断された。腹部の X 線検査で結腸及び直腸内にガス像が認められ，部分的な遠位部閉塞若しくは腸閉塞を示すものと考えられた。退院時のコンピュータ断層撮影検査で液体貯留，閉塞及び腫瘤は認められなかった。臨床検査の結果は基準範囲内であった。腸管安静及び経静脈的水分補給が開始され，治療薬として，シプロフロキサシン，メトロニダゾール及び paracetamol が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬はナプロキセンであった。投与 171 日目，憩室炎は消失したと判断され，投与 172 日目に被験者は退院した。投与 166～177 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。

治験責任医師は，憩室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，憩室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，憩室症の有病率は年齢依存的であり，40 歳は 20%未満だが 60 歳では 60%まで増加すること，憩室症患者の約 4%～15%が憩室炎を発症することを挙げた。また，その他の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
心筋梗塞	X	X	X	X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD TO ABT-494 15 MG QD	6[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: MILD	[redacted]20[redacted]
BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA	20[redacted]
DIABETES MELLITUS: TYPE 2	20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: BILATERAL CATARACTS	20[redacted]
HEPATITIS: MEDICALLY INDUCED	19[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: BILATERAL HANDS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ALLERGY TO PENICILLIN	19[redacted]
BENIGN COLON POLYPS	[redacted]20[redacted]
BILATERAL LOWER EXTREMITY EDEMA	20[redacted]
CHRONIC JOINT PAIN	[redacted]20[redacted]
FIRST DEGREE AV BLOCK	[redacted]20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA	20[redacted]
INSOMNIA	[redacted]20[redacted]
LOW BACK PAIN	19[redacted]
SCOLIOSIS	19[redacted]
VARICELLA	19[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: BILATERAL LENS IMPLANTS	20[redacted]
GENITOURINARY: VASECTOMY	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (BEFORE, P18Y 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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 314	314

Other Medications - Medications 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	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	315
ATORVASTATIN	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	315
CYANOCOBALAMIN	1000 UG	QD	Y: 20[redacted]	315
FISH OIL	1000 MG	QD	Y: 20[redacted]	315
HYZAAR	100/25 MG	QD	Y: 20[redacted]	315
MAGNESIUM	500 MG	QD	Y: 20[redacted]	315
METFORMIN	1000 MG	BID	Y: 20[redacted]	315
METOPROLOL	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	315
MULTIVITAMIN	1 TABLET	QD	Y: 20[redacted]	315
TERAZOSIN	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	315
OCUVITE	1 GTT	QD	Y: 20[redacted]	315
FOLIC ACID	1 MG	QD	2	315
NAPROXEN	500 MG	BID	-66	315
TRAMADOL	50 MG	PRN	-18	315
UBIDECARENONE	200 MG	QD	-127	315
VICODIN	10/325 MG	PRN	-66	315
ZOLPIDEM	10 MG	PRN	8	315
FUROSEMIDE	40 MG	PRN	262	315
PREDNISONE	5 MG	QD	285	315
SPIRONOLACTONE	50 MG	PRN	262	315

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

Event Description	MYOCARDIAL INFARCTION
Preferred term	心筋梗塞
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 315 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	315 (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	CORONARY ARTERY DISEASE
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）の白人男性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。BMI は 34.1（肥満と判断された），元喫煙者（2 箱／日を 18 年間，19[redacted] 年に禁煙）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），糖尿病，高血圧，高脂血症，貧血，両下肢の浮腫及び第一度房室ブロックであった。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，死亡した。

Clinical Course of Event 1:

投与 315 日目（最終投与後 1 日目），被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は自宅で心筋梗塞を発現し，死亡した。規定来院日に被験者が来院せず，後日，治験実施施設は被験者の配偶者から被験者死亡の報告を受けた。診断検査，臨床的介入及び治療についての報告はなかった。剖検報告書及び死亡診断書はいずれも入手できなかった。関連する併用薬はメトプロロール，アトルバスタチン，メトホルミン，ロサルタン，アムロジピン，テラゾシン，フロセミド及びスピロノラクトンであった。関連する併用関節リウマチ治療薬は prednisone 及びナプロキセンであった。治験薬の最終投与日は投与 314 日目であった。詳細情報を要請したが，入手できなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は，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，既存の糖尿病，高脂血症，高血圧及び第一度房室ブロック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
変形性関節症	X			
皮膚有棘細胞癌				X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD TO 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
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT KNEE ARTHROSCOPIC	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: SURGICAL EXCISION	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, P20Y 0.75 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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 338	338
ABT-494 30 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 339		

Other Medications - Medications 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	12.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
NAPROXEN	200 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
QUINAPRIL	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	QD	-189	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	1	ONGOING
IRON	325 MG	QD	126	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	OSTEOARTHRITIS OF THE RIGHT KNEE JOINT
Preferred term	変形性関節症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 126
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	126
Duration of AE	1 DAY
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 HAD A RIGHT TOTAL KNEE REPLACEMENT DUE TO SEVERE OSTEOARTHRITIS OF THE KNEE JOINT.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE FOREHEAD
Preferred term	皮膚有棘細胞癌
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 346
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	673
Duration of AE	328 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（0.75 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。ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は変形性関節症及び皮膚有棘細胞癌を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 126 日目，被験者は右膝関節の高度の変形性関節症を発現し，人工膝関節全置換術のため入院した。術後の忍容性は良好であり，同日に変形性関節症は消失したと判断された。術後，治療薬として鉄が投与された。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。本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 128 日目，合併症の発現なく，被験者は退院した。

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，既存の右膝関節の変形性関節症の進行を挙げた。

Clinical Course of Event 2:

投与 346 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は前額部の扁平上皮癌を発現した。被験者は前額部の皮膚移植を含む外来処置を受けた（日付不明）。治療薬の報告はなかった。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 673 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，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。

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
急性心筋梗塞	X			
心房細動	X			
うっ血性心不全				X
肝機能検査値上昇		X		
肺塞栓症	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO MTX	5[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
EYE DISEASE/DISORDER: AMBLYOPIA	[redacted]19[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
EDEMA BILATERAL LOWER EXTREMITIES	[redacted]20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: AMBLYOPIA CORRECTIVE SURGERY	19[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: AMBLYOPIA CORRECTIVE SURGERY	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (ONGOING, P43Y 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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 148	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
ACETYLSALICYLIC ACID	325 MG	QD	155	155
DILTIAZEM	125 MG	PRN	155	155
EMERGEN C	1000 MG	QD	134	136
ENOXAPARIN	1 100MG/ML	QD	155	160
FOLIC ACID	1 MG	QD	1	153
FUROSEMIDE	20 MG	QD	29	147
FUROSEMIDE	40 MG	QD	148	155
FUROSEMIDE	20 MG/ML	PRN	155	157
GLUCOSE	1 ML	PRN	155	162
IBUPROFEN	400 MG	BID	-104	118
IBUPROFEN	400 MG	BID	140	155
INFLUENZA VACCINE	0.5 ML	OTHER (ONCE)	155	155
INSULIN HUMAN	0.01 IU	QD	155	155
IOHEXOL	1 350MG/100ML	OTHER (ONCE)	155	155
NAPROXEN	400 MG	BID	-104	118
NICOTINE	21 MG	QD	127	141
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	-57	ONGOING
PIP/TAZO	3.375 G	QD	155	162
POTASSIUM	20 MEQ	QD	148	155
PREDNISONE	5 MG	BID	-57	ONGOING
SALBUTAMOL	1 5MG/6ML	QD	155	155
SODIUM CHLORIDE	1 ML	PRN	155	157
SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE	30 MG/120ML	OTHER (ONCE)	155	155
TOBRAMYCIN	460 MG	QD	155	155
TRAMADOL	50 MG	BID	118	121

EVENT #1: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	ELEVATED LIVER FUNCTION TESTS
Preferred term	肝機能検査値上昇
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 141
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	194 (46 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	54 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: EVENT OF INTEREST*

Event Description	ACUTE KIDNEY INJURY
Preferred term	急性腎障害
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 155 (7 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	157 (9 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	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #3: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	NON ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION
Preferred term	急性心筋梗塞
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 155 (7 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	162 (14 DAYS AFTER LAST TREATMENT)

Duration of AE	8 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	ATHEROSCLEROTIC CORONARY ARTERY DISEASE
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #4: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ATRIAL FIBRILLATION (IDIOPATHIC)
Preferred term	心房細動
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 155 (7 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	5[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	IDIOPATHIC (ATRIAL FLUTTER)
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

EVENT #5: 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] / 155 (7 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	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 #6: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	PULMONARY EMBOLISM
Preferred term	肺塞栓症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 155 (7 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	5[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	RHEUMATOID ARTHRITIS - UNDERLYING DISEASE
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）の白人男性であり，メトトレキサート群にランダム化された。喫煙者（1 箱／日を 43 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），高血圧及び両下肢の浮腫であった。ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は肝機能検査値上昇，心房細動，肺塞栓症，急性心筋梗塞，うっ血性心不全及び急性腎障害を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 141 日目，被験者は肝機能検査値上昇を発現した。症状，臨床的介入及び治療は報告されなかった。関連する併用関節リウマチ治療薬は 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 153 日目）。投与 194 日目（最終投与後 46 日目），肝機能検査値上昇は消失したと判断された。

治験責任医師は，肝機能検査値上昇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 Aminotrans-ferase Reference Range: 6 - 43 U/L	Aspartate Aminotrans-ferase Reference Range: 11 - 36 U/L	Alkaline Phosphatase Reference Range: 35 - 131 U/L	Total Bilirubin Reference Range: 0.2 - 1.2 mg/dL
Day 1	9	12	59	0.2
Day 141	152	128	95	0.8
Day 147	256	77	145	1.0
Day 155 (Post-Treatment Day 2)	513	166	162	2.1
Day 195 (Post Treatment Day 42)	24	16	113	0.4

Clinical Course of Events 2, 3, 4, 5, and 6:

投与 155 日目（最終投与後 7 日目），被験者は頻脈，安静時及び労作時の息切れ，両下肢の腫脹，透明から茶色の喀痰を伴う湿性咳嗽，睡眠時に起坐呼吸を要する状態のため，かかりつけのリウマチ科から救急治療室を受診した。これらの症状は約 1 ヵ月間持続しており，2 週間前から悪化していた。救急治療室での心拍数は 160 拍台であり，心電図検査で非 ST 上昇型心筋梗塞を伴う頻拍性心房細動が認められた。連続測定した血清トロポニン値より，非 ST 上昇型心筋梗塞と診断された。胸部の X 線検査（1 方向）で膜状に広がる少量の胸水に関連していると思われる陰影が両肺底部に認められ，心陰影の拡大が確認された。被験者は，肺炎，心筋症及び低ナトリウム血症を併発していた。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（造影剤あり）で両肺下葉の複数の肺動脈分枝内に肺塞栓が認められた。左肺前上葉区にも肺塞栓が 1 つ認められた。左肺下葉のほぼ全体に浸潤影が広がっており，肺炎又は誤嚥性肺臓炎が疑われた。圧迫性無気肺を伴う中程度から多量の両側胸水が認められた。心拡大が認められた。心室中隔に左方偏位はなく，右側心負荷の徴候はなかった。新規の心筋症に続発したうっ血性心不全に一致する所見として水分過負荷が認められた。また，被験者はうっ血性心不全に続発した急性腎障害と診断された。治療薬として，acetylsalicylic acid，サルブタモール，ジルチアゼム，フロセミド，タゾバクタム／ピペラシリン，トブラマイシン，ヘパリン，エノキサパリン，ワルファリン，塩化ナトリウム，dextrose，スピロノラクトン，chlorthalidone，アミノフィリン及びカルベジロールが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は prednisone であった。急性腎障害，急性心筋梗塞，心房細動，うっ血性心不全及び肺塞栓症の発現前に治験薬の投与は中止されていた（最終投与日は投与 153 日目）。投与 157 日目（最終投与後 9 日目），急性腎障害は消失したと判断された。投与 162 日目（最終投与後 14 日目），急性心筋梗塞及び肺炎は消失したと判断された。投与 189 日目（最終投与後 41 日目），低ナトリウム血症は消失したと判断された。最終診察時点で心房細動，うっ血性心不全，心筋症及び肺塞栓症は未消失と判断された。

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。

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，基礎疾患の冠動脈疾患及び慢性閉塞性肺疾患のリスク因子である年齢及び喫煙歴（1 箱／日を 43 年間）が関連している可能性が高く，ウパダシチニブを含むヤヌスキナーゼ（以下「JAK」）阻害と心房粗動のリスク増加の関連は認められていないことを挙げた。

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，被験者は慢性的な下肢浮腫の病歴を有しており，下肢静脈不全／静脈うっ血などの既知のリスク因子に関連している可能性が高い点を挙げ，JAK 阻害と血栓症／血栓塞栓症のリスク増加は関連しないと判断した。

治験責任医師及び治験依頼者は，急性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，基礎疾患の冠動脈疾患のリスク因子である年齢，喫煙歴（1 箱／日を 43 年間）及び心筋症が関連している可能性が高く，JAK 阻害と虚血性冠動脈性心疾患の関連は認められていないことを挙げた。

治験責任医師は，うっ血性心不全は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Sodium Reference Range: 136 - 145 mmol/L	Potassium Reference Range: 3.5 - 5.1 mmol/L	Blood Natriuretic Peptide Reference Range: 0.0 - 100.0 pg/mL	Troponin I Reference Range: 0.0 - 0.045 ng/mL
Day 155 (Post-Treatment Day 7)	(12:55) 132 (21:00) 134	(12:55) 5.5 (21:00) 5.0	1450.0	(12:55) 0.234 (21:00) 0.318
Day 156 (Post-Treatment Day 8)	135	4.9	Not Reported	0.241
Day 157 (Post-Treatment Day 9)	135	3.8	Not Reported	Not Reported
Day 158 (Post-Treatment Day 10)	139	3.2	743.0	Not Reported
Day 159 (Post-Treatment Day 11)	Not Reported	Not Reported	835.0	Not Reported
Day 160 (Post-Treatment Day 12)	142	3.3	Not Reported	Not Reported
Day 161 (Post-Treatment Day 13)	143	(05:31) 2.3 (13:10) 3.4	(01:23) 955.0 (05:31) 883.0	Not Reported
Day 162 (Post-Treatment Day 14)	136	2.9	Not Reported	Not Reported

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Serum Creatinine Reference Range: 0.5 - 1.3 mg/dL
Day 1 (Baseline)	0.6
Day 141	0.9
Day 155 (Post-Treatment Day 7)	1.2
Day 194 (Post-Treatment Day 46)	0.6

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			
帯状疱疹				X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD TO ABT-494 30 MG QD	5[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERLIPIDEMIA: DYSLIPIDEMIA	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BIPOLAR DEPRESSION	[redacted]20[redacted]
CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	[redacted]20[redacted]
EMPHYSEMA	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (BEFORE, P40Y 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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 337	337
ABT-494 30 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 338		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
VALPROIC ACID	500.00 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
VENLAFAXINE	150.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FAMOTIDINE W/IBUPROFEN	800 MG	PRN	-109	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	1	931
SALBUTAMOL	90.0 MCG	PRN	-109	ONGOING
BREO ELLIPTA	100/25 MCQ	QD	308	833
CEFTRIAXONE	1 G	OTHER (ONCE)	304	304
IPRATROPIUM W/SALBUTAMOL	2.5/.5 MG	PRN	304	304
UMECLIDINIUM	62.5 MCQ	QD	308	833

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ACUTE EXACERBATION OF COPD
Preferred term	慢性閉塞性肺疾患
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 304
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	305
Duration of AE	2 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	COPD
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER INFECTION
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 507
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	528
Duration of AE	22 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，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（2 箱／日を 40 年間，20[redacted] 年に禁煙，20[redacted] 年 [redacted] 月に喫煙再開，20[redacted] 年 [redacted] 月に再度禁煙）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，双極性うつ病及び脂質異常症であった。ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。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。被験者は慢性閉塞性肺疾患及び帯状疱疹を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 304 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は慢性閉塞性肺疾患の急性増悪を発現し，同日入院した。被験者は先行して慢性閉塞性肺疾患の増悪及びウイルス性上気道感染（いずれも消失）を発現していた。被験者は呼吸困難を訴え，救急治療室を受診した。胸部 X 線検査の結果，縦隔は正常であり，肺野は明瞭で，胸水及び顕著な心拡大はなく，肺血管は全体的に正常であった。心電図検査の結果，心拍数 103 拍/分であり，洞性頻脈が認められた。関連する併用薬は albuterol であった。治療薬として，ipratropium with salbutamol，セフトリアキソン，アジスロマイシン，prednisone，Breo Ellipta 及びウメクリジニウムが投与された。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 305 日目，本事象は消失したと判断され，被験者は同日退院した。

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，既存の慢性閉塞性肺疾患の増悪を挙げた。

Clinical Course of Event 2:

投与 507 日目，被験者は胸部，腹部及び背部の右側 T3～T4 領域の複数の皮膚分節に片側性の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。病歴及び身体検査により確定診断された。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，バラシクロビル，セファレキシン及びガバペンチンが投与された。本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 528 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 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	1.18	7.18
Day 511	2.38	7.03
Day 589	4.02	5.45

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			
好中球減少症				X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD TO ABT-494 30 MG QD	6[redacted]	FEMALE	BLACK OR AFRICAN AMERICAN

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: INTERMITTENT	[redacted]19[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: FARSIGHTED	19[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ANXIETY	[redacted]20[redacted]
POST MENOPAUSAL	20[redacted]
RIGHT WRIST FRACTURE	19[redacted]
TONSILLITIS	[redacted]19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: TONSILLECTOMY	[redacted]19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,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 30 MG QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 343	343
ABT-494 30 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 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
IBUPROFEN	800 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
AMLODIPINE	7.5 MG	QD	-63	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	1	211
HYDROXYZINE	25 MG	TID	-153	69
MELOXICAM	10 MG	QD	-63	ONGOING
MULTIVITAMINS WITH MINERALS	1 TAB	QD	-62	ONGOING
SERTRALINE	50 MG	QD	-153	ONGOING
FOLIC ACID	2 MG	QD	222	756

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	NEUTROPENIA
Preferred term	好中球減少症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 29
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	50
Duration of AE	22 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	NEUTROPENIA
Preferred term	好中球減少症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 202
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	217
Duration of AE	16 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: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	CHOLELITHIASIS
Preferred term	胆石症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 475
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	477
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	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，6[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。BMI は 26.5（過体重と判断された）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），高血圧，貧血及び閉経であった。被験者は好中球減少症（2 回）及び胆石症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 29 日目，被験者は好中球減少症を発現した。症状及び本事象のため投与された治療薬の報告はなかった。併用関節リウマチ治療薬は，メロキシカム及びイブプロフェンであった。本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 50 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，好中球減少症は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3 u/L
Day 1	2.25
Day 16	1.00
Day 29	0.66
Day 43	0.82
Day 50	1.95

Clinical Course of Event 2:

投与 202 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。治療薬として，folinic acid が投与された。併用関節リウマチ治療薬は，メロキシカム及びイブプロフェンであった。本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 217 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，好中球減少症は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3 u/L
Day 181	1.09
Day 202	0.84
Day 208	0.77
Day 217	1.59
Day 229	2.27

Clinical Course of Event 3:

投与 475 日目，被験者は腹痛のため救急治療室を受診し，胆石症のため入院した。投与 476 日目，被験者は胆嚢切除術を受けた。本事象のため投与された治療薬の報告はなかった。併用関節リウマチ治療薬は，メロキシカム及びイブプロフェンであった。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 477 日目，本事象は消失したと判断され，被験者は同日退院した。

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，性別，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。

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
腹壁血腫	X	X		
頚動脈疾患	X			
慢性閉塞性肺疾患	X	X		
大腸菌性肺炎	X	X		X
出血性ショック	X	X		
一過性脳虚血発作	X	X		X

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

Medical History*	Onset Date
CARDIAC ARRHYTHMIA: ATRIAL FIB	[redacted]20[redacted]
CONGESTIVE HEART FAILURE: SUBJECT STATES STABLE CONDITION	20[redacted]
DEPRESSION: STABLE	20[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: VANCOMYCIN	20[redacted]
EMPHYSEMA/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: STABLE	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: STABLE	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: REQUIRES TREATMENT	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: KNEES BILAT	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ANXIETY DISORDER	20[redacted]
MENOPAUSE	20[redacted]
MORBID OBESITY	20[redacted]
PACEMAKER PLACED	[redacted]20[redacted]
RAYNAUDS DISEASE	20[redacted]
TUBAL LIGATION	19[redacted]

CARDIOVASCULAR: QUADRUPLE BYPASS	[redacted]20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: TUBAL LIGATION	19[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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 318	318

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
BUMETANIDE	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	319
ISOSORBIDE MONONITRATE	30 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METOPROLOL	50 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
SPIRONOLACTONE	25 MG	QD	Y: 20[redacted]	319
LEVOTHYROXINE	0.2 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	319
AMIODARONE	200 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ALPRAZOLAM	0.25 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
ATORVASTATIN	40 MG	OTHER (QHS)	Y: 20[redacted]	ONGOING
HYDROCODONE	1 TABLET	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
VENLAFAXINE	75 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BREO ELLIPTA	1 PUFF	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OXYGEN	2 LITERS	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	-91	ONGOING
SALBUTAMOL	2 PUFFS	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
WARFARIN	1 MG	QD	-274	319
WARFARIN	5 MG	QD	-274	319
FOLIC ACID	1 MG	QD	1	349

SACUBITRIL W/VALSARTAN	1 MG	QD	189	319
CEFAZOLIN	UNKNOWN MG	OTHER (UNKNOWN)	323	326
PANTOPRAZOLE	20 MG	QD	319	ONGOING

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

Event Description	LARGE ANTERIOR ABDOMINAL WALL HEMATOME
Preferred term	腹壁血腫
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 319 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	330 (12 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
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	POST HEART CATHETERIZATION
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION, LIFE THREATENING

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	CAROTID ARTERY DISEASE
Preferred term	頚動脈疾患
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 319 (1 DAY 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	CARDIAC HISTORY
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

EVENT #3: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	PROFOUND HEMORRHAGIC SHOCK
Preferred term	出血性ショック
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 319 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	333 (15 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	15 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	LARGE BLEED INTO ABDOMINAL WALL THAT RESULTED IN LARGE HEMTOMA THAT REQUIRED EVACUATION
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION, LIFE THREATENING

EVENT #4: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	TIA
Preferred term	一過性脳虚血発作
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 319 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	319 (1 DAY 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	CARDIAC HISTORY
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

EVENT #5: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	ACUTE COPD EXACERBATION
Preferred term	慢性閉塞性肺疾患

AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 321 (3 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	333 (15 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	13 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	STRESS FROM HOSPITALIZATION AND COMPLICATIONS OF PROCEDURES
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION, LIFE THREATENING

EVENT #6: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	HEALTHCARE ASOOCIATED PNEUMONIA WITH MDR ECOLI
Preferred term	大腸菌性肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 327 (9 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	336 (18 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
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	PROLONGED INTUBATION IN HOSPITAL SETTING
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。BMI は 44.2（病的肥満），元喫煙者（1 箱／日を 25 年間，20[redacted] 年に禁煙）及び飲酒者（2 杯未満／日）であった。病歴は，高血圧，高脂血症，うっ血性心不全，心房細動，末梢血管疾患，慢性閉塞性肺疾患，心臓ペースメーカー挿入及び冠動脈バイパス術であった。被験者は頚

動脈疾患，一過性脳虚血発作，腹壁血腫，出血性ショック，慢性閉塞性肺疾患及び大腸菌性肺炎を発現した。

Clinical Course of Events 1, 2, 3, 4, 5, and 6:

投与 319 日目（最終投与後 1 日目），被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は浮動性めまい，起立時の右側への転倒，不明瞭発語及び喚語困難を発現した。救急治療室にいる間にこれらの症状は消失した。被験者は脳血管事象の疑いのため入院した。頭部コンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査の結果，急性の頭蓋内症状は認められなかった。心電図検査の結果，心房ペーシング律動（80 拍/分），左室肥大及び補正 QT 間隔延長が認められた。心エコー検査の結果，駆出率は 55%，軽度僧帽弁逆流がトレースされ，肺動脈圧は 35 mmHg であった。頚部 CT 血管造影検査の結果，頚動脈球に顕著な動脈硬化性疾患がみられ，右頚動脈に 70%の閉塞性疾患が認められた。胸部 X 線検査では，前回の検査からの変化は認められなかった。投与 321 日目（最終投与後 3 日目），被験者は慢性閉塞性肺疾患の急性増悪を発現した。投与 323 日目（最終投与後 5 日目），術前の心カテーテル検査の結果，血管の閉塞はなく，重大な閉塞性疾患は認められなかった。心カテーテル検査中，血圧の低下及び頻脈が認められたため，被験者は集中治療室へ移動した。腹部 CT 検査の結果，前壁に大きな血腫が認められ，大動脈解離又は動脈瘤は認められなかった。大動脈の CT 血管造影検査の結果，大動脈解離又は動脈瘤は認められず，大きな前壁血腫，両肺底部の無気肺及び心拡大が認められた。投与 327 日目（最終投与後 9 日目），喀痰培養検査の結果，大腸菌陽性であった。投与 331 日目（最終投与後 13 日目），腹部血腫が外科的に除去され，血餅（4 L）が取り除かれた。治療薬として，セファゾリン，ertapenem，フロセミド，カリウム及びスピロノラクトンが投与され，酸素療法が行われた。頚動脈疾患，一過性脳虚血発作，腹壁血腫，出血性ショック，慢性閉塞性肺疾患及び大腸菌性肺炎のため，治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 318 日目）。投与 319 日目（最終投与後 1 日目），一過性脳虚血発作は消失したと判断された。投与 330 日目（最終投与後 12 日目），腹壁血腫は消失したと判断された。投与 333 日目（最終投与後 15 日目），出血性ショック及び慢性閉塞性肺疾患は消失したと判断された。投与 336 日目（最終投与後 18 日目），大腸菌性肺炎は消失したと判断された。最終診察時点で，頚動脈疾患は未消失と判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，頚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，他の病因として，高血圧，高脂血症，病的肥満，喫煙歴，並びに冠動脈バイパス術の病歴及びうっ血性心不全を含む既存の心疾患などのリスク因子を挙げた。

治験責任医師及び治験依頼者は，一過性脳虚血発作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，高血圧，高脂血症，病的肥満，喫煙歴及び心房細動などのリスク因子を挙げた。

治験責任医師及び治験依頼者は，腹壁血腫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，心カテーテルの合併症である可能性を挙げた。

治験責任医師及び治験依頼者は，出血性ショック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，大きな前壁血腫とより関連がある可能性を挙げた。

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，既存の肺気腫／慢性閉塞性肺疾患の増悪の再発を挙げた。

治験責任医師及び治験依頼者は，大腸菌性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，他の病因として，入院時の院内感染とより関連がある可能性を挙げた。追加のリスク因子として，既存の肺気腫／慢性閉塞性肺疾患を挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Hemoglobin Reference Range: 11.5 - 15.8 g/dL	Platelet Count Reference Range: 130 - 394 × 10^3/uL	International Normalized Ratio Reference Range: 2.0 - 3.0 ratio	Prothrombin Time Reference Range: 12 - 13 seconds	Troponin Reference Range: 0.01 - 0.01 ng/mL	Creatine Kinase Reference Range: 26 - 192 U/L
Day 319	12.9	240	1.8 (04:00) 1.9 (04:30)	18.6	< 0.2	44
Day 320	9.8	Not Reported	Not Reported	Not Reported	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
嵌頓臍径ヘルニア	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO ABT-494 30 MG QD + MTX	5[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
CARDIAC ARRHYTHMIA: ATRIAL FIBRILLATION	20[redacted]
DEPRESSION: DEPRESSION- TAKING ESCITALOPRAM	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ANXIETY	[redacted]20[redacted]
ENCEPHALOPATHY	[redacted]20[redacted]
RIGHT LEG NUMBNESS	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: VASECTOMY	[redacted]19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: RIGHT INGUINAL HERNIA REPAIR	19[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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 182	182

MTX + ABT-494 30 MG QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT SWITCHING	ORAL	[redacted]20[redacted] / 183	[redacted]20[redacted] / 336	154
MTX + ABT-494 30 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 337		

Other Medications - Medications 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]	ONGOING
LISINOPRIL	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METOPROLOL	25 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
CELECOXIB	200 MG	QD	-57	336
FOLIC ACID	1 MG	OTHER (6 DAYS/WEEK)	1	ONGOING
HYDROMORPHONE	4 MG	PRN	212	213
LORAZEPAM	1 MG	OTHER (X1)	212	212
ONDANSETRON	4 MG	PRN	212	213

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	INCARCERATED RIGHT INGUINAL HERNIA
Preferred term	嵌頓鼠径ヘルニア
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 212
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	213
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	PREVIOUS HISTORY OF HERNIA REPAIR
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）の白人男性であり，開始時にメトトレキサート（以下「MTX」）群にランダム化され，投与 183 日目に MTX + ウパダシチニブ 30 mg 併用投与に移行した。元喫煙者（1 箱／日を 20 年間）及び飲酒者（2 杯未満／日）であった。関連する病歴は，右鼡径ヘルニア及びヘルニア修復（30 年前）であった。被験者は嵌頓鼡径ヘルニアを発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 212 日目，右下腹部から陰嚢に放散する重度で鋭い持続性の腹痛が 2 時間続いたため，被験者は救急科を受診した。当日，被験者は重いものを持ち上げた際に，急な疼痛と腫脹を感じたことを報告した。コンピュータ断層撮影検査の結果，右嵌頓鼡径ヘルニアが認められた。翌日，被験者は入院し，メッシュを用いた腹腔鏡下ヘルニア修復及び開腹臍ヘルニア修復が行われた。治療薬として，モルヒネ，paracetamol 及びヒドロモルフォンが投与された。本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 213 日目，本事象は消失したと判断された。投与 216 日目，被験者は退院した。

治験責任医師及び治験依頼者は，嵌頓鼡径ヘルニア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，過去のヘルニア修復の病歴を挙げ，その他のリスク因子として年齢及び性別を挙げた。

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
関節脱臼	X			
交通事故	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO MTX	6[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	20[redacted]
NEPHROLITHIASIS	19[redacted]
OBESITY	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ELEVATED BLOOD GLUCOSE	[redacted]20[redacted]
ELEVATED URIC ACID	[redacted]20[redacted]
HERNIAL DISK L4-L5	19[redacted]
JOINT PAIN	20[redacted]
JOINT PAIN IN HAND	20[redacted]
LEFT ROTATOR CUFF TEAR	20[redacted]
LOW BACK PAIN	19[redacted]
RIGHT ROTATOR CUFF TEAR	20[redacted]
TRIGLYCERIDEMIA	20[redacted]
GENITOURINARY: LASER LITHOTRIPSY	19[redacted]
GENITOURINARY: VASECTOMY	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: BACK SURGERY	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT ROTATOR CUFF TEAR SURGERY	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT ROTATOR CUFF TEAR	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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 349	349
MTX TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 350		

Other Medications - Medications 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
LISINOPRIL	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
VICODIN	1 TAB	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	1	ONGOING
HYDROMORPHONE	1 MG	OTHER (ONCE)	82	82
HYDROMORPHONE	1 MG	OTHER (Q4H PRN)	82	83
KETOROLAC	30 MG	OTHER (ONCE)	82	82
ONDANSETRON	8 MG	OTHER (ONCE)	82	82
SODIUM CHLORIDE	1000 ML	OTHER (ONCE)	82	82

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	DISLOCATION OF ACROMIOCLAVICULAR JOINT., MOTOR VEHICLE ACCIDENT
Preferred term	関節脱臼; 交通事故
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 82
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	CAR 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，6[redacted] 歳（登録時）の白人男性であり，メトトレキサート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～）及び両肩回旋筋腱板症候群であった。ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は関節脱臼及び交通事故を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 82 日目，被験者は自動車事故で肩鎖関節を脱臼し，同日に入院した。被験者は走行中のトラックから落ち，仰向けに倒れ頭部及び両肩部を打撲した。悪心，嘔吐，意識消失及び視覚変化の症状はなく，入院時の Glasgow coma score は 15 であった。頭皮及び左肩部に皮膚擦過傷があり，左肩甲骨が突出し，腫脹及び圧痛が認められた。左肩部の X 線検査では，急性骨折は認められず，肩鎖関節の軽度上方脱臼が確認された。外科手術は不要であり，疼痛に対する治療薬として，ヒドロモルフォン，ketorolac 及び cyclobenzaprine 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 86 日目，関節脱臼及び交通事故は軽快し，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，関節脱臼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，自動車事故を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

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

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD TO ABT-494 30 MG QD	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ANXIETY	20[redacted]
LEFT 5TH MTP NODULE	[redacted]20[redacted]
LEFT ULNOCARPAL IMPACTION SYNDROME	[redacted]20[redacted]
LEFT WRIST PAIN	[redacted]20[redacted]
PILONIDAL ABSCESS	20[redacted]
SCAPHOLUNATIC LIGAMENT TEAR LEFT WRIST	[redacted]20[redacted]
UTERINE CYSTS	20[redacted]
GENITOURINARY: HYSTERECTOMY	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: PILONIDACTOMY	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (BEFORE, 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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 336	336
ABT-494 30 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 337	[redacted]20[redacted] / 678	342

Other Medications - Medications 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	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
VALSARTAN	160 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BUPROPION	150 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	2 MG	QD	127	ONGOING
ROSUVASTATIN	2.5 MG	OTHER (3 DAYS A WEEK (M,W,F))	201	598
VERAPAMIL	180 MG	QD	400	419
VERAPAMIL	240 MG	QD	420	ONGOING
ROSUVASTATIN	5 MG	QD	599	ONGOING

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	LATENT TUBERCULOSIS
Preferred term	潜伏結核
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 436
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	649
Duration of AE	214 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	PNEUMONIA
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 650
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	678
Duration of AE	29 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	UNKNOWN AT THIS TIME
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 30 mg 群にランダム化された。元喫煙者（0.5 箱／日を 30 年間，20[redacted] 年に禁煙）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。結核の病歴及び潜伏結核のリスク因子はなかった。カルメット・ゲラン結核菌ワクチンの接種歴は不明であった。被験者は潜伏結核及び肺炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 337 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）はクォンティフェロン検査の結果が不確定であった。胸部 X 線検査の結果は正常であり，活動性結核の徴候や過去の結核感染を示す所見は認められなかった。投与 421 日目，2 回目のクォンティフェロン検査の結果が再度，不確定であったことから，陽性と判断された。投与 436 日目，被験者は潜伏結核と診断され，治療薬として，イソニアジド及びピリドキシンが投与された。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 649 日目，本事象は消失したと判断された。

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。

Clinical Course of Event 2:

投与 650 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は息切れ，発熱，悪寒及びクリーム色の喀痰を伴う湿性咳嗽の症状を伴う肺炎（2 回目）を発現した。被験者は先行して非重篤な肺炎（消失）を発現していた。症状発現後，かかりつけ医はアモキシシリンを 3 日分処方したが，症状が悪化したため，投与 663 日目に被験者は入院した。パルスオキシメトリは 82%であった。胸部 X

線検査の結果，右肺基部に軽度の間質性浸潤の可能性が認められた。心電図検査の結果，異常がみられ，下壁誘導及び側壁誘導での ST 低下，QT 間隔の延長，及び発現時期不明の中隔心筋梗塞が認められた。治療薬として，アジスロマイシン及び酸素 2 L が投与された。胸部のコンピュータ断層撮影検査（造影剤あり）の結果，肺塞栓症の徴候は認められず，網状結節性の浸潤が中肺野及び下肺野内を中心として右肺全般に認められた。右肺底部に微小な無気肺が認められたが，気胸や胸水は認められなかった。経胸壁心エコー画像から，軽度の肺動脈高血圧症が示唆され，心膜にわずかな心膜液貯留が認められた。投与 671 日目，胸部 X 線検査（再検査）の結果，右下肺の持続性の間質性浸潤を伴う換気の改善が認められた。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は中止され（最終投与日は投与 678 日目），同日に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 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
Day 1	2.37	7.39
Day 590	1.67	4.16
Day 663	5.3 (Lymphocytes % Reference Range: 18.0 - 42.0%)	84.9 (Neutrophils % Reference Range: 50.0 - 75.0%)
Day 705 (Post Treatment Day 28)	1.52	4.96

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
憩室炎	X			X

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

Medical History*	Onset Date
DEPRESSION: FATIGUE	20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DECREASED LUNG VOLUMES	20[redacted]
HEARTBURN	[redacted]20[redacted]
LATENT TUBERCULOSIS	[redacted]20[redacted]
MENOPAUSE	[redacted]20[redacted]
RESTLESS LEGS	
TONSIL REMOVAL	[redacted]20[redacted]
VITAMIN B DEFICIENCY	[redacted]20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: BLADDER SUSPENSION	[redacted]20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: HYSTERECTOMY	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, P11Y 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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 345	345
ABT-494 30 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 346		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
PYRIDOXINE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ESTRATEST HS	25 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BUPROPION	450 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
GABAPENTIN	300 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVOTHYROXINE	0.112 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PYRIDOXINE	50 MG	QD	-14	339
HYDROMORPHONE	4 MG	PRN	223	230
OXYCOCET	5/325 MG	PRN	223	230

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

Event Description	ACUTE DIVERTICULITIS
Preferred term	憩室炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 223
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	230
Duration of AE	8 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	DIVERTICULITIS
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 27.3（過体重と判断された），元喫煙者（1 箱／日を 11 年間，20[redacted] 年に禁煙）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。被験者は憩室炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 223 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は腹痛のため救急治療室を受診し，急性憩室炎のため同日，入院した。診断及び治療方法は報告されなかった。治療薬として，oxycocet 及びヒドロモルフォンが投与された。本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 230 日目，本事象は消失したと判断された。投与 233 日目，被験者は退院した。

治験責任医師及び治験依頼者は，憩室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（6[redacted] 歳，憩室炎の可能性増大），喫煙歴（1 箱／日を 11 年間）及び過体重（BMI が 27.3）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
胸痛	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD TO ABT-494 15 MG QD	4[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DEPRESSION: NO FURTHER DETAILS	20[redacted]
DIABETES MELLITUS	20[redacted]
HYPERTENSION	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
FATTY LIVER	20[redacted]
HYPERCHOLESTEROLEMIA	20[redacted]
SEASONAL ALLERGIES	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (ONGOING)	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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 351	351
ABT-494 15 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 352		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
LORATADINE	10 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
ATORVASTATIN	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METOPROLOL	50 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FENOFIBRATE	145 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LISINOPRIL	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
NABUMETONE	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
SERTRALINE	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METFORMIN	1000 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
EXENATIDE	2 MG	EVERY WEEK	-301	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	325 MG	QD	286	286
BENZONATATE	100 MG	TID	109	ONGOING
GLYCERYL TRINITRATE	0.4 MG	PRN	286	286
OXYCOCET	5/325 MG	PRN	286	287
SERTRALINE	200 MG	QD	286	286

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	CHEST PAIN
Preferred term	胸痛
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 286
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	287
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	CHEST WALL PAIN (NON CARDIAC CHEST 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，4[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。BMI は 34.6（肥満と判断された），噛みたばこ使用者であった。関連する病歴は，高血圧，糖尿病及び高コレステロール血症であった。被験者は胸痛を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 286 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は胸痛を発現し，精査及び観察のため，同日入院した。主な症状は，呼吸時に悪化する胸痛，発汗，並びに息切れを伴うしびれ感及びピリピリ感であった。入院日の心電図検査の結果，正常洞調律及び下壁梗塞が認められた（発現時期不明）。心筋血流イメージングでは，境界線が異常に増大した一過性虚血性拡大（偶発的所見と考えられた）が認められ，その他の駆出率は正常であった。核医学イメージングによる心臓負荷心電図検査の結果，血液動態学的反応は正常であった。胸部 X 線検査の結果は正常であった。一連のトロポニン T は 0.01（基準範囲：< 0.01 ng/mL），D ダイマーは 0.26（基準範囲：0.0～0.58 mg/L）であり，いずれも正常範囲内と判断された。治療薬として，oxycocet，glyceryl trinitrate 及び acetylsalicylic acid 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 287 日目，心電図検査の結果は正常洞調律であり，本事象は消失したと判断され，被験者は退院した。

治験責任医師及び治験依頼者は，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，糖尿病，高血圧及び高脂血症を含む複数の心臓のリスク因子を有する被験者の筋骨格系疼痛又は心痛を挙げた。

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		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD TO ABT-494 15 MG QD	6[redacted]	MALE	WHITE

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
OSTEOCHONDROSIS	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P10Y 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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 175	175

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
AMBROXOL	75 MG	QD	176	178
AMOXI-CLAVULANICO	875/125 MG	BID	176	178

ANTI CD4 ANTIBODIES W/ANTI HISTAMIN ANTIBODIE	NA NA	OTHER (NA)	179	190
BETAMETHASONE	NA NA	OTHER (NA)	179	190
CEFEPIME	NA NA	OTHER (NA)	179	190
COLECALCIFEROL	4 DROPS	QD	-20	ONGOING
DECAMETHOXINE	NA NA	OTHER (NA)	179	190
DURAPATITE	2 TAB	QD	-20	ONGOING
FOLIC ACID	5.0 MG	EVERY WEEK	2	ONGOING
MELOXICAM	15 MG	QD	-20	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	8 MG	QD	-20	ONGOING
MYRTOL	NA NA	OTHER (NA)	179	190
PENTOXIFYLLINE	NA NA	OTHER (NA)	179	190
VALSARTAN	80 MG	QD	-20	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] / 179 (4 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	268 (93 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	90 DAYS
Severity	SEVERE
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	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 15 mg 群にランダム化された。喫煙者（1 箱／日を 10 年間）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。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 179 日目（最終投与後 4 日目），被験者は継続する咳のため入院した。胸部 X 線検査の結果，肺炎が認められた。胸部コンピュータ断層撮影検査の結果，肺炎が確認された。喀痰培養検査の結果，結核は陰性であった。治療薬として，decamethoxin，抗 CD4 抗体及び抗ヒスタミン抗体併用，myrtol，ベタメタゾン，pentoxifylline 並びにセフェピムが投与された。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。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 175 日目）。投与 190 日目（最終投与後 15 日目），被験者は退院した。投与 268 日目（最終投与後 93 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 Laboratory Values

Treatment Day	White Blood Cells Reference Range: Normal Ranges Not Reported/Units 10^9/uL	Erythrocyte Sedimentation Rate Reference Range: Normal Ranges Not Reported/Units: mm/h	Hemoglobin Reference Range: Normal Ranges Not Reported/Units: g/L
Day 182	9.5	40	128

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	2.94	8.25
Day 113	3.3	6.3
Day 141	3.71	5.47
Day 171	2.94	8.0
Day 205	1.3	9.14

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
血管浮腫	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO MTX	5[redacted]	FEMALE	ASIAN

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DIFFUSE GOITER	
MIOMA UTERI	
POSTMENOPAUSE	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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 336	336
MTX TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 337		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
CHLOROPYRAMINE	20 MG	QD	161	161

CLEMASTINE	1 MG	QD	161	162
DICLOFENAC	75 MG	QD	-31	341
FOLIC ACID	1 MG	QD	2	ONGOING
PREDNISOLONE	5 MG	QD	-30	ONGOING
PREDNISOLONE	60 MG	QD	161	161

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ANGIOEDEMA
Preferred term	血管浮腫
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 161
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	161
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	THE SUBJECT ATE A CAKE WITH CREAM CONTAINING EGG PROTEIN, BAKLAVA WITH WALNUTS, THREE GLASSES OF COLA, WHITE WINE 1 DRINK. [redacted], 20[redacted] AT 19:00
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	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）のアジア人女性であり，メトトレキサート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。既知のリスク因子はなかった。被験者は血管浮腫を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 161 日目，被験者は血管浮腫を発現した。本事象の発現前に，卵蛋白を含むクリームを使用したケーキ，クルミを使ったバクラヴァ（菓子），コーラ 3 杯及び白ワイン 1 杯を摂取していた。5 時間後，呼吸困難，咽喉刺激感及び顔面浮腫が認められ，被験者は救急治療室を受診した。血圧は 140/80 mm/Hg であった。治療薬として，プレドニゾロン，chloropyramine 及びクレマスチンが投与された。治療の 1 時間後に症状は消失し，同日，血管浮腫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，血管浮腫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，血管浮腫を引き起こすことが知られている食品の摂取を挙げた。

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
細菌性角膜炎	X			X
眼帯状疱疹				X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 7.5 MG QD TO ABT-494 7.5 MG QD	7[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
EYE DISEASE/DISORDER: HERPES OCULAR	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: RETINAL DETACHMENT	19[redacted]
HYPERLIPIDEMIA	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
OSTEOPOROSIS	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
HASHIMOTO'S DISEASE	[redacted]20[redacted]
HEPATITIS B CORE ANTIGEN POSITIVE	[redacted]20[redacted]
LATENT TB	[redacted]20[redacted]
POST MENOPAUSAL	19[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: CATARACT OPERATION	[redacted]20[redacted]
METABOLIC: STRUMECTOMY	[redacted]20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: TOOTH EXTRACTION	[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 7.5 MG QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 336	336
ABT-494 7.5 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 337		

Other Medications - Medications 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
ACICLOVIR	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FLUOROMETHOLONE	PROPER QUANTITY APPLICATION	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVOFLOXACIN	PROPER QUANTITY APPLICATION	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
RANITIDINE	150 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
EICOSAPENTAENOIC ACID	600 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
PRAVASTATIN	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CILNIDIPINE	10 MG	QD	-37	ONGOING
INDOMETACIN	200 MG	BID	-91	ONGOING
RISEDRONIC ACID	17.5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	3	668
LOXOPROFEN	50 MG	PRN	338	ONGOING
AMPICILLIN	1 G	TID	489	489
CEFMENOXIME	PROPER QUANTITY APPLICATION	OTHER (EVERY HOUR)	489	509
MEPIVACAINE	10 ML	QD	483	483
MEPIVACAINE	5 ML	QD	483	483
TOBRAMYCIN	PROPER QUANTITY APPLICATION	OTHER (EVERY HOUR)	489	506
TRAMADOL	25 MG	BID	492	587
VALACICLOVIR	1000 MG	TID	499	504

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

Event Description	THE CORNEAL ULCER OF THE RIGHT EYE(BY PNEUMOCOCCUS)
Preferred term	細菌性角膜炎

AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 489
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	517
Duration of AE	29 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: EVENT OF INTEREST*

Event Description	OPHTHALMIC HERPES ZOSTER
Preferred term	眼帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 499
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	504
Duration of AE	6 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，7[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。非喫煙者及び元飲酒者（2 杯未満／日）であった。病歴は，関節リウマチ（19[redacted] 年～）であった。関連する病歴は，眼ヘルペス，網膜剥離及び白内障手術であった。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。被験者は細菌性角膜炎及び眼帯状疱疹を発現した。

Clinical Course of Event 1 and 2:

投与 489 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は右眼の疼痛のため眼科を受診後に入院し，肺炎球菌による右眼の角膜潰瘍と診断された。被験者は単純ヘルペス性角膜炎（未消失）を併発していた。治療薬として，セフメノキシム，アンピシリン及びトブラマイシンが投与された。投与 499 日目，被験者は右眼帯状疱疹を発現し，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。病歴及び身体検査に基づき確定診断された。関連する臨床検査値を下表に示す。細菌性角膜炎及び眼帯状疱疹のため，治験薬の投与は中断された。投与 504 日目，眼帯状疱疹は消失したと判断された。投与 517 日目，細菌性角膜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，細菌性角膜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，細菌性角膜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，ヘルペス性角膜炎及び既存の関節リウマチを含むリスク因子を挙げた。

治験責任医師は，眼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 × 10^3/uL	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3/uL	White Blood Cells Reference Range: 3.80 - 10.70 × 10^3/uL
Day 1	1.27	5.87	7.76
Day 422	1.24	4.68	6.4
Day 519	1.49	3.98	6.04
Day 587	1.48	3.26	5.29

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
挫傷	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 7.5 MG QD TO ABT-494 7.5 MG QD	7[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: IRON DEFICIENCY ANEMIA	[redacted]20[redacted]
COGNITIVE OR PSYCHIATRIC DISORDER: DEMENTIA ALZHEIMER'S TYPE	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: OPEN ANGLE GLAUCOMA	[redacted]20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA	20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]19[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]19[redacted]
PEPTIC ULCER DISEASE: GASTRIC ULCER	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]
SLEEP APNEA: INSOMNIA	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
AUTNOMIC NERVOUS SYSTEM IMBALANCE	19[redacted]
BLEPHAROSPASM	20[redacted]
FRACTURES	20[redacted]
OTITIS EXTEMA	[redacted]20[redacted]
POST MENOPAUSAL	19[redacted]
THYROID TUMOUR	[redacted]20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: CATARACT	[redacted]20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: OTITIS MEDIA SEROUS	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: APPENDICTIS	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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 336	336
ABT-494 7.5 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 337		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
DONEPEZIL	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MAGNESIUM OXIDE	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
POLAPREZINC	75 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
ELDECALCITOL	0.75 UG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
RISEDRONIC ACID	17.5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
ZOLPIDEM	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CLOTIAZEPAM	5 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
FLUNITRAZEPAM	2 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVETIRACETAM	250 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREGABALIN	50 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
CILNIDIPINE	10 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
AZARGA	1 DROPS	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
BIMATOPROST	1 DROPS	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CINAL	1 TABLET	BID	-32	72
DICLOFENAC	1 MG	QD	-35	ONGOING
DICLOFENAC	1 MG	PRN	70	133
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	3	584
IRON	50 MG	BID	-32	72
IRSOGLADINE	2 MG	PRN	-35	ONGOING
LAFUTIDINE	10 MG	BID	-32	ONGOING
MEMANTINE	20 MG	QD	3	ONGOING
OFLOXACIN	1 DROPS	PRN	-60	ONGOING
PARACETAMOL	200 MG	PRN	-35	ONGOING
PREDNISOLONE	2.5 MG	QD	-14	ONGOING

PREDNISOLONE	5 MG	QD	-14	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	CONTUSION OF BACK
Preferred term	挫傷
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 70
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	133
Duration of AE	64 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 FELL DOWN AND SHE HIT THE BACK. SHE HAS A PAIN IN THE BACK, WALKING HAS BECOME A LITTLE MORE DIFFICULT. SHE BECAME UNABLE TO WALK.
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 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～），アルツハイマー型認知症，自律神経失調及び開放隅角緑内障であった。被験者は挫傷を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 70 日目，被験者は転倒し，背中を打った。投与 93 日目，被験者は歩行不能のため入院し，背部の挫傷と診断された。被験者はリハビリテーション及び電気療法を受け，治療薬として，ジクロフェナクが局所投与された。被験者の状態は改善し，背部痛なく歩行可能となった。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 133 日目，本事象は消失したと判断され，被験者は退院した。

治験責任医師及び治験依頼者は，挫傷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，転倒による背部の外傷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
帯状疱疹				X
前立腺炎	X			X

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

Medical History*	Onset Date
CARDIAC ARRHYTHMIA: ATRIAL FIBRILLATION	20[redacted]
CARDIAC ARRHYTHMIA: VENTRICULAR EXTRASYSTOLES	19[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: LOW VISUAL ACUITY	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CALCULUS URETERIC	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (ONGOING, 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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 35	35

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
DORIPENEM	0.25 G	QD	50	50
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	1	33
PREDNISOLONE	10 MG	OTHER (EVERY OTHER DAY)	-28	26
REBAMIPIDE	100 MG	QD	-21	26
VALACICLOVIR	500 MG	TID	36	43
VIDARABINE	APPLICATION APPLICATION	PRN	36	ONGOING

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 27
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	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	ACUTE PROSTATITIS
Preferred term	前立腺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 50 (15 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	61 (26 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
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，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。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。水痘及び帯状疱疹の病歴はなく，帯状疱疹ワクチンの接種歴もなかった。被験者は帯状疱疹及び前立腺炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 27 日目，被験者は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ず）。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，valacyclovir 及びビダラビンが投与された。投与 35 日目，被験者は試験を中止した（最終投与日は投与 35 日目）。最終診察時点で，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: 0.80 - 3.00 × 10^3/uL	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3/uL
Day 1	1.94	8.34
Day 26	1.48	3.80
Day 36 (Post-Treatment Day 1)	2.13	3.77

Clinical Course of Event 2:

投与 50 日目（最終投与後 15 日目），被験者は急性前立腺炎を発現し，尿管カテーテル留置のため，入院した。被験者は前日に発熱及び排尿困難の症状があり，病院を受診し，治療薬としてドリペネムが投与された。C-反応性蛋白は 15.11 mg/dL（基準範囲：0～0.3 mg/dL）であった。治療薬として，ロキソプロフェン，セフォゾプラン，レボフロキサシン，ジクロフェナク，ロキソプロフェン及びシロドシンが投与された。投与 61 日目（最終投与後 26 日目），前立腺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，前立腺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，前立腺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，前立腺炎発現時には

治験薬の投与中止から 16 日間が経過していたことから治験薬との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
突然死	X		X	X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD TO ABT-494 30 MG QD	7[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
HYPERLIPIDEMIA: THE SUBJECT IS TAKING MEDICINE.	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
MENOPAUSE	

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 QD TREATMENT PERIOD 1 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
BUFFERIN	81 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ROSUVASTATIN	2.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

TWYNSTA	TELMISARTAN40 AMLODIPINE5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LOXOPROFEN	60 MG	PRN	-20	ONGOING
PREGABALIN	25 MG	QD	-20	ONGOING
RABBIT VACCINIA EXTRACT	8 UNIT	BID	-20	28
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	1	ONGOING
FOLINIC ACID	9 MG	PRN	37	37
FOLINIC ACID	12.5 MG	QID	37	40
KETOPROFEN	40 MG	PRN	1	ONGOING
RABEPRAZOLE	10 MG	QD	1	28

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

Event Description	SUDDEN DEATH
Preferred term	突然死
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 51 (15 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	51 (15 DAYS 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	IT IS INFORMATION FROM SUBJECT'S DAUGHTER, DETAILS ARE UNKNOWN.HOWEVER, AS IT HAS BEEN CONFIRMED THAT THE SUBJECT HAD NO CHANGE UNTIL THE LAST NIGHT, IT IS A SUDDEN AND ACCIDENTAL EVENT.
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，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。非喫煙者及び飲酒者（2 杯未満／日）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），高血圧及び高脂血症であった。非ステロイド系抗炎症薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は突然死した。

Clinical Course of Event 1:

投与 51 日目（最終投与後 15 日目），被験者は突然死した。被験者は，汎血球減少症及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加を併発していた。被験者は，同日の 20 時 30 分くらいまで被験者の娘と一緒にいた。投与 52 日目（最終投与後 16 日目）の 3 時，被験者の娘は複数回連絡を試みた後，家を訪問し，被験者がバスルームで死亡しているのを発見した。診断検査，臨床的介入又は治療は報告されなかった。被験者は，今後の有害事象を懸念して同意撤回しており，死亡時，治験薬の投与は中止していた（最終投与日は投与 36 日目）。剖検は行われず，死亡診断書は提供されなかった。死因は不明と報告され，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，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，本被験者（7[redacted] 歳女性）には高血圧及び高脂血症の病歴があり，突然死は心血管系事象（急性心筋梗塞，脳血管発作又は不整脈）によるものである可能性が高いこと，被験者に直近に感染症の徴候はなかったこと，並びに突然死の 15 日前に治験薬の投与は中止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
前立腺癌	X	X		X
前立腺特異性抗原増加				X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 7.5 MG QD TO ABT-494 7.5 MG QD	6[redacted]	MALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
ASTHMA	20[redacted]
BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA	[redacted]20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
LUMBAGO	20[redacted]
GASTROINTESTINAL: SURGERY FOR ANAL FISTULA	19[redacted]
GASTROINTESTINAL: SURGERY FOR ANAL PROLAPSE	20[redacted]

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 7.5 MG QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 336	336
ABT-494 7.5 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 337	[redacted]20[redacted] / 407	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
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	3	409
LANSOPRAZOLE	15 MG	QD	-30	ONGOING
LOXOPROFEN	50 MG	PRN	-41	337
LOXOPROFEN	ADEQUATE DOSE G	PRN	-41	337
LOXOPROFEN	60 MG	TID	-30	ONGOING
REBAMIPIDE	100 MG	TID	-41	ONGOING
BICANATE	500 ML	PRN	388	388
BUPIVACAINE	4 ML	OTHER (ONCE)	388	388
CARBOHYDRATES NOS W/POTASSIUM CHLORIDE/SODIUM	500 ML	PRN	388	389
CEFAZOLIN	1 G	OTHER (ONCE)	388	388
DICLOFENAC	25 MG	PRN	388	388
LEVOFLOXACIN	500 MG	QD	389	393
LIDOCAINE	10 ML	OTHER (ONCE)	388	388
LIDOCAINE	30 ML	OTHER (CNCE)	388	388
PHYSIO 140	500 ML	OTHER (ONCE)	388	388
POVIDONE-IODINE	250 ML	OTHER (ONCE)	388	388
RINGER-LACTATE	500 ML	PRN	388	388

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	PSA INCREASED
Preferred term	前立腺特異性抗原増加
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 198
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, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	CARCINOMA OF THE PROSTATE
Preferred term	前立腺癌
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 406
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	ACCIDENTAL COMPLICATION. BECAUSE THE SUBJECT HAVE PSA INCREASED BEFORE THE CLINICAL TRIAL
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，ウパダシチニブ 7.5 mg 群にランダム化された。元喫煙者（1 箱／日を 4 年間，19[redacted] 年に禁煙）であった。病歴は関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び良性前立腺肥大症であった。被験者は前立腺特異性抗原増加及び前立腺癌を発現した。

Clinical Course of Event 1 and 2:

投与 198 日目，被験者は前立腺特異性抗原増加を発現した。前立腺特異性抗原は，ベースライン前に 3.64 ng/mL（基準範囲：0～4 ng/mL），投与 198 日目に 5.36 ng/mL であった。投与 406 日目，前立腺の生検が行われ，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は前立腺癌と診断された。本事象のため投与された治療薬の報告はなかった。前立腺特異性抗原増加のため治験薬の投与は中断され，その後，前立腺癌のため投与は中止された（最終投与日は投与 407 日目）。最終診察時点で，前立腺特異性抗原増加及び前立腺癌はいずれも未消失であった。

治験責任医師は，前立腺特異性抗原増加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，前立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，年齢とより関連が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
黄斑円孔	X			

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

Medical History*	Onset Date
OSTEOARTHRITIS	20[redacted]
OSTEOPOROSIS	20[redacted]
PEPTIC ULCER DISEASE	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
POST MENOPAUSE	20[redacted]
REACTIVE LYMPHADENOPATHY	[redacted]20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: EMPYEMA DRAINAGE	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (BEFORE, P10Y 0.2 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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 336	336
ABT-494 30 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 337		

Other Medications - Medications 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	-35	ONGOING
ELDECALCITOL	0.75 NG	QD	-30	ONGOING
ESOMEPRAZOLE	20 MG	QD	-35	ONGOING
FELBINAC	APPLICATION ML	PRN	85	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	3	416
MINODRONIC ACID	50 MG	OTHER (ONCE A MONTH)	-24	ONGOING
PREDNISOLONE	3 MG	QD	-28	ONGOING
REBAMIPIDE	100 MG	TID	-35	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	LEFE MACULAR HOLE
Preferred term	黄斑円孔
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 224
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	265
Duration of AE	42 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，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。ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は黄斑円孔を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 224 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は左眼の視力喪失を発現したが，経過観察することとした。投与 227 日目，視力喪失が改善しなかったため，被験者は地域の眼科医を受診し

た。黄斑円孔と診断され，外科治療を勧められた。投与 254 日目，黄斑円孔に対する外科治療のため被験者は入院した。投与 255 日目，内境界膜剥離術及び経扁平部硝子体切除術が行われ，眼内レンズが留置された。治療薬としてレボフロキサシンが投与された。術後経過に問題は認められなかった。本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 265 日目，本事象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，黄斑円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，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，年齢及び性別を含むリスク因子に加え，本事象の病因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
出血性胃潰瘍	X	X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 7.5 MG QD TO ABT-494 7.5 MG QD	7[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: IRON DEFICIENCY ANEMIA	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]19[redacted]
PEPTIC ULCER DISEASE: GASTRIC ULCER	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CONSTIPATION	19[redacted]
NECK,SHOULDER AND ARM SYMDROME	[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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 20	20

Other Medications - Medications 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]	19
LOXOPROFEN	100 MG	PRN	Y: 20[redacted]	19
EPERISONE	50 MG	TID	Y: 20[redacted]	19
ECABET	1.5 G	BID	-59	19
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	2	16
IRSOGLADINE	2 MG	BID	-59	19
MAGNESIUM OXIDE	660 MG	TID	-10	19
NIZATIDINE	150 MG	BID	-10	19
PARACETAMOL	400 MG	BID	-34	19
VONOPRAZAN	20 MG	QD	-59	-11

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

Event Description	GASTRIC ULCER HEMORRHAGE
Preferred term	出血性胃潰瘍
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 18
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	31 (11 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	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，7[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～），胃潰瘍及び鉄欠乏性貧血であった。被験者は出血性胃潰瘍を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 18 日目，被験者は持続性の胸やけ及び黒色便を訴え，病院を受診した。投与 19 日目，胃内視鏡検査で胃の出血が明らかになった。被験者は詳細な検査を受けるため，入院した。腹部コンピュータ断層撮影検査では出血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 20 日目）。投与 21 日目（最終投与後 1 日目），胃内視鏡検査で 2 箇所の胃潰瘍が認められたが，活動性の出血及び血塊は認められなかった。投与 22 日目（最終投与後 2 日目），被験者に貧血が認められた。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，dextrose 及び塩化ナトリウム，アセチルシステイン（アラニンを含有），アルギニン及びアスコルビン酸，カルバゾクロム，トラネキサム酸，アルギン酸，レバミピド，ボノプラザン，並びにエソメプラゾールが投与された。併用薬のオルメサルタン，ロキソプロフェン，エペリゾン，イルソグラジン，paracetamol，ニザチジン及び葉酸の投与は中止された。投与 26 日目（最終投与後 6 日目），被験者は良好な状態で退院した。投与 31 日目（最終投与後 11 日目），本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，出血性胃潰瘍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，出血性胃潰瘍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，既存の消化性潰瘍，及び本事象発現時の治験薬の投与期間が 17 日間であったため時間的な関連性は考えにくいことを挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	**Hemoglobin** **Reference Range: 11.6 - 14.8 g/dL**
Day 19	11.1
Day 20	10.9
Day 22 (Post-Treatment Day 2)	9.1
Day 58 (Post-Treatment Day 38)	10.6 (Reference Range 11.5 - 15.8 g/dL)
Day 86 (Post-Treatment Day 66)	11.4 (Reference Range 11.5 - 15.8 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
急性腎障害	X			X
帯状疱疹				X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD TO ABT-494 15 MG QD	7[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
DIABETES MELLITUS	[redacted]20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: HYPERCHOLESTEROLAEMIA	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CONSTIPATION	19[redacted]
POST MENOPAUSAL	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (BEFORE, 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 15 MG QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 336	336
ABT-494 15 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 337		

Other Medications - Medications 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	37.5 MG	BID	Y: 20[redacted]	530
MINODRONIC ACID	50 MG	OTHER (EVERY MONTH)	Y: 20[redacted]	ONGOING
NIZATIDINE	75 MG	BID	Y: 20[redacted]	530
SIMVASTATIN	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	530
ELDECALCITOL	0.75 UG	QD	-364	530
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	3	528
PREDNISOLONE	3 MG	QD	-166	ONGOING
SITAGLIPTIN	50 MG	QD	-145	532
VALSARTAN	40 MG	QD	-213	530
KETOPROFEN	40 MG	PRN	421	ONGOING
MOSAPRIDE	5 MG	TID	527	530
SODIUM BICARBONATE	1.4 ML	BID	531	533
SODIUM CHLORIDE	1 L	QD	531	532
SOLITA-T1	500 ML	BID	531	532
VALACICLOVIR	1000 MG	TID	527	530

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 526
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 #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	ACUTE RENAL FAILURE
Preferred term	急性腎障害
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 531
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	536
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	DRUG ADMINISTRATION (SUSPECTED DRUG : VALACICLOVIR HYDROCHLORIDE, NSAIDS, ANGIOTENSIN II RECEPTOR BLOCKER)
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。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），高血圧及び糖尿病であった。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～）及び非ステロイド系抗炎症薬（以下「NSAID」）（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は帯状疱疹及び急性腎障害を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 526 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は背部両側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。治療薬として，バラシクロビル，ビダラビン及びプレガバリンが投与された。投与 531 日目，急性腎不全のため被験者は入院した。症状は，食欲不振，浮動性めまい，尿量減少，脱水，下痢，疲労，嘔吐及び脱力であった。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，炭酸水素ナトリウム，塩化ナトリウム，carbohydrates NOS w/potassium/sodium，osmosal 及び Solita-T1 が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，ジクロフェナク及びケトプロフェンであった。帯状疱疹及び急性腎障害のため治験薬の投与は中断された。治験薬の投与再開時に急性腎不全の再発は認められなかった。投与 536 日目，急性腎不全は消失したと判断され，被験者は退院した。最終診察時点で，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。

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，バラシクロビル及び NSAID の使用，降圧剤の使用，既存の糖尿病を含むリスク因子に加え，治験薬の投与再開時に本事象が再発しなかったことを「関連なし」と判断した根拠に挙げた。

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 506	1.27	3.21
Day 590	1.02	5.45

Treatment Day	Urea Nitrogen Reference Range: 4 - 29 mg/dL	Creatinine Reference Range: 0.4 - 1.2 mg/dL	Serum Albumin Reference Range: 3.3 - 4.6 g/dL	Serum Protein Reference Range: 6.0 - 8.0 g/dL
Day 506	23	0.6	4.5	6.5
Day 531	68.2 (Local Lab Reference Range: 8 - 22 mg/dL)	5.47 (Local Lab Reference Range: 0.40 - 0.70 mg/dL)	3.8 (Local Lab Reference Range: 4.0 - 5.0 g/dL)	6.8 (Local Lab Reference Range: 6.7 - 8.3 g/dL)
Day 590	16	0.7	4.3	6.6

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
手首関節骨折	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD TO ABT-494 30 MG QD	5[redacted]	FEMALE	ASIAN

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
POST-MENOPAUSAL	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,2 - 4 DRINKS QD)
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)
ABT-494 30 MG QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 336	336
ABT-494 30 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 337		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ADEMETIONINE	1 TABLET	PRN	-111	ONGOING
AMINO ACID COMPLEX	4 TABLET	PRN	-111	639

GLUTAMIC ACID	3.5 G	TID	-84	639
GLUTATHIONE	500 MG	BID	-82	ONGOING
METHYLSULFONYLMETHANE	1500 MG	PRN	-172	639
MULTIVITAMINS, COMBINATIONS	1 CAPSULE	QD	-172	639
OTHER NUTRIENTS	30.4 MG	PRN	-111	639
PYCNOGENOL	150 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
QUERCETIN	1 CAPSULE	PRN	-111	ONGOING
SELENIUM	1 CAPSULE	PRN	-111	ONGOING
BIOTIN W/JUGLANS NIGRA/MAGNESIUM CAPRYLATE/OR	2 CAPSULE	PRN	-49	639
CAPIVEN	1 CAPSULE	QD	-40	639
CHLORELLA VULGARIS	4 G	PRN	-70	639
ENZYMES	1 CAPSULE	PRN	-54	ONGOING
FATIGUE FIGHT	1 CAPSULE	QID	-61	639
FISH OIL	1 CAPSULE	QD	-80	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	3	584
GLUTATHIONE	1 CAPSULE	PRN	-49	ONGOING
GLYCINE MAX	3 G	PRN	-56	639
HELIANTHUS ANNUUS	10 G	PRN	-41	639
HESPERIDIN	1 CAPSULE	PRN	-57	639
INTESTINOL	1 CAPSULE	BID	-73	639
JARRO DOPHILUS	1 CAPSULE	QD	-72	ONGOING
LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS	3 TABLET	QD	-68	ONGOING
LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS	1 CAPSULE	QD	-40	ONGOING
LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS	1 CAPSULE	PRN	-38	ONGOING
NYSTATIN	2 CAPSULE	BID	-54	639
OLEA EUROPAEA	1 CAPSULE	BID	-69	ONGOING
PEP ACID	1 CAPSULE	PRN	-44	639
PLANTAGO AFRA	20 G	PRN	-70	639
PREGNENOLONE	30 MG	QD	-56	639
PROBIOTIC	1 CAPSULE	QD	-69	ONGOING
PROBIOTICS	1 TABLET	PRN	-66	ONGOING
SACCHAROMYCES BOULARDII	1 TABLET	QD	-69	ONGOING
SILYBUM MARIANUM	1 CAPSULE	BID	-59	639
UNCARIA TOMENTOSA	2000 MG	PRN	-66	639
UNSPECIFIED HERBAL AND	1 CAPSULE	PRN	-49	ONGOING

TRADITIONAL MEDICINE				
VITAMIN B-COMPLEX, OTHER COMBINATIONS	1 CAPSULE	PRN	-58	ONGOING
VITAMINS, OTHER COMBINATIONS	1 CAPSULE	QD	-72	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	FRACTURE OF RIGHT WRIST
Preferred term	手首関節骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 121
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	359
Duration of AE	239 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	AE OCCURRED DUE TO SUBJECT FALLING DOWN.
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 30 mg 群にランダム化された。既知のリスク因子はなかった。被験者は手首関節骨折を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 121 日目，被験者は転倒し，X 線検査で右の手首関節骨折が確認された。投与 135 日目，被験者は骨折部位の観血的整復固定術を行うため入院し，投与 136 日目に退院した。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。投与 359 日目，プレートとねじが外され，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，手首関節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，転倒による外傷に関連している可能性を挙げた。

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
一過性脳虚血発作	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO MTX	8[redacted]	MALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
HYPERLIPIDEMIA	
HYPERTENSION	20[redacted]
KIDNEY DISORDER: POLYCYSTIC KIDNEY	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ATRIAL FIBRILLATION	[redacted]20[redacted]
LATENT TB	[redacted]20[redacted]
MULTIFOCAL VENTRICULAR EXTRASYSTOLE	19[redacted]
MYALGIA	20[redacted]
URTICARIA	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LUMBAR SPINAL CANAL STENOSIS	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RT. TOTAL KNEE ARTHROPLASTY	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (BEFORE, P40Y 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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 336	336
MTX TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 337		

Other Medications - Medications 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	5 MG	QD	-51	ONGOING
CILNIDIPINE	10 MG	QD	-51	588
ESOMEPRAZOLE	20 MG	QD	-37	ONGOING
LOXOPROFEN	60 MG	TID	-60	588
MECOBALAMIN	500 UG	TID	-109	ONGOING
PREGABALIN	25 MG	QD	-109	ONGOING
REBAMIPIDE	100 MG	TID	-60	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	10	ONGOING
CARVEDILOL	7.5 MG	QD	406	ONGOING
FUROSEMIDE	20 MG	QD	426	601
HEPARIN	10 ML	QD	474	479
LACTEC	500 ML	QD	474	480
OLMESARTAN	20 MG	QD	411	590

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	CEREBRAL TRONSIENT ISCHEMIC ATTACK
Preferred term	一過性脳虚血発作
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 474
Age at AE Onset	8[redacted]
AE Stopped Rx Day	483
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	IT SEEMS THAT THERE IS NOT THE DIRECT CAUSATION FROM THE ACTION MECHANISM OF THE CLINICAL EXPERIMENTAL MEDICINE. PI JUDGED THIS AE DUE TO DEHYDRATION.
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，8[redacted] 歳（登録時）のアジア人男性であり，メトトレキサート群にランダム化された。元喫煙者（25 本／日を 40 年間）及び元飲酒者（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，高脂血症，心房細動及び多源性心室性期外収縮であった。被験者は一過性脳虚血発作及び脱水を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 474 日目，被験者（発現時の年齢 8[redacted] 歳）は一過性脳虚血発作を発現した。左顔面不全麻痺を伴う意識消失のため，被験者は救急治療室に搬送された。血圧は 115/95 mmHg，心拍数は 78 回/分であり，心電図検査の結果，心房細動及び心室性期外収縮が認められた。胸部 X 線検査の結果，心肥大及びわずかなうっ血が認められた。脳の核磁気共鳴画像法検査の結果，脳萎縮が認められ，全脳への血流減少が疑われた。投与 475 日目，心臓の超音波検査の結果，軽度／中等度の大動脈弁逆流症，軽度の肺動脈弁逆流症，及び三尖弁逆流症が認められ，左心室の収縮は正常であった。治療薬としてアピキサバン，ヘパリン及びラクテックが投与された。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 483 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，一過性脳虚血発作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，高血圧，高脂血症及び既存の心房細動とより関連がある可能性を挙げた。

Clinical Course of Event 2:

投与 588 日目，被験者（発現時の年齢 8[redacted] 歳）は，食欲喪失及び低血圧を伴う脱水を発現し，入院した。被験者は尿路感染，口内炎及び下痢を併発していた。関連する臨床検査値を下表に示す。併用薬の clinidipine，ロキソプロフェン及びオルメサルタンの投与は中止された。治療薬として，カリウム／塩化物／ナトリウムを含む炭水化物（詳細不明），セフォゾプラン，clostridium butyricum 及びヘパリンが投与された。本事象のため治験薬の投与は中断された。本事象の再発は認められなかった。投与 607 日目，本事象は消失したと判断され，翌日に被験者は退院した。

治験責任医師及び治験依頼者は，脱水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フロセミド使用に関連している可能性が高いことを挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	**Creatinine** **Reference Range: 0.5 - 1.6 mg/dL**
Day 1	1.2
Day 498	1.6
Day 582	1.7
Day 588	2.10 (Local Lab Reference Range: 0.65 - 1.07 mg/dL)
Day 652	1.5

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			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD TO ABT-494 15 MG QD	8[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
DIABETES MELLITUS	[redacted]20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CATARACTA	[redacted]20[redacted]
LATENT TUBERCULOSIS	[redacted]20[redacted]
MENOPAUSE	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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 330	330
ABT-494 15 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 331		

Other Medications - Medications 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
GLIMEPIRIDE	0.5 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
RABEPRAZOLE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	378
ANAGLIPTIN	100 MG	BID	Y: 20[redacted]	385
CELECOXIB	100 MG	BID	-35	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	3	409
MAGNESIUM OXIDE	250 MG	PRN	-107	ONGOING
REBAMIPIDE	100 MG	BID	-35	ONGOING
ALFACALCIDOL	0.5 UG	BID	331	378
BENZETHONIUM	TOPICAL TOPICAL	PRN	225	ONGOING
FLURBIPROFEN	60 MG	PRN	331	ONGOING
LANOCONAZOLE	APPROPRIATE DOSE APPLICATION	PRN	288	507
MINODRONIC ACID	50 MG	OTHER (EVERY 4 WEEKS)	330	356
ROSUVASTATIN	2.5 MG	QD	189	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	FRACTURE OF LEFT CONDYLE OF THE FUMUR
Preferred term	大腿骨骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 375
Age at AE Onset	8[redacted]
AE Stopped Rx Day	427
Duration of AE	53 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	DO TO FALL.
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，8[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～），閉経及び骨粗鬆症であった。被験者は大腿骨骨折を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 375 日目，被験者（発現時の年齢 8[redacted] 歳）は転倒し，左膝を挫傷した。投与 379 日目，左膝痛のため入院した。下肢の X 線検査の結果，左膝関節内障が認められた。核磁気共鳴画像法検査で，左大腿骨顆部骨折が認められた。被験者はベッドで安静にして，治療薬は投与されなかった。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 421 日目，左下肢の X 線検査が再度実施され，左大腿骨顆部骨折に関する追加所見は報告されなかった。投与 427 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，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，他の病因として被験者が転倒した際の外傷と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 型肝炎表面抗原陽性		X		
急性腎盂腎炎	X	X		X
敗血症性ショック	X	X		X
尿管結石症		X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 7.5 MG QD TO ABT-494 7.5 MG QD	6[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
CHOLELITHIASIS	19[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: HYPERCHOLESTEROLAEMIA	19[redacted]
HYPERTENSION	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CALCULUS URINARY	19[redacted]
UTERINE MYOMA	19[redacted]
GASTROINTESTINAL: CHOLECYSTECTOMY	19[redacted]
GENITOURINARY: TOTAL HYSTERECTOMY	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 7.5 MG QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	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
ATORVASTATIN	10 MG	QD	-83	98
CANDESAR A	1 TABLETS	QD	-83	98
DOXAZOSIN	1 TABLETS	QD	-83	98
ESOMEPRAZOLE	20 MG	QD	-35	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	3	98
KETOPROFEN	80 MG	PRN	-35	98
PREDNISOLONE	3 MG	BID	-105	336
MEROPENEM	0.5 G	BID	98	107
OSELTAMIVIR	75 MG	BID	97	98
PARACETAMOL	300 MG	TID	98	108

EVENT #1: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	HEPATITIS B SURFACE ANTIGEN POSITIVE
Preferred term	B 型肝炎表面抗原陽性
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 98
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	100 (2 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	3 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	PYELONEPHRITIS ACUTE
Preferred term	急性腎盂腎炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 98
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	108 (10 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	11 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: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	SEPTIC SHOCK
Preferred term	敗血症性ショック
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 98
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	108 (10 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	11 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 #4: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	CALCULUS URETERIC OF LEFT
Preferred term	尿管結石症
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	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	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，高血圧及び尿路結石であった。被験者は急性腎盂腎炎，敗血症性ショック，尿管結石症及びB 型肝炎表面抗原陽性を発現した。

Clinical Course of Event 1, 2, 3 and 4:

投与 98 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は急性腎盂腎炎，敗血症性ショック，尿管結石症及び B 型肝炎表面抗原陽性を発現した。被験者は，入院 2 日前に発熱（40°C）及び尿量減少の症状があり，病院を受診した。インフルエンザ検査は陰性であったが，インフルエンザ感染の可能性があったため，治療薬として，オセルタミビルが投与された。投与 98 日目，被験者の状態は悪化し，血圧は 120/67 mmHg，脈拍数は 138 拍/分であった。被験者は緊急入院した。腎盂腎炎による敗血症性ショック及び左側の尿管結石と診断された。入院時の血中尿素窒素は 32.6 mg/dl（基準範囲：0～20 mg/dl），クレアチニンは 1.46 mg/dl（基準範囲：0.48～0.82 mg/dl），白血球数は 13.53 × 10^3/uL（基準範囲：3.5～8.7 × 10^3/uL），B 型肝炎表面抗原は 62.7（基準範囲：1.0 未満［C.O.I］）であった。また，尿検査の結果は，蛋白は 2+，尿素窒素は 3+，細菌は 2+，尿沈渣の結果は，赤血球は 1 視野に 5～9 個，白血球は 1 視野に 100 個，扁平上皮細胞は 1 視野に 1～4 個，硝子円柱細胞は 1 視野に 1～4 個（尿検査の基準値の報告はなかった）であった。その他の B 型肝炎パネル検査の結果は報告されず，投与 100 日目（最終投与後 2 日目），B 型肝炎表面抗原陽性は消失したと判断された。治療薬として，メロペネム，paracetamol，レボフロキサシン及びウラリットが投与された。急性腎盂腎炎，敗血症性ショック，尿管結石症及び B 型肝炎表面抗原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 98 日目）。投与 108 日目（最終投与後 10 日目），急性腎盂腎炎及び敗血症性ショックは消失したと判断され，被験者は退院した。最終診察時点で，尿管結石症は未消失と判断された。

治験責任医師は，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。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，被験者が腎盂腎炎の最も重要なリスク因子のひとつである尿路結石を有していたことを挙げた。

治験責任医師は，敗血症性ショック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，敗血症性ショックは治験薬との因果関係「関連あり」と判断し，敗血症性ショックは尿路結石による腎盂腎炎に続発した可能性があることを挙げた。

治験責任医師は，尿管結石症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，B 型肝炎表面抗原陽性は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values:

Treatment Day	Hepatitis B Core Total Reference Range: Negative	Hepatitis B Surface Antibody Reference Range: Negative	Hepatitis B Surface Antigen Reference Range: Negative
Day –34 Screening	Negative	Negative	Negative
Day 98	Not Reported	Not Reported	62.7 (Lab Reference Range: < 1.0 "C.O.I")
Day 113 (Post-Treatment Day 15)	Negative	Negative	Negative

Treatment Day	Alanine aminotransferase Reference Range: 6 - 32 U/L	Aspartate Aminotransferase Reference Range: 9 - 34 U/L	Total Bilirubin Reference Range: 0.2 - 1.2 mg/dL
Day 1	11	20	0.2
Day 85	18	23	0.4
Day 113 (Post-Treatment Day 15)	19	23	0.5
Day 134 (Post-Treatment Day 36)	17	22	0.5

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			
肺塞栓症	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO MTX	6[redacted]	FEMALE	ASIAN

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
OBESITY	
GENITOURINARY: TOTAL HYSTERECTOMY(UTERINE MYOMA)	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: MENISCUS TEAR(BOTH KNEES)	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: NEEDLE ASPIRATION(BOTH KNEES)	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: SYNOVECTOMY(BOTH KNEES)	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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 343	343
MTX TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 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
LOXOPROFEN	100 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	200 MG	BID	Y: 20[redacted]	729
PREDNISOLONE	1-2 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
REBAMIPIDE	100 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	2	ONGOING
HEPARIN	15000 UNIT	QD	729	729
LANSOPRAZOLE	15 MG	QD	729	745
METHOTREXATE	4 MG	EVERY WEEK	729	739
NIFEDIPINE	20 MG	QD	729	760

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

Event Description	PULMONARY EMBOLISM
Preferred term	肺塞栓症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 722
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
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

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	DEEP VEIN THROMBOSIS
Preferred term	深部静脈血栓症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 729
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	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，6[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，メトトレキサート群にランダム化された。BMI は 27.0（肥満），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，両側半月板損傷及び両側滑膜切除の病歴があった。ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は肺塞栓症及び深部静脈血栓症を発現した。

Clinical Course of Event 1 and 2:

投与 722 日目，被験者は 1 週間の間に徐々に呼吸困難を発現した。投与 729 日目，被験者は呼吸困難により入院し，疼痛のため両下肢を握っていた。血圧は 171/100，心拍数は 115 拍/分，呼吸数は 14 回/分，体温は 37.0°C，及び酸素飽和度は 94%～95%であった。コンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査の結果，両肺動脈に複数の肺塞栓が認められ，左膝窩静脈に血栓が疑われた。静脈超音波検査の結果，右ヒラメ静脈に血栓が確認された。心電図検査の結果は正常であった。動脈血液ガス分析の結果，酸素分圧が 68，二酸化炭素分圧が 30.7 で呼吸性アルカローシスが示唆され，D ダイマーは 6.5 µg/L（範囲：0～1 µg/L）であった。治療薬として，ヘパリン及びリバーロキサバンが投与された。投与 377 日目，CT 検査の結果，右肺動脈，左肺動脈及び左膝窩静脈の血栓はほぼ消失したことが確認された。投与 378 日目，被験者は退院した。肺塞栓症及び深部静脈血栓症のため治験薬の投与は中断された。最終診察時点で，肺塞栓症及び深部静脈血栓症は未消失と判断された。

治験責任医師は，肺塞栓症及び深部静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，肺塞栓症及び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，他の病因として，年齢，肥満及び既存の関節リウマチを含むリスク因子とより関連が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
尿管結石症	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 7.5 MG QD TO ABT-494 7.5 MG QD	7[redacted]	MALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
OSTEOARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ASTHENOPIA	[redacted]20[redacted]
COLON POLYP	[redacted]20[redacted]
GLAUCOMA	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (BEFORE, P25Y 1 PACK QD)	
CIGARS (BEFORE)	
PIPES (BEFORE)	

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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 336	336
ABT-494 7.5 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 337		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
CYANOCOBALAMIN	3 DROP	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LATANOPROST	3 DROP	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
AMLODIPINE	5 MG	QD	-219	ONGOING
CELECOXIB	200 MG	BID	-56	546
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	3	507
KETOPROFEN	240 MG	QD	-28	ONGOING
KETOPROFEN	40 MG	QD	-28	336
PARACETAMOL	400 MG	QD	-42	546
REBAMIPIDE	100 MG	BID	-56	ONGOING
TRIAMCINOLONE	UNKNOWN APPLICATION	PRN	67	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	URETER STONE
Preferred term	尿管結石症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 72
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	85
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 SEEMS THAT IT WAS DEHYDRATED THE DAY BEFORE, WHICH MAY HAVE TRIGGERED THIS ADVERSE 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，高血圧であった。被験者は尿管結石症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 72 日目，被験者は腹痛及び嘔吐を発現した。投与 74 日目，腹部 X 線検査で腸閉塞が疑われ，被験者は入院した。コンピュータ断層撮影検査では左の腎臓の尿管に軽度の拡張がみられた。また，左の腎臓の尿管の出口近くに閉塞の原因と思われる 4 mm の結石が認められた。治療薬として，carbohydrates NOS with potassium/sodium，耐性乳酸菌，ホスホマイシン，メトクロプラミド，チキジウム，amino acids NOS with electrolytes NOS/glucose/TH 及び salicin が投与された。投与 72～75 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 78 日目，被験者は退院した。投与 85 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，尿管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，ウパダシチニブ及びヤヌスキナーゼ阻害と尿管結石の形成の関連は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 Drug	Death	Event of Interest
クリプトコッカス性肺炎	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD TO ABT-494 15 MG QD	7[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ARTHRECTOMY ON MTP (BOTH II-V TOES)	[redacted]20[redacted]
CERVICAL SPONDYLOSIS	[redacted]20[redacted]
FATTY LIVER	[redacted]20[redacted]
HALLUX VALGUS	19[redacted]
OSTEOARTHRITIS OF LUMBER SPINE	[redacted]20[redacted]
POSTMENOPAUSAL	19[redacted]
SWANSON JOINT PROSTHESIS REPLACEMENT (MTP OF BOTH GREAT TOES)	[redacted]20[redacted]
TRICUSPID REGURGITATION	[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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 150	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
ASPARTATE CALCIUM	200 MG	BID	Y: 20[redacted]	158
ELDECALCITOL	0.75 UG	QD	Y: 20[redacted]	158
BACTRIM	1 TABLET	BID	113	149
BACTRIM	3 TABLETS	BID	150	151
FOLIC ACID	5 MG	QD	2	149
LEVOFLOXACIN	500 MG	QD	150	155
PIP/TAZO	4.5 G	TID	150	155

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

Event Description	CRYPTOCOCCOSIS PULMONARY
Preferred term	クリプトコッカス性肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 150
Age at AE Onset	7[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，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。非喫煙者であった。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～）及びステロイド（19[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者はクリプトコッカス性肺炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 150 日目，被験者は咳嗽の継続中にクリプトコッカス性肺炎を発現した。被験者は咳嗽増悪を訴え，病院を受診した。胸部 X 線検査で肺炎が明らかになり，被験者は入院した。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，Bactrim，レボフロキサシン，タゾバクタム／ピペラシリン，プレドニゾロン，paracetamol が投与され，酸素飽和度低下のための酸素吸入が行われた。投与 156 日目，血清クリプトコッカス・ネオフォルマンス抗原検査は再度陽性で，クリプトコッカス性肺炎と診断された。投与 158 日目，腰椎穿刺では髄膜炎は認められず，脳脊髄液のクリプトコッカス・ネオフォルマンス抗原検査は陰性であった。治療薬として，フルコナゾールの投与が開始された。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 150 日目）。投与 223 日目（最終投与後 73 日目），症状が安定していることから外来で追跡調査を行うこととして，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，クリプトコッカス性肺炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

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	White Blood Cells Reference Range: 3.6 - 9.0 10^3/uL	C-Reactive Protein Reference Range: 0 - 0.5 mg/dL	Beta D Glucan Reference Range: 0 - 20.0 PG/ml
Day 1	0.96	3.69	5.05 (Reference Range: 3.80 - 10.70 × 10^3/uL)	Not Reported	Not Reported
Day 113	1.05	5.41	6.91 (Reference Range: 3.80 - 10.70 × 10^3/Ul)	Not Reported	35.2
Day 141	0.98	5.82	7.19 (Reference Range: 3.80 - 10.70 × 10^3/uL)	Not Reported	Not Reported
Day 150	Not Reported	Not Reported	12.8	12.2	Not Reported
Day 211	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported	15.3
Day 221	Not Reported	Not Reported	4.0	0.3	Not Reported
Day 242	1.25	3.57	5.16 (Reference Range: 3.80 - 10.70 × 10^3/uL)	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
気管支炎	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD TO ABT-494 30 MG QD	5[redacted]	FEMALE	ASIAN

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ACUTE PANCREATITIS	19[redacted]
APPENDICITIS	19[redacted]
CEREBRAL ANEURYSM	[redacted]20[redacted]
GASTRIC ULCER	20[redacted]
MENOPAUSE	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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 332	332
ABT-494 30 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 333		

Other Medications - Medications 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	-63	469
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	3	500
REBAMIPIDE	100 MG	BID	-51	469
AUGMENTIN	250 MG	TID	376	379
CEFOTIAM	1 G	BID	386	389
DESLORATADINE	5 MG	QD	370	373
DIMEMORFAN	10 MG	TID	376	379
LEVOCETIRIZINE	5 MG	QD	376	379
MONTELUKAST	10 MG	QD	370	373
MONTELUKAST	10 MG	QD	376	379
PREDNISOLONE	5 MG	TID	370	372
SORBIT HARTMAN	500 ML	QD	386	387

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] / 386
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	393
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

* 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。非喫煙者及び飲酒者（2 杯未満／日）であった。病歴は関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。被験者は気管支炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 386 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は発熱（37.1°C），肩及び背部の疼痛を主な症状とする急性気管支炎を発現し，入院した。被験者は感冒，咽喉乾燥，肋骨痛及び咳（未消失）を併発していた。胸部及び腹部のコンピュータ断層撮影検査の結果，肺に腫瘤及び肺炎は認められず，新たな病変はなく，縦隔内のリンパ節に明らかな拡張はみられず，胸水は認められなかった。臨床検査の結果，インフルエンザ，肺炎球菌，メチシリン耐性黄色ブドウ球菌及び好酸性細菌はいずれも陰性であった。治療薬として，セフォチアム，ビーフリード及び Sorbit Hartman 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は中断された。投与 390 日目，被験者は退院した。投与 393 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，気管支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	White Blood Cells Reference Range: 3.80 - 10.70 × 10^3/uL	C-Reactive Protein
Day 1	1.86	4.77	7.09	Not Reported
Day 333	1.16	2.8	4.28	Not Reported
Day 386	Not Reported	Not Reported	5.1 (Local Lab Reference Range: 3.3 - 8.6 × 10^3/uL)	0.02 (Local Lab Reference Range: 0 – 0.14 mg/dL)
Day 389	Not Reported	Not Reported	3.1 (Local Lab Reference Range: 3.3 - 8.6 × 10^3/uL)	0.398 (Local Lab Reference Range: 0 – 0.14 mg/dL)
Day 393	Not Reported	Not Reported	4.7 (Local Lab Reference Range: 3.3 - 8.6 × 10^3/uL)	Not Reported
Day 424	1.42	3.32	5.15	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
蜂巣炎	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO MTX	5[redacted]	MALE	WHITE

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
EHRLICHIA CHAFFEENSIS	20[redacted]
JOINT PAIN	[redacted]20[redacted]
PENICILLIN ALLERGY	19[redacted]
PLEURAL EFFUSION	[redacted]20[redacted]
PNEUMOTHORAX	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: VASECTOMY	19[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)
MTX TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 134	134

Other Medications - Medications 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	10 MG	QD	-202	139
BACTRIM	160/180 MG	BID	138	139
CEFALEXIN	500 MG	OTHER (EVERY 6 HOURS)	138	139
FOLIC ACID	1 MG	QD	1	ONGOING
PANADEINE CO	300/60 MG	OTHER (QID PRN)	-127	139

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] / 138 (4 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	184 (50 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	47 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，5[redacted] 歳（登録時）の白人男性であり，メトトレキサート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。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 138 日目（最終投与後 4 日目），被験者は 4 日前にアリに咬まれた可能性があり，その後，左腕の腫脹，圧痛及び温感の症状のため病院を受診した。治療薬として，抗生物質が投与されたが，症状は悪化した。被験者は腫脹及び疼痛の増悪を訴え，翌日に救急治療室を受診し，入院した。超音波検査では，小膿瘍を疑う，最大径 1/5 cm の小規模な複合体が認められ，皮下

浮腫を伴っていた。入院時の白血球数は 16 × 10^3 /uL（基準範囲：4.5～11.5 × 10^3 /uL）であった。創傷部からは化膿性分泌物が認められ，左前腕部の肘前窩洗浄とデブリードマンが実施された。創傷部の培養検査及び感受性検査では黄色ブドウ球菌が陽性であった。治療薬として，cephalexin，スルファメトキサゾール／トリメトプリム，バンコマイシン，クリンダマイシン，ヒドロモルフォン，ketorolac，paracetamol 及び hydrocodone/acetaminophen が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，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 134 日目）。投与 184 日目（最終投与後 50 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，蜂巣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
処置後瘻孔	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO MTX	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
CHOLELITHIASIS: SURGICAL TREATMENT	[redacted]20[redacted]
NEPHROLITHIASIS	[redacted]20[redacted]
PERIPHERAL VASCULAR DISEASE-VENOUS: SURGICAL TREATMENT	19[redacted]
PERIPHERAL VASCULAR DISEASE-VENOUS: SURGICAL TREATMENT	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CARDIOVASCULAR: SURGICAL TREATMENT OF CUBITAL CYSTS LEFT	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: A CYST OF THE LEFT GLUTEAL REGION	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: FISTULECTOMY	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: POSTOPERATIVE FISTULA OF THE LEFT GLUTEAL REGION	[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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 343	343
MTX TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 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
METHYLPREDNISOLONE	8 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DICLOFENAC	50 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	POSTOPERATIVE FISTULA OF THE LEFT GLUTEAL REGION.
Preferred term	処置後瘻孔
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 161
Age at AE Onset	5[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	PREVIOUS CYST
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，メトトレキサート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～），左殿部の嚢胞，瘻孔切除及び左殿部の術後瘻孔であった。ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は処置後瘻孔を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 161 日目，被験者は左殿部の処置後瘻孔の分泌物と疼痛を訴え，入院した。先行して，投与 139～144 日目に，左殿部の瘻孔（消失）を発現していた。嚢胞ドレナージが実施され，再手術が推奨された。2 日後，嚢胞を切除し，処置後にポビドンヨード／ヨウ化カリウムの包帯剤交換を行った。関連する併用薬は，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は中断された。投与 169 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，処置後瘻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，他の病因として，殿部の嚢胞の既往歴と 20[redacted] 年に実施した左殿部の瘻孔切術を挙げた。

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
死亡	X		X	
肝酵素上昇	X	X	X	X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD TO ABT-494 15 MG QD	3[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: FERROPENIC	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
URINARY INFECTION	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: BILATERAL SALPINGECTOMY	[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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 183	183

Other Medications - Medications 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	1	183

PREDNISONE	10 MG	QD	-47	183
AMOXICILLIN W/CLAVULANATE POTASSIUM	1 G	BID	173	182
IRON	30 MG	QD	183	183

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, DEATH*

Event Description	DEATH
Preferred term	死亡
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 183
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	183
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	UNKNOWN CAUSE BY DEATH CERTIFICATE
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	DEATH OF SUBJECT

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, DEATH, EVENT OF INTEREST*

Event Description	ELEVATION OF LIVER ENZYMES
Preferred term	肝酵素上昇
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 183
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	183
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	UNKNOWN
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，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。BMI は 27.0（過体重と判断された），非喫煙者及び非飲酒者であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），貧血及び尿路感染であった。ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は肝酵素上昇を発現し，死亡した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 183 日目，被験者（発現時の年齢 3[redacted] 歳）は規定来院日に肝酵素上昇を発現した。被験者は気管支炎（未消失）を併発しており，治療薬として amoxicillin with clavulanate が投与されていた。被験者は死亡する数日前に医療センターを受診し，胸水貯留が疑われた。地域病院に紹介されたが受診せず，かかりつけ医を受診した。肺炎と診断され，抗生剤（詳細不明）が投与された。治験責任医師は，規定来院日に，被験者に肝疾患の徴候又は症状，並びにトランスアミナーゼの高度上昇時にみられる全身症状は認められなかったと報告した。関連するバイタルサイン及び臨床検査値を下表に示す。規定来院後，帰宅途中に被験者は具合が悪く，息切れがして，小規模なクリニックを受診した。身体検査で，軽度の呼吸困難，両肺の気流低下及び粘膜乾燥が認められた。高度の貧血が認められ，二次性心不全が疑われた。クリニックで臨床検査は行われなかった。その後，帰宅途中に被験者は死亡した。関連する併用関節リウマチ治療薬は，prednisone 及びジクロフェナクであった。肝酵素上昇及び死亡のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 183 日目）。治験責任医師によると，剖検は行われなかった。死亡診断書には死亡の主な原因は不明と記載され，死亡の副次的な原因は報告されなかった。追加情報を要求したが，入手できなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は，肝酵素上昇及び死亡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，他の病因が不明であるため，因果関係に関する治験責任医師の判断を支持した。

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	Alkaline phosphatase Reference Range: 31 - 106 U/L
Day 1	17	12	0.3	105
Day 29	16	15	0.2	100
Day 85	19	24	0.2	117
Day 169	19	23	0.3	110
Day 183	2556	6498	1.2	161

Treatment Day	Hemoglobin Reference Range: 11.6 - 16.4 g/dL	Abs. Lymphocytes Reference Range: 0.91 - 4.28 × 10^3/uL	Total ANC Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3/uL	WBC Reference Range: 3.80 - 10.70 × 10^3/uL
Day 1	10.6	1.69	11.38	13.72
Day 29	10.8	3.11	9.80	13.45
Day 85	9.6	3.86	10.06	15.13
Day 169	8.7	2.81	13.90	17.32
Day 183	7.9	4.36	10.66	16.15

Treatment Day	Creatinine Reference Range: 0.4 - 1.1 mg/dL	Urea Nitrogen Reference Range: 4 - 24 mg/dL	Potassium Reference Range: 3.4 - 5.4 mEq/L
Day 1	0.4	8	4.3
Day 29	0.4	8	4.3
Day 85	0.4	13	5.0
Day 169	0.5	11	4.7
Day 183	1.7	31	7.0

Treatment Day	Blood Pressure (mmHg)	Pulse (beats/minute)	Respiratory Rate (breaths/minute)	Temperature (degree Celsius)
Day 1	117/71	88	17	37.1
Day 29	112/67	64	16	37.1
Day 85	112/79	79	17	37.0
Day 169	119/78	76	17	37.0
Day 183	115/76	69	18	37.1

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		X
深部静脈血栓症				X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD TO ABT-494 30 MG QD	6[redacted]	MALE	MULTIPLE

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ANXIETY NEUROSIS	20[redacted]
LEFT SCIATIC SYNDROME	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P46Y 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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 53	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
DICLOFENAC	50 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
BROMAZEPAM	1.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

PREDNISONE	10 MG	QD	-251	112
FOLIC ACID	5 MG	QD	1	ONGOING
HEPARIN	5000 UNITS	BID	54	67
PIP/TAZO	4.5 G	TID	54	67
VANCOMYCIN	1 G	BID	54	67

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

Event Description	LEFT LOWER LIMB CELLULITIS
Preferred term	蜂巣炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 51
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	85 (32 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	35 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	INFECTION DUE TO MILD TRAUMA
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	DEEP VENOUS THROMBOSIS OF LEFT LOWER LIMB
Preferred term	深部静脈血栓症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 54 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	67 (14 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	14 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，6[redacted] 歳（登録時）の混血男性であり，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 46 年間）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は蜂巣炎及び深部静脈血栓症を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 51 日目，被験者は左下肢の疼痛，浮腫及び発赤を発現した。投与 54 日目，被験者は左下肢の蜂巣炎の治療のため，入院した。同日，超音波検査を実施し，左下肢の深部静脈血栓症と診断された（検査結果の報告はなかった）。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，ヘパリン及びアピキサバンが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，prednisone であった。蜂巣炎のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 53 日目）。投与 67 日目（最終投与後 14 日目），左下肢の深部静脈血栓症は消失したと判断され，被験者は退院した。投与 85 日目（最終投与後 32 日目），追跡調査が行われ，同日に左下肢の蜂巣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，蜂巣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，皮膚の裂傷である外傷部からの細菌感染を挙げた。

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。

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]	ABT-494 30 MG QD TO ABT-494 30 MG QD	2[redacted]	FEMALE	AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE

Medical History*	Onset Date
HYPERLIPIDEMIA: HIGH TRICLYCERIDS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
TUBERCULOSIS: LATENT TB	[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 30 MG QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 334	334
ABT-494 30 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 335		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
MEDROXYPROGESTERONE	150 MG	OTHER (EVERY 3 MONTHS)	-286	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	QD	1	ONGOING
NAPROXEN	550 MG	BID	-135	ONGOING
PREDNISONE	10 MG	QD	-135	ONGOING
SIMVASTATIN	40 MG	QD	226	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	SPONTANEOUS ABORTION
Preferred term	自然流産
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 486
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	496
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	UNKNOWN
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，2[redacted] 歳（登録時）のアメリカンインディアン又はアラスカ先住民の女性であり，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～），潜伏結核及び高脂血症であり，2 回の自然流産及び 2 回の出産歴があった。経口避妊薬としてプロゲスチン製剤の曝露歴があり，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 486 日目，被験者（発現時の年齢 3[redacted] 歳）は出血が認められ，妊娠のため安静にするよう助言を受けた。スクリーニング時の血清妊娠検査の結果は陰性であり，被験者は試験に登録さ

れた。また，避妊のために 3 ヵ月ごとにメドロキシプロゲステロンを投与されていた。最終月経日は投与 450 日目であった。被験者は受胎前及び妊娠前期に治験薬に曝露された。投与 496 日目，より高度な出血が認められ，医療機関で部分流産であることが告知された。妊娠検査は実施されなかった。同日，子宮内掻爬術が実施された。投与 498 日目，被験者は合併症もなく退院した。投与 503 日目，血清中 β ヒト絨毛性ゴナドトロピンは陽性のままであった。治療薬は報告されなかった。関連する併用薬は，prednisone，ナプロキセン，葉酸，シンバスタチン及びメドロキシプロゲステロンであった。本事象のため治験薬の投与は中断され，投与 503 日目に再開された。投与 496 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，自然流産と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前期の自然流産はよくみられる事象であり，胎芽の構造的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。

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
女性生殖器結核	X	X		X
結核性腹膜炎	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD TO ABT-494 15 MG QD	4[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
OSTEOARTHRITIS: LOW BACK PAIN	
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DRUG HEPATIC CYTOLYSIS	[redacted]20[redacted]
HOSPITALISATION FOR RA DIAGNOSIS	[redacted]20[redacted]
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 15 MG QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 161	161

Other Medications - Medications 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	55	212
ESOMEPRAZOLE	40 MG	QD	138	161
PREDNISONE	10 MG	QD	138	161
ULTRACET	325 MG PARACETAMOL + 37,5 TRAMADOL MG	TID	138	161

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

Event Description	PERITONEAL AND FEMALE GENITAL TRACT TUBERCULOSIS
Preferred term	女性生殖器結核; 結核性腹膜炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 161
Age at AE Onset	4[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, 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 15 mg 群にランダム化された。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び卵巣嚢胞であった。結核流行地での居住歴又は長期渡航歴があり，結核感染者との共同生活から結核のリスクが高かった。カルメット・ゲラン結核菌ワクチン（19[redacted] 年）の接種歴があった。スクリーニング時のクォンティフェロン検査は陰性であった。被験者は女性生殖器結核及び結核性腹膜炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 161 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は骨盤痛及び嘔吐を訴え，女性生殖器結核及び結核性腹膜炎を発現した。女性生殖器結核及び結核性腹膜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）。投与 188 日目（最終投与後 27 日目），主訴に対し精密検査を行うため，被験者は入院した。投与 192 日目（最終投与後 31 日目），腹部骨盤画像検査で腹腔内に平均量の腹膜滲出液を伴う子宮腫瘤（右側面）が明らかになった。がん抗原 125（CA125）は 600 単位/mL（基準範囲は報告されなかった）であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。投与 194 日目（最終投与後 33 日目），被験者は赤血球濃厚液 1 単位の輸血を受けた。投与 196 日目（最終投与後 35 日目），核磁気共鳴画像法検査で直腸 S 状部及び盲腸部で消化管壁及び隣接する脂肪組織への浸潤，それに伴う腹水及び散在性の腹膜（sheets “peritoneux”）の肥厚が認められた。投与 199 日目（最終投与後 38 日目），結腸内視鏡検査の結果は正常であった。投与 202 日目（最終投与後 41 日目），被験者は腹腔鏡検査及び付属器摘出術を受け，腹膜に小結節が認められた。骨盤壁，消化管及び横隔膜下部（cupola）に粟粒結節と考えられる像が認められた。子宮右側に骨盤壁に癒着する嚢胞及び浸出液が認められた。腹膜の小結節の生検が行われた。病理学的検査の結果，卵管及び卵巣に結核と一致する非壊死性の肉芽腫性組織修復を伴う漿液性嚢胞腺腫が確認された。腹膜生検では，結核と一致する壊死性の肉芽腫性組織修復が認められた。治療薬として，リファンピシン，イソニアジド，ピラジナミド及びエタンブトールが投与された。関連する関節リウマチ治療薬は prednisone であった。投与 240 日目（最終投与後 79 日目），全身状態が良好であり，被験者は退院した。最終診察時点で，女性生殖器結核及び結核性腹膜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，女性生殖器結核及び結核性腹膜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	Hemoglobin (Reference Range: 11.6 - 16.4 g/dL)	Platelet Count (Reference Range: 140 - 400 10^3/uL)	White Blood Cell Count (Reference Range: 3.80 - 10.70 10^3/uL)	Absolute Lymphocyte Count (Reference Range: 0.91 - 4.28 10^3/uL)
Day 1	13	239	6.45	1.39
Day 138	12.5	309	7.6	1.05
Day 166 (Post-Treatment Day 5)	12.0	420	5.82	0.58
Day 192 (Post-Treatment Day 31)	9.9 (Local Lab Reference Range Not Reported)	Not Reported	Not Reported	Not Reported
Day 193 (Post-Treatment Day 32)	9.4 (Local Lab Reference Range Not Reported)	Not Reported	Not Reported	Not Reported
Day 194 (Post-Treatment Day 33)	6.5 (Local Lab Reference Range Not Reported)	54 (Local Lab Reference Range Not Reported)	16.100 (Local Lab Reference Range 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
細胆管炎	X	X		
間質性肺疾患		X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO MTX	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
CHOLELITHIASIS	
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
PLEURAL THICKENING	[redacted]20[redacted]
GASTROINTESTINAL: CHOLECYSTECTOMY	[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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 123	123

Other Medications - Medications 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	2	123

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

Event Description	ANGIOCHOLITIS
Preferred term	細胆管炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 129 (6 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	161 (38 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	33 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

EVENT #2: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	INTERSTITIEL PNEUMOPATHY
Preferred term	間質性肺疾患
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 129 (6 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	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）の白人女性であり，メトトレキサート群にランダム化された。ベースラインの BMI は 27.7（過体重と判断された）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年

～），胆石症，胆嚢切除及び胸膜肥厚であった。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。被験者は細胆管炎及び間質性肺疾患を発現した。

Clinical Course of Event 1 and 2:

投与 129 日目（最終投与後 6 日目），被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は食欲不振，疲労，悪心，暗色尿，腹痛，発熱，嘔吐及び黄疸の症状を伴う間質性肺疾患及び細胆管炎を発現し，入院した。腹部超音波検査で肝内胆管拡張が認められた。投与 139 日目（最終投与後 16 日目），胆管の核磁気共鳴画像法検査で散在性の総胆管拡張（肝内胆管拡張なし）が認められた。投与 141 日目（最終投与後 18 日目），詳細不明の胸部画像で間質性肺浸潤が認められた。細胆管炎に対する治療薬として，セフォタキシム及びメトロニダゾールが投与され，間質性肺疾患に対する治療薬としてオーグメンチン配合錠が投与された。投与 144 日目（最終投与後 21 日目），被験者は退院した。細胆管炎及び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 123 日目）。投与 161 日目（最終投与後 38 日目），細胆管炎は消失したと判断されたが，間質性肺疾患は最終診察時点で未消失と判断された。

治験責任医師は，細胆管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，細胆管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，年齢，性別，胆嚢切除の病歴及び過体重を含むリスク因子を挙げた。

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。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Blood Urea Nitrogen Reference Range: 1.4 - 8.6 mmol/L	Creatinine Reference Range: 31 - 101 umol/L	Bilirubin Reference Range: 3 - 21 umol/L	Aspartate Aminotransferase Reference Range: 9 - 34 U/L	Alanine Aminotransferase Reference Range: 6 - 34 U/L	White Blood Cells Reference Range: 3.80 - 10.70 × 10^3/uL
Day 1	3.7	59	16	16	26	8.82
Day 112	3.7	53	15	14	12	6.72
Day 129 (Post-Treatment Day 6)	12 (reference range: 2.5 - 7.5 mmol/L)	138 (reference range: 53 - 115 umol/L)	158.4 (reference range: 1 - 17 umol/L)	149 (reference range: 1 - 40 U/L)	38 (reference range: 1 - 40 U/L)	21.1 (reference range: 4 - 10 × 10^3/mm3)
Day 140 (Post-Treatment Day 17)	4.06 (reference range: 4.4 - 6.1 mmol/L)	49 (reference range: 53 - 115 umol/L)	43.2 (reference range: 1 - 17 umol/L)	27 (reference range: 1 - 40 U/L)	10 (reference range: 1 - 40 U/L)	Not Reported
Day 169 (Post-Treatment Day 45)	3.9	62	17	14	10	5.00

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Lymphocytes Reference Range: 0.91 - 4.28 × 10^3/uL	Neutrophils Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3/uL
Day 1	1.61	6.53
Day 112	1.63	4.57
Day 169 (Post-Treatment Day 45)	2.07	2.41

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
クリプトコッカス症				X
大腸ポリープ	X			
クリプトコッカス性肺炎				X

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

Medical History*	Onset Date
BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA	[redacted]20[redacted]
EMPHYSEMA/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: ESPHYSEMA	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
COLONIC ADENOMA	
DIVERTICULA OF COLON	
GASTRITIS ATROPHIC	
HYPERPLASTIC POLYPS OF THE COLON	
LATERALLY SPREADING TUMOR	

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (ONGOING, P47Y 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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 341	341

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ANGIOTENSIN II ANTAGONISTS AND CALCIUM CHANNE	1 TABLET	QD	113	ONGOING
BACTRIM	400/80 MG	QD	6	376
CARBAZOCHROME	50 MG	BID	138	138
CELECOXIB	200 MG	BID	-36	340
DIMETICONE	5 ML	OTHER (ONCE)	134	134
FLUCONAZOLE	200 MG	QD	267	309
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	3	339
LIDOCAINE	1 G	OTHER (ONCE)	134	134
LIDOCAINE	15 ML	OTHER (ONCE)	138	138
LOXOPROFEN	100 MG	QD	-36	340
MAGNESIUM OXIDE	330 MG	TID	83	112
MUBEN	500 ML	OTHER (ONCE)	138	138
OSMOSAL	500 ML	BID	138	138
PREDNISOLONE	1 MG	BID	-21	340
PRONASE	0.5 G	OTHER (ONCE)	134	134
ROSUVASTATIN	2.5 MG	QD	183	340
SENNOSIDE A+B	24 MG	PRN	83	ONGOING
SODIUM BICARBONATE	1 G	OTHER (ONCE)	134	134
SODIUM PICOSULFATE	10 ML	OTHER (ONCE)	137	137
THROMBIN	20 ML	OTHER (ONCE)	138	138
TWYNSTA	40/5 MG	QD	1	112
UNIK ZORU	10 ML	OTHER (ONCE)	138	138
VONOPRAZAN	20 MG	QD	-21	168
VONOPRAZAN	10 MG	QD	169	340
FLUCONAZOLE	200 MG	BID	310	340

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	LARGE INTESTINE POLYP
Preferred term	大腸ポリープ
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 138
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	139
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	UNDERLYING DISEASE
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	CRYPTOCOCCAL NEOFORMANS INFECTIONS
Preferred term	クリプトコッカス症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 225
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	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #3: EVENT OF INTEREST*

Event Description	PNEUMONIA CRYPTOCOCCAL
Preferred term	クリプトコッカス性肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 310
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	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。喫煙者（2 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～），憩室症，結腸過形成性ポリープ及び結腸腺腫であった。ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は大腸ポリープ，クリプトコッカス症及びクリプトコッカス性肺炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 138 日目，貧血（血液学的検査値の報告はなかった）による結腸内視鏡検査のため，被験者は入院した。結腸内視鏡検査で大腸ポリープを切除した。生検により結腸過形成性ポリープ及び結腸腺腫が認められた。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。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 139 日目，本事象は消失したと判断され，被験者は退院した。

治験責任医師及び治験依頼者は，大腸ポリープ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（5[redacted] 歳超）及び喫煙歴（ほぼ 100 箱／年）を含むリスク因子を挙げた。

Clinical Course of Event 2:

投与 225 日目，血清クリプトコッカスネオフォルマンス抗原が陽性（基準範囲：陰性）であり，被験者はクリプトコッカスネオフォルマンス感染症と診断された。無症候性であった。投与 253 日目，核磁気共鳴画像法検査（検査箇所は報告されなかった）の結果，軽度の慢性虚血性変化が認められ，中枢神経系液体検体のポリメラーゼ連鎖反応（以下「PCR」）検査では *Mycobacterium intracellulare* 陽性であった。投与 258 日目，中枢神経系液体検体を用いた再度の PCR 検査の結果，*Mycobacterium intracellulare* 陰性であった。投与 310 日目，コンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査の結果，右肺胸膜直下に 2 つの結節影が認められた。治療薬としてフル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プレドニゾロンであった。クリプトコッカス症のため治験薬の投与は中断された。最終診察時点でクリプトコッカス症は未消失と判断された。

治験責任医師は，クリプトコッカス症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 310 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）はクリプトコッカス抗原陽性で，CT 検査の結果，右肺胸膜直下に 2 つの結節影が認められた後，クリプトコッカス性肺炎を発現した。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬としてフル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プレドニゾロンであった。クリプトコッカス性肺炎のため被験者は試験を中止した（最終投与日は投与 341 日目）。最終診察時点でクリプトコッカス性肺炎は未消失と判断された。

治験責任医師は，クリプトコッカス性肺炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^3/uL	Absolute Neutrophils Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3/uL
Day 1	2.11	6.74
Day 225	3.52	4.64
Day 253	2.72	5.89
Day 281	3.62	4.52
Day 341	1.87	3.99

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 7.5 MG QD TO ABT-494 7.5 MG QD	7[redacted]	MALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
ANGINA	[redacted]19[redacted]
DEGENERATIVE DISC DISEASE: LUMBAR DISC HERNIATION	[redacted]20[redacted]
DIABETES MELLITUS	[redacted]20[redacted]
EMPHYSEMA/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: DRY EYE	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: NORMAL TENSION GLAUCOMA	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: SENILE CATARACT	[redacted]20[redacted]
HEARING DISORDER: TINNITUS	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
KIDNEY DISORDER: CHRONIC KIDNEY DISEASE	[redacted]20[redacted]
MYOCARDIAL INFARCTION	19[redacted]
PNEUMONIA: INTERSTITIAL PNEUMONIA	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ANKLE OSTEOARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
CHRONIC GASTRITIS ATROPHIC	[redacted]20[redacted]
CONSTIPATION	[redacted]20[redacted]
DIARRHOEA	[redacted]20[redacted]
DUODENITIS	[redacted]20[redacted]
GONARTHROSIS	[redacted]20[redacted]
HELICOBACTER GASTRITIS	[redacted]20[redacted]
NEURALGIA	[redacted]20[redacted]
PANCREATIC CYST	
CARDIOVASCULAR: CORONARY ARTERY BYPASS	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, P40Y 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 7.5 MG QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 1	[redacted] / 336	336
ABT-494 7.5 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 337		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
BUFFERIN	81 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
METILDIGOXIN	0.1 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
NICORANDIL	5 MG	TID	Y: 19[redacted]	ONGOING
FURSULTIAMINE	25 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
MECOBALAMIN	0.5 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
ENZYMES NOS W/URSODEOXYCHOLIC ACID	1 TABLET	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
REBAMIPIDE	100 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
DIQUAFOSOL	QUANTUM SUFFICIT ML	QID	Y: 20[redacted]	ONGOING
BACTRIM	400/80 MG	OTHER (3 TIMES PER WEEK)	113	588
CARVEDILOL	10 MG	QD	6	593
CELECOXIB	100 MG	BID	-21	588
DIOVAN AMLO	1 TABLET	QD	34	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	3	500
LINAGLIPTIN	5 MG	QD	-79	ONGOING
TRAVOPROST	QUANTUM SUFFICIT ML	QD	85	ONGOING
AMBROXOL	15 MG	TID	349	362
CEFPODOXIME	150 MG	TID	345	348
CODEINE	2 G	PRN	349	365

CYANOCOBALAMIN	QUANTUM SUFFICIT ML	QID	255	441
DEXTROMETHORPHAN	30 MG	TID	345	348
DEXTROMETHORPHAN	30 MG	TID	349	362
ESOMEPRAZOLE	20 MG	QD	279	ONGOING
FELBINAC	70 MG	QD	260	ONGOING
GLUCOSE	100 ML	TID	237	615
PHYSIO 140	500 ML	QD	349	349
PIP/TAZO	4.5 G	TID	349	350
SODIUM CHLORIDE	5 ML	QD	349	349
SODIUM CHLORIDE	100 ML	TID	349	350
TICLOPIDINE	100 MG	BID	279	602
TRANEXAMIC ACID	500 MG	TID	345	348
TRANEXAMIC ACID	500 MG	TID	349	353

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

Event Description	PNEUMONIA IN RIGHT LOWER LOBE
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 349
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	399
Duration of AE	51 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，7[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。元喫煙者（2 箱／日を 40 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），肺気腫及び間質性肺炎であった。被験者は肺炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 349 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は右下肺葉に肺炎を発現し，主な症状は咳であった。被験者は急性扁桃炎（未消失）を併発していた。同日，被験者は入院した。コンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査の結果，右下肺葉の肺炎，軽度の左上顎洞炎，間質性肺炎，肺気腫及び膵嚢胞が認められた。喀痰細菌検査の結果，インフルエンザ菌陽性であった。治療薬として，レボフロキサシン，ツロブテロールパッチ，セフトリアキソン，タゾバクタム／ピペラシリン及びコデインリン酸塩が投与された。関連する臨床検査値を下表に示す。肺炎のため治験薬の投与は中断された。投与 356 日目，被験者は呼吸困難や発熱がなく，咳は軽快し，安定した状態で退院した。投与 399 日目，CT 検査で肺炎の徴候がないことが確認され，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: 0.80 - 3.00 × 10^3/uL	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3/uL	White Blood Cells Reference Range: 3.80 - 10.70 × 10^3/uL
Day 1	1.59	6.87	9.29
Day 281	1.8	3.94	6.56
Day 337	1.42	3.57	5.63
Day 421	1.56	3.64	5.88

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
サイトメガロウイルス検査陽性		X		X
白血球減少症		X		
肺炎	X			X
腎機能障害				X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD TO ABT-494 30 MG QD	7[redacted]	MALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
ASTHMA	20[redacted]
EMPHYSEMA/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	[redacted]20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	19[redacted]
HYPERLIPIDEMIA	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BARRETT'S OESOPHAGUS	
GASTRIC POLYPS	
LUMBER SPINAL STENOSIS	20[redacted]
NSAID GASTRIC ULCERATION	[redacted]20[redacted]
OESOPHAGEAL HIATAL HERNIA	
RIGHT INTERNAL JUGULAR STENOSIS	[redacted]20[redacted]
SUPERFICIAL GASTRITIS	
MUSCULOSKELETAL: GONATHROSIS	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT DE QUERVAIN'S TENOSYNOVITIS	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT MIDDLE FINGER OF TRIGGER FINGER	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LIMBER DISC HERNIATION	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LUMBER SPINAL STENOSIS	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (ONGOING, 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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 337	337
ABT-494 30 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 338	[redacted]20[redacted] / 421	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
LANSOPRAZOLE	15 MG	QD	Y: 19[redacted]	157
AMLODIPINE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	450
LIMAPROST	5 UG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
MECOBALAMIN	0.5 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
ROSUVASTATIN	2.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	316
ATOVAQUONE	10 ML	QD	30	191
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	15
BIOFERMIN	1 G	TID	59	198
FILGRASTIM	75 UG	OTHER (ONCE)	16	16
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	3	184
KETOPROFEN	30 MG	QD	-18	22
KETOPROFEN	30 MG	QD	23	337
PARACETAMOL	500 MG	QID	-13	337
PREDNISOLONE	1 MG	BID	-19	337
REBAMIPIDE	300 MG	QD	-13	-1

SENNOSIDE A+B	24 MG	PRN	59	141
ULTIBRO	1 CAPSULE	QD	-19	ONGOING
VONOPRAZAN	20 MG	QD	-13	-1
VONOPRAZAN	20 MG	QD	158	316
AZILSARTAN	20 MG	QD	276	325
AZILSARTAN	20 MG	QD	338	450
BACTRIM	200/40 MG	QD	198	428
CELECOXIB	100 MG	BID	382	421
CELECOXIB	200 MG	BID	422	430
DEXAMETHASONE	3.3 MG	OTHER (ONCE)	395	395
DEXAMETHASONE	1.65 MG	OTHER (ONCE)	402	402
DEXTROSE AND SODIUM CHLORIDE INJECTION	500 ML	TID	325	325
FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	185	198
FOLIC ACID	5 MG	QD	199	254
FOLIC ACID	5 MG	QD	275	422
IOHEXOL	10 ML	OTHER (ONCE)	395	395
IOHEXOL	10 ML	OTHER (ONCE)	402	402
LIDOCAINE	15 ML	OTHER (ONCE)	395	395
LIDOCAINE	15 ML	OTHER (ONCE)	402	402
LOXOPROFEN	100 MG	PRN	338	ONGOING
PIP/TAZO	2.25 G	TID	325	325
PITAVASTATIN	1 MG	QD	317	450
POVIDONE-IODINE	20 ML	OTHER (ONCE)	395	395
POVIDONE-IODINE	20 ML	OTHER (ONCE)	402	402
PREDNISOLONE	1 MG	QD	338	428
PREGABALIN	50 MG	QD	382	392
PREGABALIN	75 MG	QD	393	430
PREGABALIN	25 MG	QD	395	399
PREGABALIN	25 MG	BID	400	430
SODIUM CHLORIDE	100 ML	TID	325	325
SODIUM CHLORIDE	5 ML	QD	325	325
VONOPRAZAN	10 MG	QD	317	401
VONOPRAZAN	20 MG	QD	402	450

EVENT #1: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	LEUKOPENIA
Preferred term	白血球減少症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 30
Age at AE Onset	7[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 #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	CYTOMEGALOVIRUSTEST POSITIVE
Preferred term	サイトメガロウイルス検査陽性
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 59
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	80
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

EVENT #3: EVENT OF INTEREST*

Event Description	CYTOMEGALOVIRUSTEST POSITIVE
Preferred term	サイトメガロウイルス検査陽性
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 185
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	196

Duration of AE	12 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: EVENT OF INTEREST*

Event Description	CYTOMEGALOVIRUS TEST POSITIVE
Preferred term	サイトメガロウイルス検査陽性
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 254
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	275
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

EVENT #5: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	LEFT PNEUMONIA
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 319
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	338
Duration of AE	20 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 #6: EVENT OF INTEREST*

Event Description	FUNCTION KIDNEY DECREASED
Preferred term	腎機能障害
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 325
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	338
Duration of AE	14 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 #7: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	CYTOMEGALOVIRUS TEST POSITIVE
Preferred term	サイトメガロウイルス検査陽性
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 422 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	451 (30 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	30 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

* 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。喫煙者（1 箱／日を 50 年間）であった。病歴は，喘息，肺気腫／慢性閉塞性肺疾患，胃炎を伴うバレット食道，高血圧及び関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は白血球減少症，サイトメガロウイルス検査陽性（4 回），肺炎及び腎機能障害を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 30 日目，被験者は白血球減少症を発現した。被験者は好中球減少症（未消失）を併発していた。関連する臨床検査値を下表に示す。本事象に対する治療的介入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 421 日目）。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，白血球減少症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	White Blood Cell Count Reference Range: 3.80 – 10.70 × 10^3/uL
Day 1	1.16	4.65	6.29
Day 16	1.01	0.66	1.91
Day 30	1.3	1.32	2.87
Day 86	1.63	2.21	4.22
Day 115	0.92	2.24	3.45
Day 142	1.12	1.08	2.56
Day 170	0.85	2.63	3.83
Day 199	1.01	1.5	2.78
Day 254	1.22	1.29	2.79
Day 282	1.27	1.16	2.61
Day 338	0.75	1.08	2.26
Day 422 (Post-Treatment Day 1)	0.44	1.71	2.38
Day 429 (Post-Treatment Day 8)	0.52	1.77	2.86
Day 451 (Post-Treatment Day 30)	1.57	1.25	3.13

Clinical Course of Event 2:

投与 59 日目，被験者はサイトメガロウイルス pp65 抗原（C10，C11）陽性（1 回目）を発現した。関連する臨床検査値を下表に示す。サイトメガロウイルス免疫グロブリン G 及び免疫グロブリン M の検査は行われなかった。被験者に症状はなく，サイトメガロウイルスとは診断されなかった。治療薬として，ガンシクロビル及び塩化ナトリウムが投与された。サイトメガロウイルス検査陽性（1 回目）のため治験薬の投与が中断された。投与 80 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，サイトメガロウイルス検査陽性（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 3:

投与 185 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）はサイトメガロウイルス pp65 抗原（C10，C11）陽性（2 回目）を発現した。関連する臨床検査値を下表に示す。被験者に症状はなく，活動性感染は認められなかった。予防治療薬として，ガンシクロビル及び塩化ナトリウムが投与された。併用関節リウマチ治療薬は葉酸であった。サイトメガロウイルス検査陽性（2 回目）のため治験薬の投与が中断された。投与 196 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，サイトメガロウイルス検査陽性（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 4:

投与 254 日目，被験者はサイトメガロウイルス pp65 抗原（C10，C11）陽性（3 回目）を発現した。関連する臨床検査値を下表に示す。症状は認められないままで，再びガンシクロビル及び塩化ナトリウムが投与された。サイトメガロウイルス検査陽性（3 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 275 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，サイトメガロウイルス検査陽性（3 回目）は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Clinical Course of Events 5 and 6:

投与 319 日目，被験者は肺炎を発現し，主な症状は倦怠感，労作性呼吸困難，下痢及び食欲喪失であった。投与 325 日目，被験者は入院した。同日，息切れ及び疲労などの症状を伴う腎機能の低下が認められ，被験者は脱水及び腎機能障害と診断された。腎機能低下に先立つ新たなリスク因子は，高血圧の病歴及び下痢であった。コンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査の結果，左肺にすりガラス陰影が認められ，副鼻腔炎はなく，腹部に明らかな異常は認められなかった。血中マイコプラズマ抗原は陰性であった。尿中レジオネラ及び尿中肺炎球菌莢膜抗原は陰性であった。治療薬として，タゾバクタム／ピペラシリン，シタフロキサシン，dextrose with sodium chloride 及び塩化ナトリウムが投与された。投与 330 日目，被験者は退院した。肺炎のため治験薬の投与は中断された。投与 338 日目，追跡調査の CT 検査の結果，肺炎の消失が認められ，同日，肺炎及び腎機能障害はいずれも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。

Clinical Course of Event 7:

投与 422 日目（最終投与後 1 日目），被験者はサイトメガロウイルス pp65 抗原（C10，C11）陽性（4 回目）を発現した。関連する臨床検査値を下表に示す。症状は認められないままで，バルガンシクロビルが投与された。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 421 日目）。投与 451 日目（最終投与後 30 日目），本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，サイトメガロウイルス検査陽性（4 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	CMV pp65 antigen C10, 11 Reference Range: Negative Comment: the result is the number of positive cells per WBC 150000 pieces	CMV IgM (Reference Range: < 0.80)	CMV IgG (Reference Range: < 2.0)
Day 59	Positive The number of positive cells: Slide 1 Result: 2 pieces Slide 2 Result: 1 piece (Reference Range: 0)	Not Reported	Not Reported
Day 185	Positive The number of positive cells: Slide 1 Result: 4 pieces Slide 2 Result: 3 pieces (Reference Range: 0)	Not Reported	Not Reported
Day 191	Positive The number of positive cells: Slide 1 Result: 3 pieces Slide 2 Result: 0 piece (Reference Range: 0)	0.92	62.5
Day 254	Positive The number of positive cells: Slide 1 Result: 1 piece Slide 2 Result: 4 pieces (Reference Range: 0)	1.38	169
Day 269	Positive The number of positive cells: Slide 1 Result: 3 pieces Slide 2 Result: 2 pieces (Reference Range: 0)	1.27	137
Day 422 (Post-Treatment Day 1)	Positive The number of positive cells: Slide 1 Result: 6 pieces Slide 2 Result: 9 pieces (Reference Range: 0)	1.15	54.1

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			
潜伏結核				X

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

Medical History*	Onset Date
ASTHMA	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CATARACTS	20[redacted]
HYPERCHOLESTEROLEMIA	20[redacted]
POST MENOPAUSAL	20[redacted]
TYPE 2 DIABETES	20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: CATARACTS SURGERY	20[redacted]
GENITOURINARY: TUBAL LIGATION	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT HAND FRACTURE	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, P18Y 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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 1	[redacted] / 337	337
ABT-494 15 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 338	[redacted] / 504	167

Other Medications - Medications 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
NIFEDIPINE	30 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
VALSARTAN	160 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METFORMIN	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	245
ALENDRONIC ACID	70 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BREO ELLIPTA	100 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	5000 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ALL OTHER NON-THERAPEUTIC PRODUCTS	16 IU	QD	37	ONGOING
FOLIC ACID	800 UG	QD	1	ONGOING
IBUPROFEN	800 MG	TID	-131	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	QD	245	ONGOING
ATORVASTATIN	20 MG	QD	245	ONGOING
CLOPIDOGREL	75 MG	QD	245	ONGOING
COLECALCIFEROL	5000 IU	QD	245	ONGOING
LEVOFLOXACIN	250 MG	QD	245	250
LIRAGLUTIDE	18 IU	QD	245	ONGOING
MAGNESIUM OXIDE	400 MG	BID	245	ONGOING
METFORMIN	1000 MG	BID	245	ONGOING
NIFEDIPINE	30 MG	QD	245	ONGOING
PREDNISONE	50 MG	QD	245	251
SALBUTAMOL	117 UG	QD	245	ONGOING
VALSARTAN	80 MG	QD	245	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ASTHMA ATTACK
Preferred term	喘息

AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 245
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	248
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: EVENT OF INTEREST*

Event Description	LATENT TB
Preferred term	潜伏結核
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 344
Age at AE Onset	7[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	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。元喫煙者（1 箱／日を 18 年間，19[redacted] 年に禁煙）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び喘息（20[redacted] 年～）であった。結核の病歴及びカルメット・ゲラン結核菌ワクチンの接種歴はなかった。刑務所，ホームレスシェルター，移民センター又は福祉施設での居住歴又は職歴があった。スクリーニング時のクォンティフェロン検査は陰性であった。被験者は喘息及び潜伏結核を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 245 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は喘息発作を発現し，入院した。治療薬として，サルブタモール，酸化マグネシウム，prednisone 及びレボフロキサシンが投与された。併用薬は Breo Ellipta であった。喘息のため治験薬の投与は中断された。投与 248 日目，被験者は退院し，喘息は消失したと判断された。

治験責任医師は，喘息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，既存の喘息の急性増悪とより関連がある可能性を挙げた。

Clinical Course of Event 2:

投与 344 日目，被験者はクォンティフェロン検査の結果が陽性であった。胸部 X 線検査の結果は正常であった。活動性結核の徴候又は過去の結核感染を示唆する所見は認められなかった。結核予防として，イソニアジドの投与が開始された。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。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 15 MG QD TO ABT-494 15 MG QD + MTX	6[redacted]	MALE	BLACK OR AFRICAN AMERICAN

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	20[redacted]
MYOCARDIAL INFARCTION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CONSTIPATION	20[redacted]
HYPERCHOLESTEROLEMIA	[redacted]20[redacted]
OVERACTIVE BLADDER	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P50Y 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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 189	189
ABT-494 15 MG QD + MTX TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT SWITCHING	ORAL	[redacted]20[redacted] / 190	[redacted]20[redacted] / 336	147
ABT-494 15 MG QD + MTX TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 337		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
CARVEDILOL	12.5 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
ZESTORETIC	20-12.5 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
ATORVASTATIN	80 MG	QD	Y: 20[redacted]	244
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LINACLOTIDE	290 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MIRABEGRON	50 MG	QD	Y: 20[redacted]	243
FOLIC ACID	80 UG	QD	1	ONGOING
IRON	65 MG	QD	118	ONGOING
OSELTAMIVIR	75 MG	BID	242	242

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] / 242
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	244
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	FLU VIRUS
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）の黒人男性であり，開始時にウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化され，投与 190 日目にメトトレキサート + ウパダシチニブ 15 mg 併用投与に移行した。喫煙者（0.5 箱／日を 50 年間）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。被験者はインフルエンザを発現した。

Clinical Course of Events 1:

投与 242 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は発熱（体温は報告されなかった）及び咳のため入院した。インフルエンザ陽性であった。治療薬として，オセルタミビル，レボフロキサシン及び prednisone が投与された。投与 244 日目，本事象は消失したと判断され，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。

治験責任医師及び治験依頼者は，インフルエンザ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，一般集団によくみられる季節性のウイルス感染に加え，喫煙習慣（0.5 箱／日を 50 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 × 10^3/uL	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3/uL
Day 1	1.95	3.23
Day 225	1.87	3.65
Day 253	1.47	4.86

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	X		
視神経脊髄炎スペクトラム障害		X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD TO ABT-494 30 MG QD + MTX	5[redacted]	FEMALE	BLACK OR AFRICAN AMERICAN

Medical History*	Onset Date
ASTHMA	19[redacted]
DIABETES MELLITUS: TYPE 2	20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: NEUROMYELITIS OPTICAL SYNDROME	[redacted]20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
APPENDICITIS	20[redacted]
HYPERCHOLESTEROLEMIA	20[redacted]
INSOMNIA	20[redacted]
POST-MENOPAUSAL	20[redacted]
GASTROINTESTINAL: APPENDECTOMY	20[redacted]
GENITOURINARY: BILATERAL TUBAL LIGATION	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: CHOLECYSTECTOMY	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 197	197
ABT-494 30 MG QD + MTX TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT SWITCHING	ORAL	[redacted]20[redacted] / 198	[redacted]20[redacted] / 225	28

Other Medications - Medications 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	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BACLOFEN	20 MG	QID	Y: 20[redacted]	ONGOING
BUDESONIDE W/FORMOTEROL FUMARATE	UNK UNK	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
CARVEDILOL	12.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DULOXETINE	60 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ESOMEPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METFORMIN	1000 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREGABALIN	200 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
TRAMADOL	50 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
ZOLPIDEM	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	800 UG	QD	1	ONGOING
NAPROXEN	500 MG	TID	141	ONGOING
BACTRIM	800/160 MG	BID	198	208
OMEPRAZOLE	20 MG	BID	169	ONGOING

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

Event Description	ELEVATED CPK
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] / 225
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	NO REASONABLE POSSIBILITY

Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	POSSIBLE EXACERBATION OF NEUROMYELITIS OPTICA
Preferred term	視神経脊髄炎スペクトラム障害
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 225
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）の黒人女性であり，開始時にウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化され，投与 198 日目にメトトレキサート + ウパダシチニブ 30 mg 併用投与に移行した。BMI は 35.0（肥満と判断された），喫煙者（0.5 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～），視神経脊髄炎，糖尿病，高血圧及び閉経であった。被験者は血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び視神経脊髄炎スペクトラム障害を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 225 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は下肢，足首，大腿の疼痛及び腫脹，並びに筋肉痛，筋力低下及び悪心の症状を伴うクレアチンホスホキナーゼ増加のため，治験実施施設を受診した。投与 227 日目，クレアチンホスホキナーゼが更に増加し，手にも腫脹がみられたため，被験者は入院した。関連する臨床検査値を下表に示す。入院記録から，両下肢の脱力及び痙攣は，視神経脊髄炎の増悪に続発した可能性が示唆された。治療薬として，prednisone，acetaminophen/codeine 及びジクロフェナクが投与された。投与 236 日目，被験者は快方に向かい，新たな症状はなく歩行し，退院した。血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び視神経脊髄炎スペクトラム障害のため，治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 225 日目）。最終診察

時点で，血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び視神経脊髄炎スペクトラム障害は未消失と判断された。

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「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，視神経脊髄炎スペクトラム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，視神経脊髄炎スペクトラム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，既存の視神経脊髄炎症候群とより関連がある可能性を挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	**Creatine Phosphokinase Reference Range: 26 - 192 U/L**
Day 1	164
Day 198	214
Day 225	690
Day 227	903
Day 231 (Post-Treatment Day 4)	923 (Local Lab Reference Range: 26 - 192 U/L)
Day 235 (Post-Treatment Day 8)	345 (Local Lab Reference Range: 26 - 192 U/L)
Day 254 (Post-Treatment Day 27)	93

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
播種性帯状疱疹	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 TO ABT-494 30 MG QD	6[redacted]	FEMALE	ASIAN

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BLADDER INFECTION	20[redacted]
MENOPAUSE	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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 338	338
ABT-494 30 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 339	[redacted]20[redacted] / 449	111

Other Medications - Medications 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	-21	423
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	3	421
LAFUTIDINE	10 MG	BID	2	ONGOING
SENNOSIDE A+B	24 MG	PRN	85	ONGOING
ACICLOVIR	280 MG	BID	450	450
ACICLOVIR	280 MG	TID	451	457
CARBOHYDRATES NOS W/POTASSIUM CHLORIDE/SODIUM	500 ML	QD	450	452
CARBOHYDRATES NOS W/POTASSIUM CHLORIDE/SODIUM	500 ML	BID	453	456
CELECOXIB	100 MG	BID	424	450
DIQUAFOSOL	1 DROP	PRN	186	ONGOING
GUAIAZULENE	1 APPLICATION	PRN	450	478
LOXOPROFEN	60 MG	PRN	446	449
MYDRIN P	1 DROP	OTHER (ONCE)	186	459
PARACETAMOL	400 MG	PRN	450	464
PARACETAMOL	400 MG	BID	453	453
PARACETAMOL	400 MG	TID	454	457
PREGABALIN	25 MG	BID	478	ONGOING
ULTRACET	1 TABLET	QID	464	469
VALACICLOVIR	1000 MG	TID	457	464
ZOLPIDEM	5 MG	PRN	478	499

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, 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] / 446
Age at AE Onset	7[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, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

EVENT #2: 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] / 478 (29 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
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	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 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。水痘又は帯状疱疹の病歴はなく，帯状疱疹ワクチンの接種歴は不明であった。被験者は，播種性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 446 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は，S3，S4，S5，C3，C4 及び C5 の皮膚分節に播種性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。被験者は発熱，並びに両側外陰部，左臀部，左のこめかみ及び左前胸部の皮疹が認められた。投与 450 日目（最終投与後 1 日目），被験者は入院し，水疱性皮疹のポリメラーゼ連鎖反応検査による診断を受けた。血液培養検査の結果は陰性であった。入院中，後頚部，前額部，腰部，両側前胸部，腹部，顔部，及び両眼瞼部に皮疹が認められたが，眼科検査では異常所見はなかった。また，被験者は

高度の疼痛を訴えていた。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，バラシクロビル，ロキソプロフェン，プレガバリン，Ultracet 及び paracetamol が投与された。関連する関節リウマチ治療薬は，セレコキシブ，ロキソプロフェン及びケトプロフェンであった。本事象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 449 日目）。投与 458 日目（最終投与後 9 日目），被験者は退院した。投与 478 日目（最終投与後 29 日目），被験者はヘルペス後神経痛を発現し，治療薬として Ultracet 及びセレコキシブが投与された。最終診察時点で，播種性帯状疱疹及び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，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。

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	1.49	6.02
Day 339	2.3	2.41
Day 423	2.4	3.63

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
硬膜下血腫	X			
一過性脳虚血発作	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 7.5 MG QD TO ABT-494 7.5 MG QD	8[redacted]	MALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
LABIAL HERPES	19[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: BILATERALLY CATARACT SURGERIES	[redacted]20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: LIPOMA(BENIGN)RESECTION	[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 7.5 MG QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 336	336
ABT-494 7.5 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 337		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ATENOLOL	25 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
NIFEDIPINE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
HYDROCHLOROTHIAZIDE	12.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LOSARTAN	50 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CELECOXIB	200 MG	BID	-28	ONGOING
FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	3	220
REBAMIPIDE	100 MG	BID	-28	278
ABSORBABLE GELATIN SPONGE	1 SHEET	QD	249	249
ACMAIN	500 ML	QD	278	278
CEFAZOLIN	1 G	QD	249	250
DIAZEPAM	5 MG	QD	249	249
FAMCICLOVIR	500 MG	BID	227	233
KYOLART	500 ML	QD	250	250
LACTEC	1 L	OTHER (OVER THE TWO DAYS)	249	250
MECOBALAMIN	500 UG	TID	227	257
NEBACETIN	PROTER QUANTITY G	QD	227	248
OZAGREL	80 MG	BID	278	278
PENTAZOCINE	15 MG	QD	249	249
RINGER-LACTATE	500 ML	QD	249	249
SODIUM CHLORIDE	100 ML	QD	249	250
UNSPECIFIED HERBAL	3 G	TID	257	260
XYLOCAINE-EPINEPHRINE	20 ML	QD	249	249

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 220
Age at AE Onset	8[redacted]
AE Stopped Rx Day	253
Duration of AE	34 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*

Event Description	SUBDURAL HEMATOMA
Preferred term	硬膜下血腫
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 249
Age at AE Onset	8[redacted]
AE Stopped Rx Day	257
Duration of AE	9 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	IDIOPATHIC,OR DUE TO AGING
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION, LIFE THREATENING

EVENT #3: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK
Preferred term	一過性脳虚血発作
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 278
Age at AE Onset	8[redacted]
AE Stopped Rx Day	284
Duration of AE	7 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	DUE TO HYPERTENSION AND AGING
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，8[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。元喫煙者（1 箱／日を 20 年間）及び飲酒者（2 杯未満／日）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），高血圧及び口唇ヘルペスであった。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。被験者は，帯状疱疹，硬膜下血腫及び一過性脳虚血発作を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 220 日目，被験者（発現時の年齢 8[redacted] 歳）は右上肢 C4～C6 領域及び右背部 T1～T2 領域の皮膚分節に片側性の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。身体検査及び病歴から確定診断された。治療薬として，ファムシクロビル，メチコバール及び nebacitin が投与された。関連する臨床検査値を下表に示す。帯状疱疹のため治験薬の投与は中断された。投与 253 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	1.52	4.82
Day 197	1.67	3.20
Day 227	1.47	3.01
Day 253	1.70	3.51

Clinical Course of Event 2:

投与 249 日目，被験者は右腕の脱力及び不全麻痺，味覚消失（2～3 日間）並びに錯乱のため救急治療室を受診し，入院した。頭部のコンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査の結果，両側の脳実質を軽度に圧迫する硬膜下血腫が認められた。入院日に血腫を除去するための開頭術を受け，転帰は良好であった。CT 画像から，合併症の徴候はなく，ドレナージ管が正しい位置に留置されていることが確認された。投与 256 日目，CT 検査では硬膜下血腫の残存がみられたが，著しい改善が確認された。硬膜下血腫のため治験薬の投与は中断された。投与 257 日目，被験者は退院し，硬膜下血腫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，硬膜下血腫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，高齢であることに加え，ヤヌスキナーゼ阻害と硬膜下血腫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。

Clinical Course of Event 3:

投与 278 日目，被験者は一過性の構語障害，失語症，及び右側の口角下垂のため救急治療室を受診し，一過性脳虚血発作と診断された。右側のバレー兆候を除いて，頭蓋内所見及び末梢神経系所見はないが，被験者は注意深く観察された。

投与 280 日目，CT 検査及び頭部の核磁気共鳴画像法検査の結果，急性の虚血性病変を示唆する所見は認められなかった。治療薬として，オザグレル及び acetylsalicylic acid が投与された。先行する事象のため治験薬の投与は中断された。投与 284 日目，被験者は退院し，一過性脳虚血発作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，一過性脳虚血発作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，高齢及び既存の高血圧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
高血圧	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	MTX TO MTX	4[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ACUTE PURULENT APICAL PERIODONTITIS	[redacted]20[redacted]
ALLERGIC RHINITIS	20[redacted]
BRONCHIECTASIS	
BRONCHITIS	[redacted]20[redacted]
DENTAL CARIES	[redacted]20[redacted]
DRY EYE	
HEADACHE	20[redacted]
HERPES ZOSTER	20[redacted]
PERIODONTITIS	[redacted]19[redacted]
PULPITIS	[redacted]20[redacted]
GASTROINTESTINAL: INGUINAL HERNIA	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: CAESAREAN SECTION	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: MYOMECTOMY	20[redacted]
GENITOURINARY: TOTAL HYSTERECTOMY	[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 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 343	343
MTX TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 344	[redacted]20[redacted] / 505	162

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ELDECALCITOL	0.5 UG	QD	-28	ONGOING
FEXOFENADINE	60 MG	BID	142	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	3	ONGOING
GUALENIC ACID	4-6 MG	PRN	183	280
LANSOPRAZOLE	15 MG	QD	1	ONGOING
LOXOPROFEN	100-200 MG	PRN	1	ONGOING
LOXOPROFEN	60 MG	TID	1	ONGOING
PREDNISOLONE	2.5 MG	QD	-28	253
PREDNISOLONE	5 MG	QD	-28	253
SMILE 40 EX	1-3 GTT	PRN	-176	ONGOING
AMLODIPINE	2.5 MG	QD	254	254
CARBOCISTEINE	500 MG	PRN	198	253
LOXOPROFEN	50 MG	PRN	219	253
METOCLOPRAMIDE	10 MG	QD	254	254
OSMOSAL	500 ML	BID	254	255
PREDNISOLONE	7.5 MG	QD	254	255
TRANEXAMIC ACID	250 MG	PRN	198	253

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	WORSENING OF HYPERTENSION
Preferred term	高血圧
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 254
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	265
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	STEROID MAY BE THE CAUSE OF THE 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）のアジア人女性であり，メトトレキサート群にランダム化された。BMI は 29.1（過体重と判断された）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），高血圧（スクリーニング時の血圧 141/100 mmHg）及び頭痛であった。被験者は高血圧を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 254 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は，頭痛，悪心，嘔吐及び咳の症状を訴え，高血圧の悪化を発現した。血圧は 173/128 mmHg であり，被験者は入院した。心電図検査の結果は正常であった。胸部 X 線検査の結果，肺野に陰影は認められなかった。脳の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。脳の核磁気共鳴画像法検査の結果は正常であった。胸腹部 CT 検査の結果，副腎及びその他の臓器に異常は認められず，高血圧の原因となる所見は確認されなかった。治療薬として，アムロジピン，メトクロプラミド及び osmosal が投与された。投与 265 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，既存の高血圧に加え，スクリーニング時に拡張期血圧がコントロール不良（141/100 mmHg）であったことを挙げた。

Treatment Day	Blood Pressure (mmHg)
Day 1	148/99
Day 226	159/112
Day 254	173/128 amlodipine 2.5 mg started
Day 255	190/121 (morning) amlodipine dose increased to 5 mg 182/128 (time not reported) 154/96 (afternoon)
Day 256	186/125 Systolic pressure 150 - 160 (after amlodipine dose increased to 5 mg)
Day 257	150/102 Systolic pressure 130 - 150 and Diastolic 80 – 100 (after amlodipine dose increased to 7.5 mg)
Day 265	138/95

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Aldosterone Reference Range: 35.7 - 240 pg/mL	Cortisol Reference Range: 6.24 - 18.0 ug/dL	Adrenaline Reference Range: 0 < 100 pg/mL	Noradrenaline Reference Range: 100 ≤ 450 pg/mL
Day 257	83.4	1.26	22	283
Day 261	Not Reported	Not Reported	11.5	214

Treatment Day	Dopamine Reference Range: 0 ≤ 20 pg/mL	Adrenocorticotropic Hormone Reference Range: 7.2 ≤ 63.3 pg/mL	Renin Activity Reference Range: 0.3 ≤ 2.9
Day 257	15	2.5	2.0
Day 261	3000	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
子宮頚部癌第 0 期	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD TO ABT-494 30 MG QD	2[redacted]	FEMALE	ASIAN

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CERVICAL DYSPLASIA	[redacted]20[redacted]
RHINITIS	20[redacted]
TRIANGULAR FIBROCARTILAGE COMPLEX INJURIES	[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 30 MG QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 334	334
ABT-494 30 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 335		

Other Medications - Medications 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	38	276
HYALURONIC ACID	2 GTT	PRN	85	ONGOING
PARACETAMOL	400 MG	TID	-53	ONGOING

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

Event Description	CERVIX CARCINOMA STAGE 0
Preferred term	子宮頚部癌第 0 期
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 260
Age at AE Onset	2[redacted]
AE Stopped Rx Day	295
Duration of AE	36 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，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び子宮頚部上皮異形成であった。被験者は子宮頚部癌第 0 期を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 1 日目，被験者は婦人科を受診し，子宮頚部細胞診検査の結果，高度扁平上皮内病変が確認された。投与 33 日目，子宮頚部生検では良性の軽度異形成（子宮頚部上皮内腫瘍［以下「CIN」］分類：CIN1）が認められ，ヒトパピローマウイルス核酸同定検査の結果は陰性であった。投与 113 日目，子宮頚部細胞診の結果，上皮内病変又は上皮内悪性腫瘍は陰性であった。投与 260 日目，被験者（発現時の年齢 2[redacted] 歳）は子宮頚部生検の結果，高度扁平上皮内病変（CIN 分類：CIN3，上皮内癌）が確認され，子宮頚部癌第 0 期と診断された。投与 285 日目，子宮頚部円錐切除術及び病理学的細胞診を受けるため被験者は入院した。術後の経過は良好で

あり，投与 288 日目，被験者は退院した。病理学的細胞診の結果，高度扁平上皮内病変（CIN 分類：CIN3，上皮内癌）が認められ，切除縁陰性，TNM 分類：PTis，リンパ管侵襲陰性，血管侵襲陰性であり，子宮頚管内膜掻爬の結果，良性の頚管内組織が確認された。本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 295 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，子宮頚部癌第 0 期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，時間的な関連性は考えにくいこと，及び既存の疾患により関連している可能性を挙げた。

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
貧血				X
心タンポナーデ	X			X
口腔カンジダ症				X
心膜炎	X			
肺炎球菌性肺炎	X	X		X
敗血症	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 7.5 MG QD TO ABT-494 7.5 MG QD	6[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: HB:10.9G/DL	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
POST-MENOPAUSAL	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: CAESAREAN OPERARION	[redacted]19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: CAESAREAN OPERARION	[redacted]19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P30Y 0.4 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 7.5 MG QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 140	140

Other Medications - Medications 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	-43	141
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	3	136
LOXOPROFEN	200 MG	QD	1	142
TEPRENONE	50 MG	BID	1	141
ACMAIN	500 ML	BID	143	144
ALBUMIN HUMAN	50 ML	QD	147	149
AMBROXOL	45 MG	QD	140	141
CARBOHYDRATES NOS W/POTASSIUM CHLORIDE/SODIUM	500 ML	OTHER (BID,QD)	141	142
DEXTROMETHORPHAN	15 MG	TID	140	141
ESOMEPRAZOLE	10 MG	QD	145	176
FUROSEMIDE	20 MG	QD	145	149
GARENOXACIN	400 MG	QD	140	142
GARENOXACIN	400 MG	QD	144	145
GUALENIC ACID	UNKNOWN ML	PRN	140	141
IMMUNOGLOBULIN HUMAN NORMAL	100 ML	QD	141	143
LEVOFLOXACIN	500 MG	QD	146	155
MEROPENEM	0.5-2.0 G	TID	141	159
MICONAZOLE	UNKNOWN G	PRN	149	156
OSMOSAL	500 ML	QD	143	161
PARACETAMOL	400 MG	PRN	144	181
POVIDONE-IODINE	UNKNOWN MG	PRN	149	177
SOLITA-T1	500 ML	QD	143	163
THROMBOMODULIN ALFA	16640 U	QD	147	153
TRIAMCINOLONE	UNKNOWN G	PRN	147	149
VANCOMYCIN	750-1000 MG	BID	156	178
VITAMEDIN INTRAVENOUS	1 VIAL	QD	141	182

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

Event Description	PNEUMOCOCCAL PNEUMONIA
Preferred term	肺炎球菌性肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 137

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, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION, LIFE THREATENING

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	CARDIAC TAMPONADE
Preferred term	心タンポナーデ
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 141 (1 DAY 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	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION, LIFE THREATENING

EVENT #3: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	PERICARDITIS
Preferred term	心膜炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 141 (1 DAY 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	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION, LIFE THREATENING

EVENT #4: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	SEPSIS
Preferred term	敗血症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 141 (1 DAY 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	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION, LIFE THREATENING

EVENT #5: EVENT OF INTEREST*

Event Description	ORAL CANDIDIASIS
Preferred term	口腔カンジダ症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 147 (7 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	163 (23 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	17 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 #6: EVENT OF INTEREST*

Event Description	ANEMIA
Preferred term	貧血
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 157 (17 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	226 (86 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	70 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，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。喫煙者（0.4 箱／日を 30 年間）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び貧血であった。被験者は肺炎球菌性肺炎，心タンポナーデ，心膜炎，敗血症，口腔カンジダ症及び貧血を発現した。

Clinical Course of Events 1, 2, 3, 4, 5, and 6:

投与 137 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は粘液の増加，嗄声，呼吸困難及び低酸素血症を呈する肺炎球菌性肺炎を発現した。投与 141 日目，胸部 X 線検査で左下葉に肺炎が認められ，被験者は入院した。バイタルサインは，血圧は 119/84 mmHg，脈拍数は 98 拍/分，体温は 36.1°C，酸素飽和度は 97%であった。被験者は，呼吸困難と低酸素血症に改善がみられなかったため，酸素吸入を受けた。治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 140 日目）。胸部コンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査では心タンポナーデ及び肺炎が，心エコー検査では心膜炎が認められた。血液の培養検査ではウェルシュ菌及び肺炎レンサ球菌が陽性で，尿の培養検査では肺炎球菌抗原が陽性であった。投与 141，142 及び 143 日目，胸腔穿刺が実施された。喀痰の培養検査ではカンジダ・アルビカンスが陽性で，胸膜液の培養検査では肺炎レンサ球菌，グラム陰性桿菌及びグラム陽性球菌が陽性であった。投与 145 日目（最終投与後 5 日目），胸部 CT

検査で両側胸水及び心嚢液貯留の悪化が認められた。心膜穿刺が実施され，化膿性分泌物を550 mL 採取した。投与 146 日目（最終投与後 6 日目），胸部 X 線検査で心拡大及び両側胸水（両肺に浸潤影及びすりガラス様陰影が残る）のわずかな改善が認められた。投与 147 日目（最終投与後 7 日目），心嚢ドレナージのチューブより化膿性分泌物を 340 mL 採取した。同日の血液の培養検査の結果は陰性であった。投与 147 日目（最終投与後 7 日目），被験者は口腔カンジダ症を発現した。投与 150 日目（最終投与後 10 日目），心エコー検査で心嚢液の残存が認められたため，心嚢ドレナージのチューブより化膿性分泌物を採取した。投与 152 日目（最終投与後 12 日目），胸部 CT 検査で心嚢液貯留，左側胸水の改善，右側胸水の悪化が認められた。投与 153 日目（最終投与後 13 日目），右側の胸腔穿刺が実施され，分泌物を 560 mL 採取した。また，培養検査ではグラム陽性球菌が陽性であった。投与 154 日目（最終投与後 14 日目），心嚢液の培養検査の結果は陰性であった。投与 157 日目（最終投与後 17 日目），被験者は貧血（ヘモグロビンの臨床検査値の報告はなかった）を発現し，濃厚赤血球が輸血された。投与 163 日目（最終投与後 23 日目），口腔カンジダ症は消失したと判断された。投与 177 日目（最終投与後 37 日目），膿胸のためにビデオ補助下胸腔鏡手術を実施した。投与 196 日目（最終投与後 56 日目），下肢の超音波検査で両脚のヒラメ静脈に深部静脈血栓症が認められた。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，gualenic acid，デキストロメトルファン，アンブロキソール，ガレノキサシン，メロペネム，paracetamol，レボフロキサシン，バンコマイシン，カルボシステイン，アンピシリン／スルバクタム，フロセミド，アゾセミド，ドパミン，ドブタミン，ノルエピネフリン，トルバプタン，スピロノラクトン，トロンボモデュリンアルファ，ヒト免疫グロブリン，アムホテリシン B，endoxaban，フェンタニル，ミコナゾール，トリアムシノロン，Unacid 及びポビドンヨードが投与された。被験者の状態は徐々に改善し，投与 241 日目（最終投与後 101 日目）に退院した。心膜液及び胸水は継続して見られた。投与 226 日目（最終投与後 86 日目），貧血は消失したと判断された。投与 251 日目（最終投与後 111 日目），胸部 X 線検査で胸水が認められた。最終診察時点で，肺炎球菌性肺炎，敗血症，心タンポナーデ及び心膜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，肺炎球菌性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，心タンポナーデ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，心タンポナーデ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，心膜炎及び肺炎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，心膜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，心膜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，肺炎及び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，他の病因として，既存の肺炎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，口腔カンジダ症及び貧血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: 3.3 - 8.60 × 10^3/uL	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 10. - 4.0 × 10^3/uL	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 1.0 - 4.0 × 10^3/uL	C-reactive Protein Reference Range: 0.0 - 0.14 mg/dL
Day 141 (Post-Treatment Day 2)	12.19	9.63	2.07	39.96
Day 143 (Post-Treatment Day 4)	21.06	19.24	1.01	Not Reported
Day 145 (Post-Treatment Day 6)	30.29	25.89	2.42	Not Reported
Day 149 (Post-Treatment Day 10)	20.81	18.72	0.83	Not Reported
Day 151 (Post-Treatment Day 12)	14.90	12.68	1.20	Not Reported
Day 159 (Post-Treatment Day 20)	9.36	6.45	1.68	Not Reported
Day 171 (Post-Treatment Day 32)	6.07	5.14	0.41	Not Reported
Day 178 (Post-Treatment Day 39)	11.72	9.57	0.73	Not Reported
Day 179 (Post-Treatment Day 40)	15.06	13.08	0.90	Not Reported
Day 180 (Post-Treatment Day 41)	10.57	9.09	0.84	Not Reported
Day 185 (Post-Treatment Day 46)	7.64	5.78	0.99	Not Reported
Day 191 (Post-Treatment Day 52)	8.45	6.67	1.05	Not Reported
Day 205 (Post-Treatment Day 66)	6.75	4.19	1.20	Not Reported
Day 239 (Post-Treatment Day 99)	5.90	2.820	2.201	Not Reported
Day 251 (Post-Treatment Day 111)	7.25	4.814	1.892	Not Reported
Day 279 (Post-Treatment Day 139)	6.18	3.010	2.361	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
脊椎すべり症	X			

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

Medical History*	Onset Date
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: APPENDICITIS	19[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: GASTRIC ULCER	19[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
INSOMNIA	20[redacted]
MENOPAUSE	20[redacted]
MULTIPLE LIVER CYST	[redacted]20[redacted]
POLLINOSIS	20[redacted]
THYROMEGALY	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (ONGOING, P41Y 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 QD TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 329	329

ABT-494 15 MG QD TREATMENT PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 330

Other Medications - Medications 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
ZOLPIDEM	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	3	465
PARACETAMOL	500 MG	TID	-24	531
PREDNISOLONE	2.5 MG	QD	-24	ONGOING
REBAMIPIDE	100 MG	TID	-24	531
RABBIT VACCINIA EXTRACT	2 MG	BID	183	329

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	LUMBAR SPONDYLOLISTHESIS
Preferred term	脊椎すべり症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 330
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	496
Duration of AE	167 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 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。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を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 330 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は腰椎すべり症を発現した。全身の浮腫及び下肢の疼痛が認められ，特に歩行時には腰部よりも右下肢の疼痛が顕著であった。被験者は腰椎変形性脊椎症を併発していた。投与 372 日目，X 線検査で腰椎変性すべり症及び腰椎狭窄が認められた。投与 385 日目，核磁気共鳴画像法検査でも同様の所見であった。被験者は脊椎専門医の診察により腰椎すべり症と診断され，手術を推奨された。投与 481 日目，被験者は入院し，投与 483 日目に後方経路腰椎椎体間固定術が実施された。手術前の投与 475 日目に治験薬の投与は中断された。投与 496 日目，被験者は退院し，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，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。

M14-465 試験（投与 26 週時）

試験の標題： メトトレキサート（以下「MTX」）を一定用量で投与中であり，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とプラセボ及びアダリムマブを比較する，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・ヘルツェゴビナ，ブラジル，ブルガリア，カナダ，チリ，コロンビア，クロアチア，チェコ，エストニア，フランス，ドイツ，ギリシャ，香港，ハンガリー，イスラエル，イタリア，カザフスタン，韓国，ラトビア，リトアニア，マレーシア，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，セルビア，スロバキア，南アフリカ，スペイン，台湾，トルコ，ウクライナ，英国，米国の 41 ヵ国，286 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 26 週時） 開発のフェーズ：III
目的： 第 1 ピリオド 1. MTX を一定用量で投与中であり，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，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 15 mg（1 日 1 回）を投与したときの有効性をプラセボ及びアダリムマブと比較する。 2. MTX を一定用量で投与中であり，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，関節リウマチの構造的損傷の防止について，ウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）を投与したときの有効性をプラセボと比較する。 3. MTX を一定用量で投与中であり，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 15 mg（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及びアダリムマブと比較する。 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 15 mg（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，その時点ですべての被験者が投与 26 週時来院（本試験の順位付けされた重要な X 線画像評価項目）を終了していることが予想された。投与 26 週時は，本試験のプラセボ対照投与期間終了時点であり，有効性の主要評価項目と順位付けされた重要な副次評価項目の多重性制御法を用いた解析データを含む。本報告書は，第 1 ピリオドの投与 26 週時来院までに入手した各被験者のデータを示す。ただし，本報告書のデータカットオフ日までに入手できなかった以下のデータを除く：規定の投与 26 週時に来院しなかった被験者 1 名の投与 26 週時のすべてのデータ及び他の 2 名の投与 26 週時の X 線データ。
被験者数（計画時と解析時）： 計画時：1500 名，解析時：1629 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（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），4）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」］が 2.87 mg/L），5）スクリーニング時に X 線画像上の骨びらんが 3 ヵ所以上，又は骨びらんが 1 ヵ所以上かつリウマトイド因子陽性，又は骨びらんが 1 ヵ所以上かつ抗環状シトルリン化ペプチド自己抗体陽性，6）ヤヌスキナーゼ阻害薬（トファシチニブ，バリシチニブ，filgotinib を含むがこれらに限定しない）又はアダリムマブによる治療歴がない，7）他の生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「bDMARD」）療法を 3 ヵ月以上受け，治験責任（担当）医師により効果不十分と判定されていない，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 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，MTX を一定用量で投与中であり，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，関節リウマチの症状及び徴候に対するウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）の安全性及び有効性を，プラセボ及びアダリムマブと比較する 48 週間，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照及び実薬対照，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（1 日 1 回）の有効性をプラセボと比較した。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 15 mg（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である。

試験期間には，35 日間のスクリーニング期間，48 週間のランダム化二重盲検プラセボ対照及び実薬対照並行群間比較投与期間（第 1 ピリオド），最長 5 年間の長期継続投与期間（最後の被験者が第 1 ピリオドを完了するまで治験実施施設及び被験者に対して盲検下で実施）（第 2 ピリオド），最終投与後 30 日目の追跡調査（電話又は来院）及び最終投与後 70 日目の電話による追跡調査が含まれた。

適格性基準を満たした被験者を，以下の 3 つの群のいずれかに 2:2:1 の割合でランダム化した。

グループ 1：ウパダシチニブ（15 mg を 1 日 1 回投与）（N = 600）

グループ 2：プラセボ（N = 600）

グループ 3：アダリムマブ（40 mg を隔週投与）（N = 300）

盲検が解除されるまで，治験薬を 1 日 1 回経口投与（ウパダシチニブ 15 mg 又は対応するプラセボのいずれか）及び隔週で皮下投与（アダリムマブ 40 mg 又は対応するプラセボのいずれか）することとした。投与 26 週時に，プラセボを投与されたすべての被験者は，臨床反応の有無に関わらず，ウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）投与に切り替えることとした。

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，治験薬初回投与前に 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）で投与を受けていることとし，試験期間を通して一定用量で投与を継続することとした。MTX の用量は安全性の理由に対してのみ減量可とした。更に，すべての被験者は，栄養補助食品の葉酸（又は同等の薬剤）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 26 週時来院（投与 26 週時の評価実施後）以降，副腎皮質ステロイド，非ステロイド性抗炎症薬及びアセトアミノフェン / パラセタモールを含む関節リウマチの基礎治療薬の投与開始又は変更は，各実施国における添付文書に従って可とした。投与 48 週時（投与 48 週時の評価実施後）以降，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「csDMARD」）の開始又は変更は，各実施国における添付文書に従って可とした。ただし，MTX，sulfasalazine，ヒドロキシクロロキン，クロロキン及びレフルノミドの経口又は非経口投与に限定し，MTX とレフルノミドの併用を除き，csDMARD の併用投与は 2 種類までとした。

以下の基準に該当した被験者は，救援治療を受けることとした。

プラセボ：

- 投与 14，18 又は 22 週時に，ベースラインと比較して圧痛関節数及び腫脹関節数の 20%以上の改善が達成されていない被験者は，盲検下でのウパダシチニブ投与に切り替えることとした。

- 上記以外のすべての被験者は，投与 26 週時に，盲検下でのウパダシチニブ投与に切り替えることとした（臨床反応の有無は問わない）。

アダリムマブ：

- 投与 14，18 又は 22 週時に，ベースラインと比較して圧痛関節数及び腫脹関節数の 20%以上の改善が達成されていない被験者は，盲検下でのウパダシチニブ投与に切り替えることとした。
- 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」）を達成しなかった上記以外のすべての被験者は，盲検下でのウパダシチニブ投与に切り替えることとした。

ウパダシチニブ：

- 投与 14，18 又は 22 週時に，ベースラインと比較して圧痛関節数及び腫脹関節数の 20%以上の改善が達成されていない被験者では，盲検下でのアダリムマブ投与に切り替えることとした。
- 投与 26 週時に，CDAI 10 以下に基づく LDA を達成しなかった上記以外のすべての被験者は，盲検下でのアダリムマブ投与に切り替えることとした。

すべての被験者が投与 26 週時来院を完了した時点で，薬事申請を目的とした非盲検下の解析を実施した。本試験データの完全性の維持及びバイアスの回避のため，第 1 ピリオドの期間中は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]

治療期間：第 1 ピリオド：48 週間，第 2 ピリオド：最長 5 年間

対照薬，用量 / 含量 / 濃度，投与法，ロット番号：

アダリムマブ 40 mg / 0.8 mL の注射液（皮下），バルクロット番号：[redacted]

アダリムマブに対応するプラセボの注射液（皮下），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：

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 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」）とした。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 12 週時に臨床的寛解（以下「CR」）（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」］が 2.6 未満と定義）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（特に記載のない場合は，ウパダシチニブとプラセボの比較）は，1）投与 12 週時の DAS28（CRP）のベースラインからの変化量，2）投与 26 週時の修正トータルシャープスコア（以下「mTSS」）のベースラインからの変化量，3）投与 12 週時の健康評価質問票-障害指数（以下「HAQ-DI」）のベースラインからの変化量，4）投与 12 週時の ACR50 反応率（ウパダシチニブのアダリムマブに対する非劣性），5）投与 12 週時の Short Form 36 項目健康調査票（以下「SF-36」）の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，6）投与 12 週時の DAS28（CRP）3.2 以下に基づく LDA を達成した被験者の割合，7）投与 12 週時の DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合，8）投与 12 週時の CDAI に基づく LDA を達成した被験者の割合，9）投与 12 週時の朝のこわばり（持続時間）のベースラインからの変化量，10）投与 12 週時の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，11）投与 12 週時の ACR50 反応率（ウパダシチニブのアダリムマブに対する優越性），12）投与 12 週時の患者による疼痛評価のベースラインからの変化量（ウパダシチニブのアダリムマブに対する優越性），及び 13）投与 12 週時の HAQ-DI のベースラインからの変化量（ウパダシチニブのアダリムマブに対する優越性）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（特に記載がない場合は，ウパダシチニブとプラセボの比較）は，1）投与 26 週時の mTSS のベースラインからの変化量，2）投与 12 週時の DAS28（CRP）3.2 以下に基づく LDA を達成した被験者の割合，3）投与 12 週時の DAS28（CRP）のベースラインからの変化量，4）投与 12 週時の HAQ-DI のベースラインからの変化量，5）投与 12 週時の ACR20 反応率，6）投与 12 週時の DAS28（CRP）3.2 以下に基づく LDA を達成した被験者の割合（ウパダシチニブのアダリムマブに対する非劣性），7）投与 12 週時の SF-36 PCS のベースラインからの変化量，8）投与 12 週時の CDAI に基づく LDA を達成した被験者の割合，9）投与 12 週時の朝のこわばり（持続時間）のベースラインからの変化量，10）投与 12 週時の FACIT-F のベースラインからの変化量，及び 11）投与 26 週時の X 線画像上で構造的損傷が認められなかった被験者（mTSS のベースラインからの変化量が 0 以下と定義）の割合であった。

米国 FDA 及び欧州連合 EMA の薬事要件のための主要評価項目及び順位付けされた重要な副次評価項目は，第 I 種の過誤を強く制御するため多重性の調整を行った。

米国 FDA の薬事要件のためのその他の重要な副次評価項目（ウパダシチニブとプラセボの比較）は，1）投与 12 週時の ACR50 反応率，2）投与 12 週時の ACR70 反応率，及び 3）投与 26 週時の X 線画像上で構造的損傷が認められなかった被験者（mTSS のベースラインからの変化量が 0 以下と定義）の割合であった。

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（ウパダシチニブとプラセボの比較）は，1）投与 12 週時の ACR50 反応率，及び 2）投与 12 週時の ACR70 反応率であった。

第 1 ピリオドの追加の評価項目には，すべての来院時の次の項目（ウパダシチニブとプラセボ及びアダリムマブの比較）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）CDAI 及び Simplified Disease Activity Index（以下「SDAI」）のベースラインからの変化量，5）DAS28（CRP），DAS28（ESR），SDAI 及び CDAI 基準に基づき LDA 又は CR を達成した被験者の割合，6）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，7）HAQ-DI のベースラインからの変化量が -0.22 以下であった被験者の割合，8）HAQ-DI のベースラインからの変化量が -0.3 以下であった被験者の割合，及び 9）ACR / EULAR の Boolean 寛解。

投与 12，26 及び 48 週時のみの追加の評価項目には，次の項目（ウパダシチニブとプラセボ及びアダリムマブの比較）が含まれた。1）SF-36 PCS 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）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）健康評価 QOL スコアのベースラインからの変化量。

投与 26 及び 48 週時のみの追加の評価項目には，次の項目（ウパダシチニブとプラセボ及びアダリムマブの比較）が含まれた。1）mTSS のベースラインからの変化量，2）X 線画像上で構造的損傷が認められなかった被験者（mTSS のベースラインからの変化量が 0 以下と定義）の割合，及び 3）関節裂隙狭小化スコア及び関節骨びらんスコアのベースラインからの変化量。

薬物動態：

第 1 ピリオドを通して，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：bDMARD による治療歴（あり / なし）の層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて，ウパダシチニブ群とプラセボ群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，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，人種及び地理的地域）別の部分集団解析も実施した。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。

また，米国 FDA の薬事要件のための評価項目である ACR50 反応率について，ウパダシチニブのアダリムマブに対する非劣性を群間差の 95%信頼区間を用いて検定した（非劣性マージン 10%）。同様に，欧州連合 EMA の薬事要件のための評価項目である DAS28（CRP）に基づく LDA について，ウパダシチニブのアダリムマブに対する非劣性を検定した（非劣性マージン 10%）。bDMARD による治療歴の層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて，ウパダシチニブのアダリムマブに対する優越性を検定した。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。特に，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 bDMARD による治療歴（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，bDMARD による治療歴（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。また，ウパダシチニブ群とプラセボ群との差の最小二乗平均，95%信頼区間及び *P* 値を算出した。患者による疼痛の全般的評価のベースラインからの変化量と HAQ-DI のベースラインからの変化量について，ウパダシチニブのアダリムマブに対する優越性を検定した。

mTSS 関連の副次評価項目：すべての mTSS 関連の副次評価項目に線形外挿法を用いた。as observed（以下「AO」）データに基づく解析も実施した。線形外挿解析では，ベースライン及び投与 14 週時の来院許容期間内の X 線データを用いた線形外挿により，以下の被験者の投与 26 週時のデータを補完した：投与 14 週時に他の治験薬に切り替えられた被験者，投与 18 週時以前に治験薬の投与を中止した被験者，及びそれ以外の被験者（すなわち，投与 14 週時に他の治験薬に切り替えられた被験者又は投与 18 週時以前に治験薬の投与を中止した被験者のいずれでもない被験者）で，投与 26 週時の来院許容期間内に X 線データの欠測があったが，投与 14 週時の来院許容期間内の X 線データがある被験者。投与群別に X 線画像上で構造的損傷が認められなかった被験者の頻度及び割合を示した。データ補完のために線形外挿を用いた以外は，主要評価項目と同様の解析を実施した。mTSS のベースラインからの変化量について，投与及び bDMARD による治療歴（あり / なし）を固定因子，対応するベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて統計学的推定を行った。データが正規分布から著しく逸脱している場合，投与群間の比較に Wilcoxon の順位和検定などのノンパラメトリック解析を検討可能とした。線形外挿解析から投与群別の点推定値及び 95%信頼区間を算出した。また，ウパダシチニブ群とプラセボ群との差の点推定値，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，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。主要解析には NRI を用いた。また，投与 14，18 又は 22 週時のいずれかの時点で救援治療基準（関節の改善に基づく）に該当した被験者は，救援治療に切替え後の来院時にノンレスポンダーとして取り扱った。投与 26 週時に救援治療基準（CDAI LDA に基づく）に該当した被験者に対して，救援治療前の最後の反応により，救援治療に切替え後のデータを上書きした。救援治療への切替えの有無に関わらず，AO データについても頻度及び割合を示した。連続変数について，投与及び bDMARD による治療歴（あり / なし）を固定因子，対応するベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて統計的推定を行った。投与 14，18，22 又は 26 週時のいずれかの時点で救援治療基準に該当した被験者に対して，最終観測値による欠測値補完法により，救援治療に切替え後のデータを上書きした。救援治療への切替えの有無に関わらず，AO データについても要約統計的に示した。

mTSS 関連の追加の評価項目：本報告書では，投与 26 週時までの TSS 関連の評価項目のみを示す。X 線画像上で構造的損傷が認められなかった被験者の割合及び mTSS のベースラインからの変化量の解析については上述した。関節裂隙狭小化スコアと関節骨びらんスコアのベースラインからの変化量については，上述のとおり，線形外挿解析を実施した。救援治療への切替え又は治験薬の投与中止の有無に関わらず，すべての mTSS 関連の評価項目について，AO データの反復解析を実施した。

薬物動態：
適切な統計手法を用いて，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。安全性解析は，以下の 2 つの時点で集計した結果を示した。

1. 投与 14 週時までの安全性解析－救援治療切替え前の安全性データ
2. 投与 26 週時までの安全性解析（治療切替え時に打ち切り）－投与 26 週時までの安全性データ。被験者が救援治療を受けた後（すなわち，治療切替え後）の安全性データを除く。

特定の項目に関して，投与 26 週時までの安全性解析（被験者が開始時にランダム化された治療から救援治療に切り替えた後のデータを含む）を示した。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：

第 1 ピリオドの投与 26 週時までに，MTX を一定用量で投与中であり，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，関節リウマチの症状及び徴候の治療並びに身体的機能の改善において，プラセボ及びアダリムマブと比較して，ウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）はより有効であることが示された。構造的損傷の防止に関しても，プラセボと比較してウパダシチニブはより有効であることが示された。本試験では投与 12 週時の主要評価項目が達成され，ACR20 反応率（米国 FDA の薬事要件のための主要評価項目）と DAS28（CRP）2.6 未満に基づく CR（欧州連合 EMA の薬事要件のための主要評価項目）を達成した被験者の割合が，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。また，多重性を制御した順位付けされた重要な副次評価項目のすべてが達成され，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で統計学的に有意に高い有効性が認められた。事前に規定した，多重性を制御した順位付けされた重要な副次評価項目のウパダシチニブのアダリブマブに対する非劣性及び優越性検定（患者による疼痛評価及び HAQ-DI のベースラインからの変化量［いずれも優越性検定］，DAS28［CRP］3.2 以下に基づく LDA を達成した被験者の割合［非劣性検定］及び ACR50 反応率［非劣性及び優越性検定］）のすべてが達成され，ウパダシチニブの良好な有効性が示された。その他の重要な副次評価項目でもウパダシチニブのプラセボに対する名目上の統計学的有意性が達成された。ACR の各項目では投与初期（投与 2 週時）に，その他の有効性評価項目の大部分でも投与 2 週時から，プラセボ群と比較してウパダシチニブ群で統計学的に有意であったことから，ウパダシチニブの効果発現は早く，投与 12 週時まで改善が持続し，また，投与 12 週時以降も改善が持続又は更なる改善が認められた。

薬物動態の結果：

24 時間の投与間隔において，ウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）投与時の血漿中ウパダシチニブ濃度の平均値の範囲は，5.74～32.4 ng/mL であった。血漿中ウパダシチニブ濃度の結果は，過去のウパダシチニブの薬物動態評価から推定された濃度と一致していた。

安全性の結果：

本試験の盲検下プラセボ対照及び実薬対照投与期間では，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）の発現割合によって評価した，ウパダシチニブ 15 mg を 1 日 1 回 26 週間投与したときの忍容性はおおむね良好であった。

投与 26 週時までに死亡が 4 件報告された。4 件の死亡の内訳は，頭蓋脳損傷（アダリムマブ群 1 名），左室不全（アダリムマブ群 1 名，外部の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），突然死（プラセボ群 1 名，外部の CAC により心血管事象による死亡と判定された），ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（プラセボ群 1 名）であった。死亡 4 件のうち，治験責任（担当）医師により，治験薬と「関連あり」と評価されたのは，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎のみであった。ウパダシチニブ群では，死亡は報告されなかった。

投与 14 週時（救援治療切替え前）までに，いずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった有害事象は報告されなかった。投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までに，いずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった有害事象は，上気道感染及び鼻咽頭炎のみであった。投与 14 週時までの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ群（2.8%，18 名）及びプラセボ群（1.8%，12 名）と比較してアダリブマブ群

（4.9%，16 名）で高かった。重篤な有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ群（2.8%，18 名），アダリブマブ群（2.4%，8 名）及びプラセボ群（2.1%，14 名）で同程度であった。おおむね，重篤な有害事象はいずれの投与群でも一様に認められた。投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までの結果は，投与 14 週時までの結果と同様であり，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ群 3.5%（23 名），アダリブマブ群 6.1%（20 名）及びプラセボ群 2.3%（15 名），重篤な有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ群 3.7%（24 名），アダリブマブ群 4.3%（14 名）及びプラセボ群 2.9%（19 名）であった。

投与 14 週時までの特に注目すべき有害事象の発現割合は，いずれの投与群もおおむね同程度であった。ただし，肝障害，好中球減少症及びクレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合は，アダリブマブ群及びプラセボ群と比較してウパダシチニブ群で高かった。また，重篤な感染症の発現割合は，ウパダシチニブ群とアダリブマブ群で同程度であり，プラセボ群と比較して高かった。投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までの結果も 14 週時までの結果と同様であった。

投与 14 週時までに，重篤な感染症がウパダシチニブ群の 10 名（1.5%），アダリブマブ群の 4 名（1.2%）及びプラセボ群の 5 名（0.8%）に報告された。非重篤な帯状疱疹がウパダシチニブ群の 5 名（0.8%）及びアダリブマブ群の 1 名（0.3%）に報告された。報告された日和見感染は，食道カンジダ症（ウパダシチニブ群 1 名），口腔カンジダ症（ウパダシチニブ群 2 名及びアダリブマブ群 1 名）及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎（プラセボ群 2 名）であった。報告された悪性腫瘍は，2 件の基底細胞癌（アダリブマブ群及びプラセボ群で各 1 名）及び 1 件の子宮頚部癌（プラセボ群で 1 名）であった。基底細胞癌 2 件は治験薬初回投与 48 日目及び 59 日目に報告され，子宮頚部癌は 82 日目に報告された。いずれの悪性腫瘍も，治験責任（担当）医師により治験薬と「関連なし」と評価された。いずれの投与群でもリンパ腫を発現した被験者はいなかった。

投与 14 週時までに，主要な心血管事象（以下「MACE」）と判定された事象が，アダリブマブ群とプラセボ群で報告された（非致死性脳卒中［アダリブマブ群 1 名］，心血管事象による死亡［プラセボ群 1 名］及び非致死性心筋梗塞［プラセボ群 2 名］）。判定された静脈血栓性事象は，深部静脈血栓症（ウパダシチニブ群 1 名）及び肺塞栓症（アダリブマブ群 3 名及びプラセボ群 1 名）であった。アダリブマブ群の 1 名に認められた肺塞栓症を除き，判定されたすべての心血管事象は，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。

投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までに，重篤な感染症がウパダシチニブ群の 12 名（1.8%），アダリブマブ群の 5 名（1.5%）及びプラセボ群の 5 名（0.8%）に報告された。投与 14～26 週時に，プラセボ群の 2 名（開始時にランダム化された投与を継続中）に非重篤な帯状疱疹が追加報告された。報告された日和見感染は，口腔カンジダ症（ウパダシチニブ群 1 名及びプラセボ群 1 名）及び真菌性食道炎（プラセボ群 1 名）であった。悪性腫瘍の追加報告はなかった。MACE と判定された心血管事象による死亡が 1 件（アダリブマブ群 1 名）及び静脈血栓性事象と判定された既知のリスク因子を有する肺塞栓症が 1 件（ウパダシチニブ群 1 名）追加報告された。判定されたいずれの心血管事象も，治験責任（担当）医師により治験薬と「関連なし」と評価された。

投与 14 週時まで及び投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までに認められた肝障害の重症度は大部分が軽度から中等度であり，主に肝酵素上昇であった。これらの事象はアダリムマブ群及びプラセボ群と比較してウパダシチニブ群で多く報告された。全体として，特に注目すべき有害事象（好中球減少症又はクレアチンホスホキナーゼ増加）の発現割合は，アダリムマブ群及びプラセボ群と比較してウパダシチニブ群で高かった。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。投与 14 週時までに，好中球減少症により治験薬の投与を中止した被験者はなかったが，投与 14～26 週時に，ウパダシチニブ群の 1 名（開始時にランダム化された投与を継続中）が治験薬の投与を中止した。

投与 14 週時まで及び投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までのベースライン時及びすべての来院時において，いずれの投与群でも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。グレード 3 の好中球数減少の発現割合はいずれの投与群も同程度であったが，投与 14 週時までに，グレード 4 の好中球数減少がウパダシチニブ群の 3 名に認められた。この 3 名のうち，2 名に感染性有害事象（歯膿瘍及び尿路性敗血症）が報告されたが，これらは好中球減少症の発現直前に消失した。グレード 3 のヘモグロビン減少の発現割合は，ウパダシチニブ群（2.5%，16 名）及びプラセボ群（2.8%，18 名）で同程度であったが，アダリムマブ群（1.2%，4 名）ではわずかに低かった。投与 14 週時までのグレード 4 のヘモグロビン減少の発現割合（ウパダシチニブ群及びプラセボ群 0.6%［各 4 名］並びにアダリムマブ群 0.3%［1 名］）及び投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までのグレード 3 のヘモグロビン減少の発現割合（ウパダシチニブ群 3.7%［24 名］，プラセボ群 2.9%［19 名］及びアダリムマブ群 1.8%［6 名］）で同様の傾向が認められた。投与 26 週時（治療切替え

時に打ち切り）までのグレード 4 のヘモグロビン減少の発現割合はいずれの投与群も同程度であった（ウパダシチニブ群 0.8%［5 名］，アダリブマブ群 0.6%［2 名］及びプラセボ群 0.9%［6 名］）。

投与 14 週時までに，グレード 3 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加がウパダシチニブ群及びプラセボ群で報告され，発現割合は同程度であった（ウパダシチニブ群 0.5%［3 名］及びプラセボ群 0.3%［2 名］）。グレード 4 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加がウパダシチニブ群及びアダリブマブ群の各 1 名で報告された。投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までに，グレード 3 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加がウパダシチニブ群の 5 名（0.8%），プラセボ群の 3 名（0.5%）及びアダリブマブ群の 1 名（0.3%）に報告された。投与 14～26 週時に，ウパダシチニブ群の 1 名（開始時にランダム化された投与を継続中）にグレード 4 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が追加報告された。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のうち，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又は横紋筋融解症が発現した被験者はいなかった。また，投与 14 週時までに，一過性の筋力低下と関連のあるグレード 3 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 1 回認められたウパダシチニブ群の 1 名を除き，すべての被験者が無症候性であった。

投与 14 週時までのグレード 3 の ALT 増加の発現割合は，アダリブマブ群（1.2%，4 名）及びプラセボ群（1.4%，9 名）と比較してウパダシチニブ群（2.5%，16 名）で高かった。投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までの結果は投与 14 週時までの結果と同様であった（ウパダシチニブ群 3.8%［25 名］，アダリブマブ群 1.2%［4 名］及びプラセボ群 2.0%［13 名］）。投与 14 週時までのグレード 3 の AST 増加の発現割合は，いずれの投与群も同程度であった（ウパダシチニブ群 1.5%［10 名］，アダリブマブ群 1.2%［4 名］）及びプラセボ群 0.5%［3 名］）。投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までのグレード 3 の AST 増加の発現割合は，ウパダシチニブ群で最も高く（2.0%，13 名），次いでアダリブマブ群（1.2%，4 名）及びプラセボ群（0.6%，4 名）であった。投与 14 週時までのグレード 4 の ALT 増加の発現割合は，いずれの投与群も同程度であった（ウパダシチニブ群 0.5%［3 名］，アダリブマブ群 0.6%［2 名］及びプラセボ群 0.2%［1 名］）。投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までの結果は投与 14 週時までの結果と同様であった（ウパダシチニブ群 0.5%［3 名］，アダリブマブ群 0.6%［2 名］及びプラセボ群 0.3%［2 名］）。投与 14 週時までに，グレード 4 の AST 増加がウパダシチニブ群の 2 名（0.3%）及びアダリブマブ群の 1 名（0.3%）に報告された。

投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までのグレード 3 の血清クレアチニン増加の発現割合は低く，ウパダシチニブ群及びアダリブマブ群の各 1 名のみに報告された（いずれも投与 14 週時までに発現）。グレード 4 の血清クレアチニン増加はいずれの投与群でも認められなかった。投与 14 週時までに，アダリブマブ群及びプラセボ群と比較して，ウパダシチニブ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ベースラインからの増加が認められた。しかし，いずれの投与群でもベースラインから投与 14 週時まで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。投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までの結果も投与 14 週時までの結果と同様であった。

ベースラインから投与 14 週時までのウパダシチニブ群のバイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，呼吸数，体温）の平均変化量は小さく，臨床的に意味があるとは考えられなかった。投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）までの結果も投与 14 週時までの結果と同様であった。

投与 26 週時（治療切替え後）までに，死亡，非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍，消化管穿孔，腎機能障害，活動性 / 潜伏結核，判定された MACE 又は判定された静脈血栓塞栓症などの事象は報告されなかった。治療切替え後及び投与 26 週時までに以下の特に注目すべき有害事象が認められた：重篤な感染症 3 件（敗血症及び蜂巣炎［いずれもウパダシチニブ投与中に発現，各 1 名］及び肺炎［アダリムマブ投与中に発現，1 名］），日和見感染 1 件（食道カンジダ症［ウパダシチニブ投与中に発現，1 名］），帯状疱疹 2 件（ウパダシチニブ投与中に発現 1 名及びアダリムマブ投与中に発現 1 名）及び悪性腫瘍 1 件（基底細胞癌［ウパダシチニブ投与中に発現，1 名］）。基底細胞癌は治験責任（担当）医師により治験薬と「関連なし」と評価された。

結論：

本試験（M14-465 試験）の第 1 ピリオドの投与 26 週時までに，MTX を一定用量で投与中であり，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，関節リウマチの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 投与（1 日 1 回）はプラセボ及びアダリムマブよりも優れていた。線形外挿解析及び AO 解析を用いた構造的損傷の防止においても，ウパダシチニブのプラセボに対する有効性が

示された。ウパダシチニブの安全性はアダリムマブの安全性とおおむね同様であった。本試験の投与 26 週時までの有効性及び安全性の結果に基づき，ウパダシチニブ 15 mg 投与（1 日 1 回）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	PLACEBO (N=652)		ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=327)		ABT-494 15 MG QD (N=650)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ANY ADVERSE EVENT	303	(46.5)	158	(48.3)	348	(53.5)
血液およびリンパ系障害						
貧血	11	(1.7)	4	(1.2)	8	(1.2)
高γグロブリン血症	1	(0.2)	0		0	
鉄欠乏性貧血	2	(0.3)	0		0	
白血球増加症	1	(0.2)	2	(0.6)	1	(0.2)
白血球減少症	2	(0.3)	2	(0.6)	10	(1.5)
リンパ球減少症	8	(1.2)	2	(0.6)	11	(1.7)
大赤血球症	1	(0.2)	1	(0.3)	1	(0.2)
単球減少症	1	(0.2)	0		0	
好中球減少症	2	(0.3)	1	(0.3)	8	(1.2)
好中球増加症	2	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.2)
脾腫	0		1	(0.3)	0	
血小板減少症	1	(0.2)	0		2	(0.3)
血小板増加症	1	(0.2)	0		0	
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	24	(3.7)	11	(3.4)	32	(4.9)
心臓障害						
狭心症	1	(0.2)	0		0	
不安定狭心症	1	(0.2)	0		0	
不整脈	0		1	(0.3)	0	
心房細動	1	(0.2)	0		0	
徐脈	1	(0.2)	0		0	
心不全	1	(0.2)	0		0	
心原性ショック	1	(0.2)	0		0	
左室肥大	0		0		1	(0.2)
心筋梗塞	1	(0.2)	0		0	
動悸	1	(0.2)	3	(0.9)	0	
右室拡張	0		1	(0.3)	0	
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	6	(0.9)	4	(1.2)	1	(0.2)
耳および迷路障害						
感音性難聴	0		1	(0.3)	0	
耳出血	0		0		1	(0.2)
耳痛	2	(0.3)	0		2	(0.3)
耳垢分泌過多	2	(0.3)	0		0	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=652)		ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=327)		ABT-494 15 MG QD (N=650)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
鼓室内出血	1	(0.2)	0		0	
鼓膜穿孔	0		0		1	(0.2)
回転性めまい	3	(0.5)	1	(0.3)	2	(0.3)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	8	(1.2)	2	(0.6)	6	(0.9)
内分泌障害						
クッシング症候群	1	(0.2)	0		0	
甲状腺機能低下症	1	(0.2)	1	(0.3)	1	(0.2)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.2)
眼障害						
アレルギー性眼瞼炎	0		0		1	(0.2)
白内障	3	(0.5)	0		1	(0.2)
アレルギー性結膜炎	0		0		1	(0.2)
眼乾燥	2	(0.3)	1	(0.3)	0	
眼脂	0		0		1	(0.2)
眼潰瘍	0		1	(0.3)	0	
緑内障	1	(0.2)	1	(0.3)	0	
角膜炎	1	(0.2)	0		0	
眼充血	0		0		1	(0.2)
霧視	1	(0.2)	0		1	(0.2)
視力障害	1	(0.2)	0		0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	9	(1.4)	3	(0.9)	5	(0.8)
胃腸障害						
腹部不快感	1	(0.2)	0		2	(0.3)
腹痛	2	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
下腹部痛	2	(0.3)	1	(0.3)	0	
上腹部痛	4	(0.6)	3	(0.9)	4	(0.6)
酸消化性障害	0		0		1	(0.2)
裂肛	0		0		1	(0.2)
アフタ性潰瘍	0		0		2	(0.3)
便秘	2	(0.3)	2	(0.6)	3	(0.5)
齲歯	1	(0.2)	1	(0.3)	1	(0.2)
下痢	13	(2.0)	10	(3.1)	20	(3.1)
憩室	1	(0.2)	0		0	
口内乾燥	0		0		1	(0.2)
消化不良	2	(0.3)	0		3	(0.5)
小腸炎	1	(0.2)	0		0	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=652)		ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=327)		ABT-494 15 MG QD (N=650)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
心窩部不快感	0		1	(0.3)	0	
びらん性十二指腸炎	1	(0.2)	0		0	
鼓腸	1	(0.2)	0		0	
食中毒	0		0		2	(0.3)
胃潰瘍	0		0		2	(0.3)
胃炎	6	(0.9)	1	(0.3)	4	(0.6)
びらん性胃炎	1	(0.2)	0		0	
胃食道逆流性疾患	1	(0.2)	0		2	(0.3)
歯肉痛	0		0		1	(0.2)
舌痛	1	(0.2)	0		0	
痔核	2	(0.3)	0		0	
裂孔ヘルニア	0		0		1	(0.2)
口の感覚鈍麻	0		1	(0.3)	0	
大腸ポリープ	1	(0.2)	0		0	
口腔内潰瘍形成	2	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.2)
悪心	13	(2.0)	8	(2.4)	14	(2.2)
嚥下痛	1	(0.2)	0		0	
口腔粘膜水疱形成	0		0		1	(0.2)
吐き戻し	1	(0.2)	0		0	
口内炎	1	(0.2)	0		1	(0.2)
歯の障害	0		0		1	(0.2)
歯痛	1	(0.2)	0		0	
嘔吐	4	(0.6)	4	(1.2)	5	(0.8)
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	55	(8.4)	28	(8.6)	58	(8.9)
一般・全身障害および投与部位の状態						
無力症	2	(0.3)	4	(1.2)	3	(0.5)
胸部不快感	0		1	(0.3)	0	
胸痛	1	(0.2)	0		1	(0.2)
悪寒	0		1	(0.3)	0	
薬物不耐性	1	(0.2)	0		1	(0.2)
疲労	7	(1.1)	0		3	(0.5)
インフルエンザ様疾患	1	(0.2)	0		2	(0.3)
注射部位紅斑	0		3	(0.9)	0	
注射部位血腫	0		0		1	(0.2)
注射部位刺激感	0		1	(0.3)	0	
注射部位疼痛	2	(0.3)	1	(0.3)	0	
注射部位そう痒感	0		3	(0.9)	0	
注射部位発疹	1	(0.2)	1	(0.3)	0	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=652)		ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=327)		ABT-494 15 MG QD (N=650)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
注射部位反応	1	(0.2)	3	(0.9)	0	
非心臓性胸痛	0		0		2	(0.3)
末梢性浮腫	4	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.2)
疼痛	1	(0.2)	1	(0.3)	3	(0.5)
末梢腫脹	1	(0.2)	1	(0.3)	1	(0.2)
発熱	0		1	(0.3)	5	(0.8)
突然死	1	(0.2)	0		0	
腫脹	0		1	(0.3)	0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	21	(3.2)	20	(6.1)	21	(3.2)
肝胆道系障害						
胆管結石	1	(0.2)	0		0	
胆石症	2	(0.3)	0		2	(0.3)
脂肪肝	0		0		1	(0.2)
中毒性肝炎	0		1	(0.3)	1	(0.2)
肝腫大	1	(0.2)	0		0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	4	(0.6)	1	(0.3)	4	(0.6)
免疫系障害						
薬物過敏症	0		1	(0.3)	0	
過敏症	1	(0.2)	2	(0.6)	1	(0.2)
免疫系障害	0		0		1	(0.2)
季節性アレルギー	1	(0.2)	0		2	(0.3)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2	(0.3)	3	(0.9)	4	(0.6)
感染症および寄生虫症						
ダニ皮膚炎	0		0		1	(0.2)
急性副鼻腔炎	2	(0.3)	0		0	
肛門膿瘍	0		0		1	(0.2)
虫垂炎	0		0		2	(0.3)
無症候性細菌尿	1	(0.2)	0		0	
細菌性膣症	1	(0.2)	0		1	(0.2)
バルトリン腺炎	0		0		1	(0.2)
細気管支炎	0		0		1	(0.2)
気管支炎	11	(1.7)	8	(2.4)	22	(3.4)
細菌性気管支炎	1	(0.2)	0		1	(0.2)
ウイルス性気管支炎	0		0		1	(0.2)
カンピロバクター胃腸炎	0		0		1	(0.2)
蜂巣炎	2	(0.3)	4	(1.2)	0	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=652)		ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=327)		ABT-494 15 MG QD (N=650)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
結膜炎	4	(0.6)	2	(0.6)	2	(0.3)
ウイルス性結膜炎	1	(0.2)	0		0	
膀胱炎	1	(0.2)	1	(0.3)	2	(0.3)
赤痢	1	(0.2)	0		0	
耳感染	2	(0.3)	0		2	(0.3)
感染性腸炎	0		0		1	(0.2)
精巣上体炎	0		1	(0.3)	0	
丹毒	0		0		1	(0.2)
眼感染	1	(0.2)	0		0	
卵管膿瘍	0		0		1	(0.2)
真菌感染	1	(0.2)	0		1	(0.2)
皮膚真菌感染	0		0		1	(0.2)
せつ	1	(0.2)	3	(0.9)	0	
胃腸炎	6	(0.9)	0		9	(1.4)
ウイルス性胃腸炎	2	(0.3)	0		3	(0.5)
消化管感染	1	(0.2)	0		0	
単純ヘルペス	1	(0.2)	1	(0.3)	2	(0.3)
帯状疱疹	0		1	(0.3)	5	(0.8)
インフルエンザ	1	(0.2)	2	(0.6)	10	(1.5)
腎感染	0		0		1	(0.2)
クレブシエラ感染	1	(0.2)	0		0	
喉頭炎	0		0		1	(0.2)
限局性感染	0		0		2	(0.3)
下気道感染	2	(0.3)	0		3	(0.5)
肺感染	0		0		1	(0.2)
鼻咽頭炎	15	(2.3)	8	(2.4)	27	(4.2)
食道カンジダ症	0		0		1	(0.2)
口腔カンジダ症	0		1	(0.3)	2	(0.3)
口腔ヘルペス	3	(0.5)	5	(1.5)	4	(0.6)
中耳炎	3	(0.5)	0		2	(0.3)
急性中耳炎	1	(0.2)	0		0	
爪囲炎	0		1	(0.3)	1	(0.2)
歯周炎	0		1	(0.3)	0	
腹膜炎	0		0		1	(0.2)
咽頭炎	7	(1.1)	7	(2.1)	13	(2.0)
レンサ球菌性咽頭炎	1	(0.2)	0		0	
咽頭扁桃炎	0		1	(0.3)	0	
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	2	(0.3)	0		0	
肺炎	1	(0.2)	0		2	(0.3)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=652)		ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=327)		ABT-494 15 MG QD (N=650)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
化膿性分泌物	0		0		1	(0.2)
膿尿	0		0		1	(0.2)
気道感染	1	(0.2)	1	(0.3)	5	(0.8)
ウイルス性気道感染	3	(0.5)	2	(0.6)	1	(0.2)
鼻炎	5	(0.8)	0		2	(0.3)
敗血症	1	(0.2)	1	(0.3)	0	
副鼻腔炎	4	(0.6)	4	(1.2)	5	(0.8)
細菌性副鼻腔炎	1	(0.2)	0		0	
軟部組織感染	0		1	(0.3)	0	
白癬感染	0		1	(0.3)	0	
足部白癬	1	(0.2)	0		2	(0.3)
癜風	1	(0.2)	0		0	
扁桃炎	3	(0.5)	0		2	(0.3)
細菌性扁桃炎	1	(0.2)	0		0	
歯膿瘍	1	(0.2)	0		2	(0.3)
歯感染	2	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.2)
気管炎	0		0		1	(0.2)
気管気管支炎	1	(0.2)	0		1	(0.2)
トリコモナス症	0		1	(0.3)	0	
上気道感染	16	(2.5)	6	(1.8)	27	(4.2)
細菌性上気道感染	0		1	(0.3)	0	
尿路感染	16	(2.5)	13	(4.0)	18	(2.8)
尿路性敗血症	0		1	(0.3)	1	(0.2)
腟感染	1	(0.2)	0		0	
水痘	1	(0.2)	0		0	
ウイルス感染	1	(0.2)	0		3	(0.5)
ウイルス性上気道感染	3	(0.5)	1	(0.3)	1	(0.2)
外陰部腟カンジダ症	1	(0.2)	0		1	(0.2)
外陰腟真菌感染	0		0		1	(0.2)
外陰部腟炎	1	(0.2)	0		0	
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	115	(17.6)	64	(19.6)	165	(25.4)
傷害、中毒および処置合併症						
麻酔による気道合併症	0		0		1	(0.2)
術後貧血	1	(0.2)	0		0	
節足動物咬傷	1	(0.2)	0		0	
挫傷	5	(0.8)	0		3	(0.5)
頭蓋脳損傷	0		1	(0.3)	0	
椎骨脱臼	0		1	(0.3)	0	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=652) n	(%)	ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=327) n	(%)	ABT-494 15 MG QD (N=650) n	(%)
調剤過誤	1	(0.2)	0		0	
転倒	2	(0.3)	2	(0.6)	6	(0.9)
足骨折	0		0		1	(0.2)
前腕骨折	0		0		1	(0.2)
手骨折	0		0		1	(0.2)
頭部損傷	1	(0.2)	1	(0.3)	0	
股関節部骨折	0		0		1	(0.2)
誤用量投与	1	(0.2)	0		0	
損傷	1	(0.2)	0		0	
関節損傷	1	(0.2)	0		0	
裂傷	1	(0.2)	0		0	
四肢損傷	1	(0.2)	1	(0.3)	2	(0.3)
腰椎骨折	0		1	(0.3)	0	
半月板損傷	0		1	(0.3)	0	
肉離れ	1	(0.2)	0		0	
処置後浮腫	1	(0.2)	0		0	
交通事故	1	(0.2)	1	(0.3)	0	
皮膚瘢痕拘縮	0		0		1	(0.2)
軟部組織損傷	0		0		2	(0.3)
サンバーン	1	(0.2)	0		0	
滑膜断裂	0		1	(0.3)	0	
熱傷	1	(0.2)	0		3	(0.5)
歯牙破折	0		0		1	(0.2)
各種物質毒性	0		0		1	(0.2)
上肢骨折	1	(0.2)	0		0	
有毒性刺傷	0		0		1	(0.2)
手首関節骨折	0		1	(0.3)	0	
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	19	(2.9)	10	(3.1)	24	(3.7)
臨床検査						
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	18	(2.8)	5	(1.5)	23	(3.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10	(1.5)	6	(1.8)	16	(2.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.2)	0		1	(0.2)
血中ビリルビン増加	0		1	(0.3)	0	
血中クロール減少	0		1	(0.3)	0	
血中コレステロール減少	1	(0.2)	0		0	
血中コレステロール増加	1	(0.2)	1	(0.3)	1	(0.2)
血中クレアチン増加	1	(0.2)	0		0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	8	(1.2)	1	(0.3)	17	(2.6)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=652) n	(%)	ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=327) n	(%)	ABT-494 15 MG QD (N=650) n	(%)
血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ	1	(0.2)	0		0	
血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加	0		0		1	(0.2)
血中クレアチニン増加	1	(0.2)	0		5	(0.8)
血中ブドウ糖増加	2	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
血中免疫グロブリンM減少	0		0		1	(0.2)
血中カリウム減少	0		3	(0.9)	0	
血圧低下	1	(0.2)	0		0	
血圧上昇	1	(0.2)	0		2	(0.3)
血中トリグリセリド増加	3	(0.5)	0		2	(0.3)
血中尿素増加	1	(0.2)	1	(0.3)	1	(0.2)
体温上昇	0		0		1	(0.2)
尿中結晶陽性	1	(0.2)	0		0	
ヘモグロビン減少	0		1	(0.3)	0	
心拍数増加	0		0		1	(0.2)
肝酵素上昇	1	(0.2)	4	(1.2)	9	(1.4)
高比重リポ蛋白減少	1	(0.2)	0		0	
肝機能検査値上昇	1	(0.2)	0		2	(0.3)
低比重リポ蛋白増加	0		0		1	(0.2)
結核菌群検査陽性	0		0		1	(0.2)
好中球数減少	0		0		1	(0.2)
好中球数増加	1	(0.2)	0		0	
赤血球数減少	0		0		1	(0.2)
血沈亢進	0		0		1	(0.2)
トランスアミナーゼ上昇	2	(0.3)	0		3	(0.5)
尿検査異常	0		0		1	(0.2)
尿中白血球エステラーゼ	0		0		1	(0.2)
尿中白血球エステラーゼ陽性	1	(0.2)	0		0	
体重減少	2	(0.3)	1	(0.3)	0	
体重増加	2	(0.3)	1	(0.3)	4	(0.6)
白血球数減少	0		0		1	(0.2)
白血球数増加	1	(0.2)	0		0	
尿中白血球	1	(0.2)	0		0	
尿中白血球陽性	1	(0.2)	0		0	
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	45	(6.9)	18	(5.5)	72	(11.1)
代謝および栄養障害						
食欲減退	1	(0.2)	0		2	(0.3)
脱水	1	(0.2)	0		0	
糖尿病	1	(0.2)	2	(0.6)	3	(0.5)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=652) n	(%)	ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=327) n	(%)	ABT-494 15 MG QD (N=650) n	(%)
コントロール不良の糖尿病	1	(0.2)	0		0	
脂質異常症	1	(0.2)	0		2	(0.3)
体液貯留	0		2	(0.6)	0	
食物不耐性	1	(0.2)	0		0	
耐糖能障害	2	(0.3)	0		0	
痛風	1	(0.2)	0		0	
高カルシウム血症	0		0		1	(0.2)
高コレステロール血症	1	(0.2)	4	(1.2)	6	(0.9)
高血糖	1	(0.2)	0		2	(0.3)
高脂血症	2	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
高トリグリセリド血症	3	(0.5)	0		7	(1.1)
高尿酸血症	3	(0.5)	2	(0.6)	0	
低血糖	1	(0.2)	1	(0.3)	0	
低カリウム血症	3	(0.5)	1	(0.3)	4	(0.6)
低ナトリウム血症	1	(0.2)	0		0	
低リン酸血症	1	(0.2)	0		0	
食欲亢進	2	(0.3)	0		0	
鉄欠乏	1	(0.2)	1	(0.3)	0	
肥満	1	(0.2)	0		0	
２型糖尿病	1	(0.2)	1	(0.3)	0	
ビタミンＤ欠乏	0		0		1	(0.2)
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	25	(3.8)	15	(4.6)	28	(4.3)
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	4	(0.6)	4	(1.2)	6	(0.9)
関節炎	2	(0.3)	0		1	(0.2)
関節障害	0		0		1	(0.2)
背部痛	8	(1.2)	4	(1.2)	12	(1.8)
滑液包炎	2	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.2)
肋軟骨炎	1	(0.2)	0		1	(0.2)
線維筋痛	0		0		1	(0.2)
側腹部痛	0		0		2	(0.3)
足変形	0		0		1	(0.2)
出血性関節症	0		1	(0.3)	0	
関節可動域低下	0		0		1	(0.2)
関節腫脹	3	(0.5)	0		2	(0.3)
靭帯障害	0		0		1	(0.2)
腰部脊柱管狭窄症	0		1	(0.3)	0	
中足骨痛	0		0		1	(0.2)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=652)		ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=327)		ABT-494 15 MG QD (N=650)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋拘縮	0		0		2	(0.3)
筋痙縮	5	(0.8)	1	(0.3)	4	(0.6)
筋力低下	0		0		1	(0.2)
筋骨格系胸痛	0		0		2	(0.3)
筋骨格痛	1	(0.2)	1	(0.3)	2	(0.3)
筋肉痛	2	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.2)
頚部痛	3	(0.5)	2	(0.6)	0	
骨炎	2	(0.3)	0		0	
変形性関節症	3	(0.5)	0		1	(0.2)
骨粗鬆症	0		0		2	(0.3)
四肢痛	4	(0.6)	1	(0.3)	0	
顎痛	1	(0.2)	0		0	
関節周囲炎	0		0		1	(0.2)
関節周囲障害	0		1	(0.3)	0	
関節リウマチ	22	(3.4)	5	(1.5)	3	(0.5)
リウマトイド結節	1	(0.2)	0		0	
肩回旋筋腱板症候群	1	(0.2)	1	(0.3)	0	
側弯症	0		0		1	(0.2)
シェーグレン症候群	0		1	(0.3)	0	
変形性脊椎症	0		0		1	(0.2)
脊椎痛	2	(0.3)	0		0	
滑膜炎	2	(0.3)	0		0	
腱障害	1	(0.2)	0		0	
腱炎	2	(0.3)	0		0	
椎骨病変	0		1	(0.3)	0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	64	(9.8)	21	(6.4)	43	(6.6)
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）						
良性腺腫	1	(0.2)	0		0	
血管筋脂肪腫	0		0		1	(0.2)
基底細胞癌	1	(0.2)	1	(0.3)	0	
子宮頚部癌	1	(0.2)	0		0	
皮膚乳頭腫	1	(0.2)	0		0	
子宮平滑筋腫	1	(0.2)	0		0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	5	(0.8)	1	(0.3)	1	(0.2)
神経系障害						
自律神経ニューロパチー	0		1	(0.3)	0	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=652)		ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=327)		ABT-494 15 MG QD (N=650)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
手根管症候群	1	(0.2)	2	(0.6)	0	
頚髄神経根障害	1	(0.2)	0		0	
脱髄	0		1	(0.3)	0	
浮動性めまい	2	(0.3)	5	(1.5)	2	(0.3)
異常感覚	0		0		1	(0.2)
頭痛	16	(2.5)	4	(1.2)	17	(2.6)
過眠症	0		0		1	(0.2)
感覚鈍麻	2	(0.3)	0		0	
記憶障害	0		0		1	(0.2)
片頭痛	2	(0.3)	0		0	
多発性単ニューロパチー	1	(0.2)	0		0	
神経痛	0		1	(0.3)	0	
後頭神経痛	1	(0.2)	0		0	
錯感覚	1	(0.2)	1	(0.3)	2	(0.3)
対麻痺	0		1	(0.3)	0	
パーキンソン病	1	(0.2)	0		0	
下肢静止不能症候群	1	(0.2)	0		0	
坐骨神経痛	0		1	(0.3)	3	(0.5)
脊髄出血	0		1	(0.3)	0	
失神	1	(0.2)	0		0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	29	(4.4)	13	(4.0)	25	(3.8)
妊娠、産褥および周産期の状態						
自然流産	0		0		1	(0.2)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		1	(0.2)
精神障害						
不安	1	(0.2)	2	(0.6)	4	(0.6)
不安障害	0		0		2	(0.3)
うつ病	3	(0.5)	1	(0.3)	6	(0.9)
幻覚	0		0		1	(0.2)
不眠症	5	(0.8)	3	(0.9)	1	(0.2)
気分動揺	1	(0.2)	0		0	
落ち着きのなさ	1	(0.2)	0		0	
睡眠障害	0		0		1	(0.2)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	11	(1.7)	5	(1.5)	13	(2.0)
腎および尿路障害						
ビリルビン尿	0		1	(0.3)	0	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=652)		ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=327)		ABT-494 15 MG QD (N=650)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
膀胱脱	0		1	(0.3)	0	
尿路結石	0		0		1	(0.2)
排尿困難	1	(0.2)	0		2	(0.3)
糖尿	1	(0.2)	0		0	
血尿	3	(0.5)	0		2	(0.3)
白血球尿	1	(0.2)	2	(0.6)	2	(0.3)
尿意切迫	1	(0.2)	0		0	
腎結石症	0		0		1	(0.2)
蛋白尿	0		2	(0.6)	0	
腎仙痛	1	(0.2)	0		0	
腎嚢胞	0		0		1	(0.2)
腎不全	0		1	(0.3)	0	
尿管結石症	0		0		1	(0.2)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	8	(1.2)	7	(2.1)	10	(1.5)
生殖系および乳房障害						
無月経	0		2	(0.6)	0	
良性前立腺肥大症	0		0		1	(0.2)
乳房痛	0		1	(0.3)	0	
子宮頚部上皮異形成	1	(0.2)	0		0	
子宮内膜増殖症	0		0		2	(0.3)
勃起不全	0		0		1	(0.2)
線維嚢胞性乳腺疾患	0		1	(0.3)	0	
閉経期症状	1	(0.2)	0		0	
月経過多	0		1	(0.3)	2	(0.3)
不規則月経	2	(0.3)	0		0	
卵巣嚢胞	0		0		2	(0.3)
卵巣嚢胞破裂	1	(0.2)	0		0	
閉経後出血	0		0		1	(0.2)
腟分泌物	0		0		1	(0.2)
腟出血	0		0		1	(0.2)
女性外陰部潰瘍	0		0		1	(0.2)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	4	(0.6)	5	(1.5)	11	(1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
アレルギー性気管支炎	0		0		1	(0.2)
喘息	2	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
気管支反応性亢進	0		0		1	(0.2)
気管支痙攣	0		0		1	(0.2)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=652)		ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=327)		ABT-494 15 MG QD (N=650)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
慢性閉塞性肺疾患	0		1	(0.3)	2	(0.3)
咳嗽	6	(0.9)	4	(1.2)	10	(1.5)
発声障害	1	(0.2)	0		0	
呼吸困難	0		2	(0.6)	2	(0.3)
労作性呼吸困難	0		0		1	(0.2)
鼻出血	3	(0.5)	0		1	(0.2)
間質性肺疾患	0		0		1	(0.2)
鼻閉	0		0		2	(0.3)
口腔咽頭痛	2	(0.3)	0		4	(0.6)
湿性咳嗽	1	(0.2)	1	(0.3)	0	
肺塞栓症	1	(0.2)	3	(0.9)	0	
肺腫瘤	0		1	(0.3)	0	
気道うっ血	1	(0.2)	1	(0.3)	1	(0.2)
アレルギー性鼻炎	2	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.2)
鼻漏	1	(0.2)	1	(0.3)	1	(0.2)
副鼻腔うっ血	1	(0.2)	0		1	(0.2)
睡眠時無呼吸症候群	0		0		1	(0.2)
上気道の炎症	0		0		1	(0.2)
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	19	(2.9)	14	(4.3)	28	(4.3)
皮膚および皮下組織障害						
ざ瘡	0		0		1	(0.2)
光線角化症	0		0		1	(0.2)
脱毛症	4	(0.6)	2	(0.6)	5	(0.8)
血管浮腫	0		1	(0.3)	0	
褥瘡性潰瘍	0		1	(0.3)	0	
皮膚嚢腫	0		1	(0.3)	0	
皮膚炎	0		1	(0.3)	0	
アレルギー性皮膚炎	0		3	(0.9)	0	
びまん性脱毛症	0		1	(0.3)	0	
湿疹	2	(0.3)	0		0	
紅斑	1	(0.2)	1	(0.3)	2	(0.3)
結節性紅斑	0		1	(0.3)	0	
多汗症	1	(0.2)	1	(0.3)	0	
扁平苔癬	1	(0.2)	0		0	
脂肪肥大症	1	(0.2)	0		0	
寝汗	1	(0.2)	0		0	
丘疹	0		1	(0.3)	0	
点状出血	1	(0.2)	0		0	

	PLACEBO (N=652)		ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=327)		ABT-494 15 MG QD (N=650)	
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)
そう痒症	3	(0.5)	4	(1.2)	3	(0.5)
全身性そう痒症	1	(0.2)	2	(0.6)	1	(0.2)
乾癬	2	(0.3)	0		0	
膿疱性乾癬	1	(0.2)	0		0	
発疹	2	(0.3)	3	(0.9)	6	(0.9)
全身性皮疹	0		0		1	(0.2)
丘疹性皮疹	0		0		1	(0.2)
そう痒性皮疹	1	(0.2)	0		0	
酒さ	0		1	(0.3)	1	(0.2)
脂漏性皮膚炎	0		0		1	(0.2)
皮膚病変	1	(0.2)	0		1	(0.2)
皮膚反応	0		1	(0.3)	0	
うっ滞性皮膚炎	0		1	(0.3)	0	
蕁麻疹	0		1	(0.3)	0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	22	(3.4)	25	(7.6)	21	(3.2)
血管障害						
深部静脈血栓症	0		0		1	(0.2)
潮紅	0		0		2	(0.3)
血腫	0		1	(0.3)	0	
ほてり	3	(0.5)	0		1	(0.2)
高血圧	11	(1.7)	4	(1.2)	18	(2.8)
低血圧	0		2	(0.6)	0	
末梢動脈閉塞性疾患	0		1	(0.3)	0	
末梢静脈疾患	0		0		2	(0.3)
静脈炎	1	(0.2)	0		0	
表在性静脈炎	1	(0.2)	0		0	
表在性血栓性静脈炎	0		1	(0.3)	1	(0.2)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	16	(2.5)	9	(2.8)	24	(3.7)

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 WEEK 14 DOSE DATE IN PERIOD 1 OR UP TO 30 DAYS AFTER THE LAST DOSE OF PLACEBO OR ABT-494 AND 70 DAYS FOR ADALIMUMAB, IF SUBJECT DISCONTINUED STUDY DRUG PREMATURELY BEFORE WEEK 14 DOSING IN PERIOD 1 OF THE STUDY.

Program Source Code: /deshmax/SDA/ABT-494/RA/CSR/M14-465/N/14.3/PCMS_RUN/m14465ae.sas

相互参照：M14-465 試験 CSR W26 Table 14.3__1.2.1.1

表 2. 投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）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=652)		ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=327)		ABT-494 15 MG QD (N=650)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ANY ADVERSE EVENT	347	(53.2)	197	(60.2)	417	(64.2)
血液およびリンパ系障害						
貧血	13	(2.0)	4	(1.2)	8	(1.2)
大球性貧血	1	(0.2)	0		0	
高γグロブリン血症	1	(0.2)	0		0	
鉄欠乏性貧血	2	(0.3)	0		0	
白血球増加症	3	(0.5)	2	(0.6)	1	(0.2)
白血球減少症	4	(0.6)	2	(0.6)	13	(2.0)
リンパ球減少症	9	(1.4)	2	(0.6)	11	(1.7)
大赤血球症	1	(0.2)	1	(0.3)	1	(0.2)
単球減少症	1	(0.2)	1	(0.3)	0	
好中球減少症	2	(0.3)	2	(0.6)	16	(2.5)
好中球増加症	4	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.2)
正色素性正球性貧血	0		0		1	(0.2)
脾腫	0		1	(0.3)	0	
血小板減少症	1	(0.2)	0		2	(0.3)
血小板増加症	1	(0.2)	0		0	
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	31	(4.8)	13	(4.0)	38	(5.8)
心臓障害						
狭心症	1	(0.2)	0		0	
不安定狭心症	1	(0.2)	0		0	
不整脈	0		1	(0.3)	0	
心房細動	2	(0.3)	0		0	
心房粗動	1	(0.2)	0		0	
徐脈	1	(0.2)	0		1	(0.2)
左脚ブロック	1	(0.2)	0		0	
心不全	1	(0.2)	0		0	
心原性ショック	1	(0.2)	0		0	
拡張機能障害	1	(0.2)	0		0	
左室不全	0		1	(0.3)	0	
左室肥大	1	(0.2)	0		2	(0.3)
僧帽弁閉鎖不全症	1	(0.2)	0		0	
心筋梗塞	1	(0.2)	0		0	
動悸	1	(0.2)	3	(0.9)	1	(0.2)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=652) n	(%)	ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=327) n	(%)	ABT-494 15 MG QD (N=650) n	(%)
右室拡張	0		1	(0.3)	0	
上室性期外収縮	0		0		1	(0.2)
三尖弁閉鎖不全症	1	(0.2)	0		0	
心室性期外収縮	0		0		1	(0.2)
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	8	(1.2)	5	(1.5)	4	(0.6)
耳および迷路障害						
感音性難聴	0		1	(0.3)	0	
耳出血	0		0		1	(0.2)
耳痛	2	(0.3)	0		4	(0.6)
耳管閉塞	0		0		1	(0.2)
耳垢分泌過多	2	(0.3)	0		0	
鼓室内出血	1	(0.2)	0		0	
鼓膜穿孔	0		0		1	(0.2)
回転性めまい	4	(0.6)	1	(0.3)	4	(0.6)
頭位性回転性めまい	0		1	(0.3)	0	
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	9	(1.4)	3	(0.9)	11	(1.7)
内分泌障害						
クッシング症候群	1	(0.2)	0		0	
副甲状腺機能亢進症	0		1	(0.3)	0	
甲状腺機能低下症	1	(0.2)	1	(0.3)	3	(0.5)
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2	(0.3)	2	(0.6)	3	(0.5)
眼障害						
眼精疲労	0		0		1	(0.2)
アレルギー性眼瞼炎	0		0		1	(0.2)
白内障	3	(0.5)	1	(0.3)	2	(0.3)
アレルギー性結膜炎	0		0		1	(0.2)
糖尿病網膜症	1	(0.2)	0		0	
眼乾燥	2	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.2)
眼脂	0		0		1	(0.2)
眼潰瘍	0		1	(0.3)	0	
緑内障	1	(0.2)	1	(0.3)	0	
角膜炎	1	(0.2)	0		0	
眼充血	0		0		1	(0.2)
屈折障害	0		0		1	(0.2)
強膜炎	0		0		1	(0.2)
霧視	1	(0.2)	0		1	(0.2)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=652)		ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=327)		ABT-494 15 MG QD (N=650)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
視力障害	1	(0.2)	0		0	
硝子体浮遊物	1	(0.2)	0		0	
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	10	(1.5)	4	(1.2)	10	(1.5)
胃腸障害						
腹部不快感	1	(0.2)	0		2	(0.3)
腹部膨満	0		0		2	(0.3)
腹痛	4	(0.6)	1	(0.3)	2	(0.3)
下腹部痛	2	(0.3)	1	(0.3)	0	
上腹部痛	6	(0.9)	3	(0.9)	5	(0.8)
酸消化性障害	0		0		1	(0.2)
空気嚥下	1	(0.2)	0		0	
裂肛	0		0		1	(0.2)
アフタ性潰瘍	0		0		2	(0.3)
便秘	2	(0.3)	2	(0.6)	3	(0.5)
齲歯	1	(0.2)	2	(0.6)	2	(0.3)
下痢	15	(2.3)	12	(3.7)	21	(3.2)
憩室	1	(0.2)	0		0	
口内乾燥	0		0		1	(0.2)
消化不良	3	(0.5)	0		3	(0.5)
小腸炎	1	(0.2)	0		0	
心窩部不快感	0		1	(0.3)	0	
びらん性十二指腸炎	1	(0.2)	0		0	
鼓腸	1	(0.2)	0		0	
食中毒	0		0		2	(0.3)
胃ポリープ	1	(0.2)	0		0	
胃潰瘍	0		0		2	(0.3)
胃炎	7	(1.1)	2	(0.6)	9	(1.4)
びらん性胃炎	2	(0.3)	0		0	
胃十二指腸炎	1	(0.2)	0		0	
胃腸の炎症	1	(0.2)	0		0	
胃食道逆流性疾患	3	(0.5)	0		2	(0.3)
歯肉痛	0		0		1	(0.2)
舌痛	1	(0.2)	0		0	
痔核	3	(0.5)	1	(0.3)	3	(0.5)
裂孔ヘルニア	0		0		1	(0.2)
口の感覚鈍麻	0		1	(0.3)	0	
過敏性腸症候群	1	(0.2)	1	(0.3)	0	
大腸ポリープ	1	(0.2)	0		1	(0.2)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=652) n	(%)	ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=327) n	(%)	ABT-494 15 MG QD (N=650) n	(%)
口腔内潰瘍形成	2	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.2)
悪心	14	(2.1)	9	(2.8)	14	(2.2)
嚥下痛	1	(0.2)	1	(0.3)	1	(0.2)
口腔粘膜水疱形成	0		0		1	(0.2)
直腸出血	0		0		1	(0.2)
吐き戻し	1	(0.2)	0		0	
口内炎	1	(0.2)	0		1	(0.2)
歯の障害	0		0		1	(0.2)
歯痛	1	(0.2)	0		0	
嘔吐	5	(0.8)	4	(1.2)	6	(0.9)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	68	(10.4)	32	(9.8)	72	(11.1)
一般・全身障害および投与部位の状態						
投与部位紅斑	0		1	(0.3)	0	
無力症	2	(0.3)	5	(1.5)	3	(0.5)
胸部不快感	0		1	(0.3)	0	
胸痛	2	(0.3)	0		2	(0.3)
悪寒	0		1	(0.3)	0	
薬物不耐性	2	(0.3)	2	(0.6)	1	(0.2)
顔面浮腫	0		1	(0.3)	0	
疲労	9	(1.4)	2	(0.6)	3	(0.5)
重力性浮腫	0		0		1	(0.2)
インフルエンザ様疾患	3	(0.5)	0		3	(0.5)
注射部位内出血	0		0		1	(0.2)
注射部位紅斑	0		4	(1.2)	0	
注射部位血腫	0		0		2	(0.3)
注射部位刺激感	0		1	(0.3)	0	
注射部位疼痛	2	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.2)
注射部位そう痒感	0		3	(0.9)	0	
注射部位発疹	1	(0.2)	1	(0.3)	0	
注射部位反応	1	(0.2)	4	(1.2)	0	
腫瘤	0		0		1	(0.2)
非心臓性胸痛	0		0		2	(0.3)
末梢性浮腫	5	(0.8)	1	(0.3)	1	(0.2)
疼痛	2	(0.3)	3	(0.9)	3	(0.5)
末梢腫脹	1	(0.2)	1	(0.3)	1	(0.2)
発熱	1	(0.2)	2	(0.6)	8	(1.2)
突然死	1	(0.2)	0		0	
腫脹	0		1	(0.3)	0	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=652)		ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=327)		ABT-494 15 MG QD (N=650)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	30	(4.6)	31	(9.5)	31	(4.8)
肝胆道系障害						
胆管結石	1	(0.2)	0		0	
胆石症	3	(0.5)	1	(0.3)	3	(0.5)
脂肪肝	1	(0.2)	0		1	(0.2)
中毒性肝炎	0		1	(0.3)	1	(0.2)
肝腫大	1	(0.2)	0		0	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	6	(0.9)	2	(0.6)	5	(0.8)
免疫系障害						
薬物過敏症	0		1	(0.3)	1	(0.2)
過敏症	2	(0.3)	2	(0.6)	1	(0.2)
免疫系障害	0		0		1	(0.2)
季節性アレルギー	2	(0.3)	0		2	(0.3)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	4	(0.6)	3	(0.9)	5	(0.8)
感染症および寄生虫症						
ダニ皮膚炎	0		0		1	(0.2)
急性副鼻腔炎	2	(0.3)	0		0	
肛門膿瘍	0		0		1	(0.2)
虫垂炎	0		0		2	(0.3)
無症候性細菌尿	1	(0.2)	0		1	(0.2)
細菌性膣症	1	(0.2)	0		2	(0.3)
バルトリン腺炎	0		0		1	(0.2)
細気管支炎	0		0		1	(0.2)
気管支炎	15	(2.3)	14	(4.3)	30	(4.6)
細菌性気管支炎	2	(0.3)	0		2	(0.3)
ウイルス性気管支炎	0		0		1	(0.2)
カンピロバクター胃腸炎	0		0		1	(0.2)
カンジダ感染	0		0		1	(0.2)
蜂巣炎	2	(0.3)	5	(1.5)	1	(0.2)
子宮頚管炎	0		1	(0.3)	0	
結膜炎	5	(0.8)	2	(0.6)	5	(0.8)
ウイルス性結膜炎	1	(0.2)	0		0	
膀胱炎	2	(0.3)	2	(0.6)	3	(0.5)
赤痢	1	(0.2)	0		0	
耳感染	2	(0.3)	0		2	(0.3)
子宮内膜炎	0		1	(0.3)	0	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=652)		ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=327)		ABT-494 15 MG QD (N=650)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染性腸炎	0		0		1	(0.2)
精巣上体炎	0		1	(0.3)	0	
丹毒	0		0		1	(0.2)
眼感染	1	(0.2)	0		0	
卵管膿瘍	0		0		1	(0.2)
毛包炎	2	(0.3)	1	(0.3)	0	
真菌感染	2	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
真菌性食道炎	1	(0.2)	0		0	
皮膚真菌感染	0		0		3	(0.5)
せつ	1	(0.2)	3	(0.9)	0	
胃腸炎	8	(1.2)	2	(0.6)	17	(2.6)
ウイルス性胃腸炎	3	(0.5)	0		5	(0.8)
真菌性消化管感染	0		1	(0.3)	0	
消化管感染	1	(0.2)	0		0	
陰部単純ヘルペス	0		0		1	(0.2)
単純ヘルペス	1	(0.2)	1	(0.3)	3	(0.5)
帯状疱疹	2	(0.3)	1	(0.3)	5	(0.8)
咬傷感染	0		1	(0.3)	0	
感染性大腸炎	0		0		1	(0.2)
インフルエンザ	3	(0.5)	3	(0.9)	14	(2.2)
腎感染	0		0		1	(0.2)
クレブシエラ感染	1	(0.2)	0		0	
喉頭炎	0		2	(0.6)	3	(0.5)
限局性感染	0		0		2	(0.3)
下気道感染	2	(0.3)	0		3	(0.5)
肺感染	0		0		1	(0.2)
鼻ヘルペス	0		0		1	(0.2)
鼻咽頭炎	19	(2.9)	9	(2.8)	36	(5.5)
食道カンジダ症	0		0		1	(0.2)
爪真菌症	1	(0.2)	0		0	
口腔カンジダ症	1	(0.2)	1	(0.3)	3	(0.5)
口腔ヘルペス	4	(0.6)	7	(2.1)	7	(1.1)
中耳炎	3	(0.5)	0		3	(0.5)
急性中耳炎	1	(0.2)	0		1	(0.2)
爪囲炎	0		1	(0.3)	2	(0.3)
歯周炎	0		1	(0.3)	1	(0.2)
腹膜炎	0		0		1	(0.2)
咽頭炎	10	(1.5)	7	(2.1)	21	(3.2)
レンサ球菌性咽頭炎	1	(0.2)	0		1	(0.2)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=652)		ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=327)		ABT-494 15 MG QD (N=650)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
咽頭扁桃炎	0		1	(0.3)	0	
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	2	(0.3)	0		0	
肺炎	1	(0.2)	1	(0.3)	3	(0.5)
歯髄炎	1	(0.2)	0		0	
化膿性分泌物	0		0		1	(0.2)
急性腎盂腎炎	0		0		1	(0.2)
膿尿	0		0		1	(0.2)
膿疱性皮疹	1	(0.2)	0		0	
気道感染	2	(0.3)	4	(1.2)	8	(1.2)
ウイルス性気道感染	4	(0.6)	3	(0.9)	2	(0.3)
鼻炎	6	(0.9)	5	(1.5)	3	(0.5)
敗血症	1	(0.2)	1	(0.3)	0	
副鼻腔炎	4	(0.6)	9	(2.8)	7	(1.1)
細菌性副鼻腔炎	1	(0.2)	0		0	
軟部組織感染	0		1	(0.3)	0	
股部白癬	0		0		1	(0.2)
白癬感染	0		1	(0.3)	0	
足部白癬	1	(0.2)	0		3	(0.5)
癜風	1	(0.2)	0		0	
扁桃炎	3	(0.5)	2	(0.6)	3	(0.5)
細菌性扁桃炎	1	(0.2)	0		0	
歯膿瘍	2	(0.3)	0		4	(0.6)
歯感染	3	(0.5)	1	(0.3)	3	(0.5)
気管炎	0		1	(0.3)	1	(0.2)
気管気管支炎	1	(0.2)	1	(0.3)	1	(0.2)
トリコモナス症	0		1	(0.3)	0	
上気道感染	24	(3.7)	7	(2.1)	37	(5.7)
細菌性上気道感染	0		1	(0.3)	0	
尿路感染	23	(3.5)	16	(4.9)	29	(4.5)
尿路性敗血症	0		1	(0.3)	1	(0.2)
腟感染	1	(0.2)	1	(0.3)	0	
水痘	1	(0.2)	0		0	
ウイルス感染	2	(0.3)	1	(0.3)	3	(0.5)
ウイルス性上気道感染	3	(0.5)	1	(0.3)	1	(0.2)
外陰部腟カンジダ症	1	(0.2)	0		1	(0.2)
外陰腟真菌感染	0		0		1	(0.2)
外陰部腟炎	1	(0.2)	0		0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	152	(23.3)	95	(29.1)	225	(34.6)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=652)		ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=327)		ABT-494 15 MG QD (N=650)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症						
麻酔による気道合併症	0		0		1	(0.2)
術後貧血	1	(0.2)	0		0	
動物咬傷	0		1	(0.3)	0	
節足動物咬傷	1	(0.2)	0		1	(0.2)
軟骨損傷	0		0		1	(0.2)
胸部損傷	1	(0.2)	0		0	
挫傷	7	(1.1)	1	(0.3)	8	(1.2)
頭蓋脳損傷	0		1	(0.3)	0	
椎骨脱臼	0		1	(0.3)	0	
調剤過誤	1	(0.2)	0		0	
上顆炎	0		1	(0.3)	0	
転倒	3	(0.5)	5	(1.5)	8	(1.2)
腓骨骨折	0		0		1	(0.2)
足骨折	0		0		2	(0.3)
前腕骨折	0		0		1	(0.2)
手骨折	0		0		1	(0.2)
頭部損傷	1	(0.2)	1	(0.3)	0	
股関節部骨折	0		0		1	(0.2)
誤用量投与	1	(0.2)	0		0	
損傷	1	(0.2)	1	(0.3)	0	
関節損傷	1	(0.2)	0		1	(0.2)
裂傷	1	(0.2)	0		0	
靭帯捻挫	1	(0.2)	2	(0.6)	0	
四肢損傷	1	(0.2)	1	(0.3)	3	(0.5)
口唇損傷	0		0		1	(0.2)
腰椎骨折	0		1	(0.3)	0	
半月板損傷	0		1	(0.3)	0	
肉離れ	1	(0.2)	0		0	
処置後浮腫	1	(0.2)	0		0	
交通事故	1	(0.2)	1	(0.3)	0	
皮膚瘢痕拘縮	0		0		1	(0.2)
軟部組織損傷	0		0		2	(0.3)
脊椎圧迫骨折	1	(0.2)	0		0	
脊椎骨折	0		1	(0.3)	0	
サンバーン	1	(0.2)	0		0	
滑膜断裂	0		1	(0.3)	0	
熱傷	1	(0.2)	0		3	(0.5)
脛骨骨折	0		0		1	(0.2)

	PLACEBO (N=652)		ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=327)		ABT-494 15 MG QD (N=650)	
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	n	(%)	n	(%)	n	(%)
歯牙破折	0		1	(0.3)	3	(0.5)
各種物質毒性	0		0		2	(0.3)
上肢骨折	2	(0.3)	0		0	
有毒性刺傷	0		0		1	(0.2)
手首関節骨折	1	(0.2)	1	(0.3)	0	
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	24	(3.7)	20	(6.1)	38	(5.8)
臨床検査						
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	21	(3.2)	5	(1.5)	28	(4.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13	(2.0)	7	(2.1)	22	(3.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	2	(0.3)	0		1	(0.2)
血中ビリルビン増加	2	(0.3)	1	(0.3)	0	
血中カルシウム減少	1	(0.2)	0		0	
血中クロール減少	0		1	(0.3)	0	
血中コレステロール減少	1	(0.2)	0		0	
血中コレステロール増加	1	(0.2)	1	(0.3)	3	(0.5)
血中クレアチン増加	1	(0.2)	0		0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	10	(1.5)	2	(0.6)	20	(3.1)
血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ	1	(0.2)	0		0	
血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加	0		0		1	(0.2)
血中クレアチニン増加	2	(0.3)	1	(0.3)	5	(0.8)
血中ブドウ糖異常	0		0		1	(0.2)
血中ブドウ糖増加	2	(0.3)	1	(0.3)	3	(0.5)
血中免疫グロブリンM減少	0		0		1	(0.2)
血中カリウム減少	0		3	(0.9)	0	
血圧低下	1	(0.2)	0		0	
血圧上昇	1	(0.2)	0		4	(0.6)
血中トリグリセリド増加	3	(0.5)	0		3	(0.5)
血中尿素増加	2	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.2)
血中尿酸増加	0		1	(0.3)	0	
体温上昇	0		0		1	(0.2)
尿中結晶陽性	1	(0.2)	0		0	
ヘマトクリット増加	1	(0.2)	0		0	
ヘモグロビン減少	0		2	(0.6)	0	
心拍数増加	0		0		1	(0.2)
肝酵素上昇	2	(0.3)	4	(1.2)	9	(1.4)
高比重リポ蛋白減少	1	(0.2)	0		0	
肝機能検査異常	1	(0.2)	0		0	
肝機能検査値上昇	1	(0.2)	0		2	(0.3)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=652) n	(%)	ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=327) n	(%)	ABT-494 15 MG QD (N=650) n	(%)
低比重リポ蛋白増加	0		0		1	(0.2)
結核菌群検査陽性	0		0		1	(0.2)
好中球数減少	0		1	(0.3)	2	(0.3)
好中球数増加	1	(0.2)	0		0	
赤血球数減少	0		0		1	(0.2)
血沈亢進	0		0		1	(0.2)
トランスアミナーゼ上昇	4	(0.6)	0		3	(0.5)
尿検査異常	0		0		1	(0.2)
尿中白血球エステラーゼ	0		0		1	(0.2)
尿中白血球エステラーゼ陽性	1	(0.2)	0		0	
体重減少	2	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.2)
体重増加	3	(0.5)	4	(1.2)	7	(1.1)
白血球数減少	0		0		1	(0.2)
白血球数増加	1	(0.2)	0		0	
尿中白血球	1	(0.2)	0		0	
尿中白血球陽性	1	(0.2)	0		1	(0.2)
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	56	(8.6)	27	(8.3)	88	(13.5)
代謝および栄養障害						
炭水化物不耐症	0		1	(0.3)	0	
食欲減退	1	(0.2)	0		2	(0.3)
脱水	1	(0.2)	0		0	
糖尿病	2	(0.3)	3	(0.9)	4	(0.6)
コントロール不良の糖尿病	1	(0.2)	0		0	
脂質異常症	2	(0.3)	1	(0.3)	3	(0.5)
体液貯留	0		2	(0.6)	0	
食物不耐性	1	(0.2)	0		0	
耐糖能障害	2	(0.3)	0		0	
痛風	1	(0.2)	0		0	
高カルシウム血症	0		0		1	(0.2)
高コレステロール血症	1	(0.2)	4	(1.2)	11	(1.7)
高血糖	1	(0.2)	0		3	(0.5)
高カリウム血症	0		0		1	(0.2)
高脂血症	2	(0.3)	3	(0.9)	3	(0.5)
高トリグリセリド血症	3	(0.5)	1	(0.3)	8	(1.2)
高尿酸血症	4	(0.6)	2	(0.6)	1	(0.2)
低血糖	1	(0.2)	1	(0.3)	0	
低カリウム血症	5	(0.8)	2	(0.6)	4	(0.6)
低ナトリウム血症	1	(0.2)	0		0	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=652)		ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=327)		ABT-494 15 MG QD (N=650)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
低リン酸血症	1	(0.2)	1	(0.3)	0	
食欲亢進	2	(0.3)	0		0	
鉄欠乏	1	(0.2)	1	(0.3)	0	
肥満	1	(0.2)	0		0	
２型糖尿病	1	(0.2)	2	(0.6)	0	
ビタミンＤ欠乏	0		1	(0.3)	2	(0.3)
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	30	(4.6)	22	(6.7)	39	(6.0)
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	4	(0.6)	4	(1.2)	6	(0.9)
関節炎	3	(0.5)	2	(0.6)	1	(0.2)
関節障害	0		1	(0.3)	1	(0.2)
背部痛	13	(2.0)	4	(1.2)	16	(2.5)
滑液包炎	3	(0.5)	1	(0.3)	3	(0.5)
肋軟骨炎	1	(0.2)	0		1	(0.2)
線維筋痛	0		0		1	(0.2)
側腹部痛	0		0		3	(0.5)
足変形	0		0		1	(0.2)
鼡径部痛	0		0		1	(0.2)
出血性関節症	0		1	(0.3)	0	
関節滲出液	0		1	(0.3)	0	
関節可動域低下	0		0		1	(0.2)
関節硬直	0		1	(0.3)	0	
関節腫脹	3	(0.5)	0		3	(0.5)
靭帯障害	0		0		1	(0.2)
腰部脊柱管狭窄症	1	(0.2)	2	(0.6)	0	
中足骨痛	0		0		1	(0.2)
筋拘縮	2	(0.3)	0		2	(0.3)
筋痙縮	5	(0.8)	1	(0.3)	6	(0.9)
筋力低下	0		1	(0.3)	2	(0.3)
筋骨格系胸痛	0		0		3	(0.5)
筋骨格痛	1	(0.2)	3	(0.9)	3	(0.5)
筋骨格硬直	0		0		1	(0.2)
筋肉痛	2	(0.3)	1	(0.3)	5	(0.8)
頚部痛	4	(0.6)	2	(0.6)	0	
骨炎	2	(0.3)	0		0	
変形性関節症	3	(0.5)	0		2	(0.3)
骨粗鬆症	1	(0.2)	0		2	(0.3)
四肢痛	4	(0.6)	1	(0.3)	2	(0.3)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=652)		ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=327)		ABT-494 15 MG QD (N=650)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
顎痛	1	(0.2)	0		1	(0.2)
関節周囲炎	1	(0.2)	0		1	(0.2)
関節周囲障害	0		1	(0.3)	0	
足底筋膜炎	2	(0.3)	1	(0.3)	0	
関節リウマチ	27	(4.1)	6	(1.8)	6	(0.9)
リウマトイド結節	1	(0.2)	0		1	(0.2)
肩回旋筋腱板症候群	1	(0.2)	1	(0.3)	0	
側弯症	0		0		1	(0.2)
シェーグレン症候群	0		1	(0.3)	0	
変形性脊椎症	0		0		1	(0.2)
脊椎痛	2	(0.3)	0		0	
脊椎すべり症	0		1	(0.3)	1	(0.2)
滑膜炎	2	(0.3)	1	(0.3)	0	
腱障害	1	(0.2)	0		0	
腱炎	2	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.2)
椎骨病変	0		1	(0.3)	0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	80	(12.3)	27	(8.3)	67	(10.3)
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）						
良性腺腫	1	(0.2)	0		0	
血管筋脂肪腫	0		0		1	(0.2)
基底細胞癌	1	(0.2)	1	(0.3)	0	
子宮頚部癌	1	(0.2)	0		0	
皮膚乳頭腫	1	(0.2)	0		0	
子宮平滑筋腫	1	(0.2)	0		0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	5	(0.8)	1	(0.3)	1	(0.2)
神経系障害						
自律神経ニューロパチー	0		1	(0.3)	0	
手根管症候群	1	(0.2)	3	(0.9)	1	(0.2)
頚髄神経根障害	1	(0.2)	0		0	
脱髄	0		1	(0.3)	0	
浮動性めまい	2	(0.3)	5	(1.5)	3	(0.5)
異常感覚	0		0		1	(0.2)
本態性振戦	0		0		1	(0.2)
頭痛	16	(2.5)	5	(1.5)	19	(2.9)
過眠症	0		0		1	(0.2)
感覚鈍麻	2	(0.3)	0		0	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=652)		ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=327)		ABT-494 15 MG QD (N=650)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
記憶障害	0		0		1	(0.2)
片頭痛	2	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.2)
多発性単ニューロパチー	1	(0.2)	0		0	
神経痛	0		1	(0.3)	0	
神経毒性	0		0		1	(0.2)
後頭神経痛	1	(0.2)	0		0	
錯感覚	1	(0.2)	1	(0.3)	3	(0.5)
対麻痺	0		1	(0.3)	0	
パーキンソン病	1	(0.2)	0		0	
下肢静止不能症候群	1	(0.2)	0		0	
坐骨神経痛	0		1	(0.3)	5	(0.8)
痙攣発作	0		0		1	(0.2)
傾眠	1	(0.2)	0		0	
脊髄出血	0		1	(0.3)	0	
失神	1	(0.2)	0		0	
三叉神経痛	0		0		1	(0.2)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	30	(4.6)	16	(4.9)	36	(5.5)
妊娠、産褥および周産期の状態						
自然流産	0		0		2	(0.3)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		2	(0.3)
精神障害						
アルコールに関連する問題	1	(0.2)	0		0	
不安	5	(0.8)	3	(0.9)	4	(0.6)
不安障害	0		0		2	(0.3)
錯乱状態	0		0		1	(0.2)
うつ病	4	(0.6)	2	(0.6)	7	(1.1)
幻覚	0		0		1	(0.2)
不眠症	7	(1.1)	4	(1.2)	2	(0.3)
気分動揺	1	(0.2)	0		0	
パニック発作	0		0		1	(0.2)
落ち着きのなさ	1	(0.2)	0		0	
睡眠障害	0		0		1	(0.2)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	17	(2.6)	8	(2.4)	16	(2.5)
腎および尿路障害						
ビリルビン尿	0		1	(0.3)	0	
膀胱脱	0		1	(0.3)	0	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=652)		ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=327)		ABT-494 15 MG QD (N=650)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
膀胱痙縮	0		0		1	(0.2)
尿路結石	0		0		1	(0.2)
非感染性膀胱炎	0		0		1	(0.2)
排尿困難	1	(0.2)	0		3	(0.5)
糖尿	1	(0.2)	0		0	
血尿	3	(0.5)	1	(0.3)	3	(0.5)
白血球尿	3	(0.5)	2	(0.6)	2	(0.3)
尿意切迫	1	(0.2)	0		0	
腎結石症	0		1	(0.3)	1	(0.2)
頻尿	0		0		1	(0.2)
蛋白尿	0		3	(0.9)	0	
腎仙痛	1	(0.2)	0		0	
腎嚢胞	0		0		1	(0.2)
腎不全	0		1	(0.3)	0	
腹圧性尿失禁	1	(0.2)	0		0	
尿管結石症	0		0		1	(0.2)
尿閉	0		0		1	(0.2)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	10	(1.5)	9	(2.8)	13	(2.0)
生殖系および乳房障害						
無月経	0		2	(0.6)	0	
良性前立腺肥大症	0		0		1	(0.2)
乳房痛	0		1	(0.3)	0	
子宮頚部上皮異形成	1	(0.2)	0		0	
子宮頚部白斑症	0		1	(0.3)	0	
膀胱瘤	1	(0.2)	0		1	(0.2)
子宮内膜増殖症	0		0		2	(0.3)
勃起不全	0		0		1	(0.2)
線維嚢胞性乳腺疾患	0		1	(0.3)	0	
閉経期症状	1	(0.2)	0		0	
月経過多	1	(0.2)	2	(0.6)	2	(0.3)
月経障害	2	(0.3)	0		0	
不規則月経	2	(0.3)	0		0	
卵巣嚢胞	0		0		2	(0.3)
卵巣嚢胞破裂	1	(0.2)	0		0	
閉経後出血	0		0		1	(0.2)
前立腺炎	0		0		1	(0.2)
子宮ポリープ	0		0		1	(0.2)
子宮脱	0		1	(0.3)	0	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=652) n	(%)	ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=327) n	(%)	ABT-494 15 MG QD (N=650) n	(%)
腟分泌物	0		0		1	(0.2)
腟出血	0		0		2	(0.3)
女性外陰部潰瘍	0		0		1	(0.2)
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	8	(1.2)	8	(2.4)	14	(2.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
アレルギー性気管支炎	0		0		1	(0.2)
アレルギー性副鼻腔炎	0		0		1	(0.2)
喘息	3	(0.5)	1	(0.3)	3	(0.5)
気管支反応性亢進	0		0		1	(0.2)
気管支痙攣	0		0		1	(0.2)
カタル	0		1	(0.3)	1	(0.2)
慢性閉塞性肺疾患	0		1	(0.3)	2	(0.3)
咳嗽	8	(1.2)	4	(1.2)	17	(2.6)
発声障害	1	(0.2)	0		0	
呼吸困難	1	(0.2)	2	(0.6)	3	(0.5)
労作性呼吸困難	0		0		1	(0.2)
鼻出血	3	(0.5)	0		2	(0.3)
喀血	0		0		1	(0.2)
特発性肺線維症	0		1	(0.3)	0	
間質性肺疾患	0		1	(0.3)	1	(0.2)
喉頭痛	0		0		1	(0.2)
鼻閉	0		0		2	(0.3)
口腔咽頭痛	3	(0.5)	1	(0.3)	5	(0.8)
湿性咳嗽	1	(0.2)	1	(0.3)	0	
肺塞栓症	1	(0.2)	3	(0.9)	1	(0.2)
肺線維症	0		1	(0.3)	0	
肺腫瘤	0		1	(0.3)	0	
気道うっ血	1	(0.2)	1	(0.3)	1	(0.2)
アレルギー性鼻炎	3	(0.5)	3	(0.9)	2	(0.3)
鼻漏	1	(0.2)	1	(0.3)	2	(0.3)
副鼻腔うっ血	1	(0.2)	1	(0.3)	1	(0.2)
睡眠時無呼吸症候群	0		0		1	(0.2)
上気道の炎症	0		0		1	(0.2)
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	23	(3.5)	22	(6.7)	42	(6.5)
皮膚および皮下組織障害						
ざ瘡	0		0		1	(0.2)
光線角化症	0		0		1	(0.2)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=652)		ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=327)		ABT-494 15 MG QD (N=650)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
脱毛症	4	(0.6)	3	(0.9)	5	(0.8)
血管浮腫	0		1	(0.3)	1	(0.2)
褥瘡性潰瘍	0		1	(0.3)	0	
皮膚嚢腫	0		1	(0.3)	0	
皮膚炎	0		2	(0.6)	1	(0.2)
ざ瘡様皮膚炎	0		0		1	(0.2)
アレルギー性皮膚炎	0		3	(0.9)	0	
アトピー性皮膚炎	0		0		2	(0.3)
びまん性脱毛症	0		1	(0.3)	0	
薬疹	1	(0.2)	0		0	
湿疹	2	(0.3)	1	(0.3)	0	
紅斑	1	(0.2)	1	(0.3)	2	(0.3)
結節性紅斑	0		1	(0.3)	0	
皮下出血	1	(0.2)	0		0	
多汗症	1	(0.2)	1	(0.3)	0	
扁平苔癬	1	(0.2)	0		0	
脂肪肥大症	1	(0.2)	0		0	
寝汗	1	(0.2)	0		0	
丘疹	0		1	(0.3)	0	
点状出血	1	(0.2)	0		0	
そう痒症	3	(0.5)	5	(1.5)	5	(0.8)
アレルギー性そう痒症	0		1	(0.3)	0	
全身性そう痒症	1	(0.2)	2	(0.6)	1	(0.2)
乾癬	2	(0.3)	0		0	
膿疱性乾癬	1	(0.2)	0		0	
発疹	3	(0.5)	4	(1.2)	9	(1.4)
全身性皮疹	0		0		1	(0.2)
斑状丘疹状皮疹	0		0		1	(0.2)
丘疹性皮疹	0		0		1	(0.2)
そう痒性皮疹	2	(0.3)	0		0	
酒さ	0		2	(0.6)	1	(0.2)
痂皮	0		1	(0.3)	0	
脂漏性皮膚炎	0		0		1	(0.2)
皮膚剥脱	0		0		1	(0.2)
皮膚病変	1	(0.2)	0		1	(0.2)
皮膚反応	0		1	(0.3)	0	
皮膚潰瘍	0		1	(0.3)	0	
うっ滞性皮膚炎	0		1	(0.3)	0	
蕁麻疹	1	(0.2)	1	(0.3)	0	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=652) n	(%)	ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=327) n	(%)	ABT-494 15 MG QD (N=650) n	(%)
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	26	(4.0)	31	(9.5)	30	(4.6)
血管障害						
血圧変動	0		0		1	(0.2)
深部静脈血栓症	0		0		1	(0.2)
潮紅	0		0		2	(0.3)
血腫	0		1	(0.3)	1	(0.2)
ほてり	3	(0.5)	0		1	(0.2)
高血圧	16	(2.5)	6	(1.8)	25	(3.8)
高血圧クリーゼ	0		0		2	(0.3)
低血圧	0		2	(0.6)	0	
末梢動脈閉塞性疾患	0		1	(0.3)	0	
末梢静脈疾患	1	(0.2)	0		2	(0.3)
静脈炎	1	(0.2)	0		0	
表在性静脈炎	1	(0.2)	0		0	
表在性血栓性静脈炎	0		1	(0.3)	1	(0.2)
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	22	(3.4)	10	(3.1)	33	(5.1)

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 SUBJECT THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG IN PERIOD 1 AND PRIOR TO THE WEEK 26 DOSE DATE IN PERIOD 1 OR UP TO 30 DAYS AFTER THE LAST DOSE OF PLACEBO OR ABT-494 AND 70 DAYS FOR ADALIMUMAB, IF SUBJECT DISCONTINUED STUDY DRUG PREMATURELY BEFORE WEEK 26 DOSING IN PERIOD 1 OF THE STUDY.
FOR SUBJECTS WHO ARE RESCUED TO A DIFFERENT STUDY DRUG PRIOR TO WEEK 26, DATA ARE CENSORED AT THE TIME OF TREATMENT SWITCHING, I.E. EVENTS THAT OCCURRED ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF RESCUE STUDY DRUG ARE EXCLUDED.

Program Source Code: /deshmax/SDA/ABT-494/RA/CSR/M14-465/N/14.3/PCMS_RUN/m14465ae.sas

相互参照：M14-465 試験 CSR W26 Table 14.3__1.2.1.2

表 3. 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）

	PLACEBO (N=652)		ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=327)		ABT-494 15 MG QD (N=650)	
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
ANY ADVERSE EVENT	119	(18.3)	74	(22.6)	174	(26.8)
血液およびリンパ系障害						
貧血	4	(0.6)	2	(0.6)	6	(0.9)
白血球増加症	1	(0.2)	0		1	(0.2)
白血球減少症	1	(0.2)	1	(0.3)	9	(1.4)
リンパ球減少症	7	(1.1)	2	(0.6)	6	(0.9)
好中球減少症	0		1	(0.3)	6	(0.9)
好中球増加症	2	(0.3)	0		1	(0.2)
血小板減少症	0		0		2	(0.3)
血小板増加症	1	(0.2)	0		0	
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	13	(2.0)	4	(1.2)	24	(3.7)
耳および迷路障害						
鼓膜穿孔	0		0		1	(0.2)
回転性めまい	0		0		1	(0.2)
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		2	(0.3)
胃腸障害						
腹痛	0		1	(0.3)	0	
上腹部痛	0		3	(0.9)	4	(0.6)
アフタ性潰瘍	0		0		1	(0.2)
便秘	1	(0.2)	0		2	(0.3)
下痢	3	(0.5)	2	(0.6)	6	(0.9)
消化不良	1	(0.2)	0		3	(0.5)
鼓腸	1	(0.2)	0		0	
胃炎	4	(0.6)	0		1	(0.2)
歯肉痛	0		0		1	(0.2)
舌痛	1	(0.2)	0		0	
口腔内潰瘍形成	1	(0.2)	1	(0.3)	0	
悪心	4	(0.6)	3	(0.9)	9	(1.4)
口腔粘膜水疱形成	0		0		1	(0.2)
口内炎	0		0		1	(0.2)
嘔吐	1	(0.2)	1	(0.3)	1	(0.2)
----------	---		---		---	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=652) n	(%)	ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=327) n	(%)	ABT-494 15 MG QD (N=650) n	(%)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	15	(2.3)	10	(3.1)	24	(3.7)
一般・全身障害および投与部位の状態						
無力症	0		1	(0.3)	2	(0.3)
薬物不耐性	0		0		1	(0.2)
疲労	3	(0.5)	0		2	(0.3)
インフルエンザ様疾患	0		0		2	(0.3)
注射部位紅斑	0		3	(0.9)	0	
注射部位刺激感	0		1	(0.3)	0	
注射部位疼痛	2	(0.3)	1	(0.3)	0	
注射部位そう痒感	0		3	(0.9)	0	
注射部位発疹	1	(0.2)	1	(0.3)	0	
注射部位反応	1	(0.2)	3	(0.9)	0	
末梢腫脹	0		0		1	(0.2)
発熱	0		0		3	(0.5)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	7	(1.1)	12	(3.7)	11	(1.7)
肝胆道系障害						
胆石症	0		0		1	(0.2)
中毒性肝炎	0		1	(0.3)	1	(0.2)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		1	(0.3)	2	(0.3)
免疫系障害						
薬物過敏症	0		1	(0.3)	0	
過敏症	0		1	(0.3)	0	
免疫系障害	0		0		1	(0.2)
季節性アレルギー	0		0		1	(0.2)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		2	(0.6)	2	(0.3)
感染症および寄生虫症						
ダニ皮膚炎	0		0		1	(0.2)
急性副鼻腔炎	1	(0.2)	0		0	
無症候性細菌尿	1	(0.2)	0		0	
細菌性膣症	0		0		1	(0.2)
バルトリン腺炎	0		0		1	(0.2)
気管支炎	7	(1.1)	3	(0.9)	11	(1.7)
カンピロバクター胃腸炎	0		0		1	(0.2)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=652)		ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=327)		ABT-494 15 MG QD (N=650)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
蜂巣炎	0		2	(0.6)	0	
結膜炎	2	(0.3)	0		0	
ウイルス性結膜炎	1	(0.2)	0		0	
膀胱炎	0		0		1	(0.2)
耳感染	1	(0.2)	0		0	
精巣上体炎	0		1	(0.3)	0	
丹毒	0		0		1	(0.2)
せつ	1	(0.2)	2	(0.6)	0	
胃腸炎	2	(0.3)	0		1	(0.2)
ウイルス性胃腸炎	0		0		1	(0.2)
単純ヘルペス	1	(0.2)	1	(0.3)	2	(0.3)
帯状疱疹	0		1	(0.3)	5	(0.8)
インフルエンザ	0		1	(0.3)	4	(0.6)
限局性感染	0		0		1	(0.2)
下気道感染	0		0		1	(0.2)
肺感染	0		0		1	(0.2)
鼻咽頭炎	6	(0.9)	1	(0.3)	9	(1.4)
口腔カンジダ症	0		1	(0.3)	0	
口腔ヘルペス	1	(0.2)	4	(1.2)	3	(0.5)
中耳炎	1	(0.2)	0		1	(0.2)
咽頭炎	3	(0.5)	3	(0.9)	3	(0.5)
レンサ球菌性咽頭炎	1	(0.2)	0		0	
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	2	(0.3)	0		0	
肺炎	0		0		1	(0.2)
気道感染	0		1	(0.3)	3	(0.5)
ウイルス性気道感染	0		1	(0.3)	0	
鼻炎	1	(0.2)	0		0	
副鼻腔炎	0		2	(0.6)	2	(0.3)
足部白癬	1	(0.2)	0		0	
癜風	1	(0.2)	0		0	
扁桃炎	1	(0.2)	0		1	(0.2)
細菌性扁桃炎	1	(0.2)	0		0	
歯膿瘍	1	(0.2)	0		0	
歯感染	0		1	(0.3)	0	
気管気管支炎	0		0		1	(0.2)
上気道感染	4	(0.6)	1	(0.3)	8	(1.2)
細菌性上気道感染	0		1	(0.3)	0	
尿路感染	6	(0.9)	4	(1.2)	7	(1.1)
尿路性敗血症	0		1	(0.3)	1	(0.2)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=652) n	(%)	ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=327) n	(%)	ABT-494 15 MG QD (N=650) n	(%)
ウイルス性上気道感染	0		1	(0.3)	0	
外陰部腟炎	1	(0.2)	0		0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	40	(6.1)	26	(8.0)	64	(9.8)
傷害、中毒および処置合併症						
麻酔による気道合併症	0		0		1	(0.2)
調剤過誤	1	(0.2)	0		0	
転倒	0		0		1	(0.2)
誤用量投与	1	(0.2)	0		0	
肉離れ	1	(0.2)	0		0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2	(0.3)	0		2	(0.3)
臨床検査						
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10	(1.5)	5	(1.5)	16	(2.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7	(1.1)	5	(1.5)	11	(1.7)
血中クロール減少	0		1	(0.3)	0	
血中コレステロール減少	1	(0.2)	0		0	
血中コレステロール増加	0		0		1	(0.2)
血中クレアチン増加	1	(0.2)	0		0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4	(0.6)	0		10	(1.5)
血中クレアチニン増加	0		0		3	(0.5)
血中ブドウ糖増加	1	(0.2)	0		0	
血中免疫グロブリンM減少	0		0		1	(0.2)
血中カリウム減少	0		2	(0.6)	0	
血中トリグリセリド増加	0		0		1	(0.2)
血中尿素増加	1	(0.2)	1	(0.3)	1	(0.2)
肝酵素上昇	1	(0.2)	3	(0.9)	6	(0.9)
高比重リポ蛋白減少	1	(0.2)	0		0	
肝機能検査値上昇	1	(0.2)	0		1	(0.2)
低比重リポ蛋白増加	0		0		1	(0.2)
トランスアミナーゼ上昇	2	(0.3)	0		3	(0.5)
尿中白血球エステラーゼ	0		0		1	(0.2)
体重減少	2	(0.3)	0		0	
体重増加	1	(0.2)	1	(0.3)	2	(0.3)
白血球数減少	0		0		1	(0.2)
---	---		---		---	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=652) n	(%)	ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=327) n	(%)	ABT-494 15 MG QD (N=650) n	(%)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	25	(3.8)	11	(3.4)	43	(6.6)
代謝および栄養障害						
食欲減退	1	(0.2)	0		0	
脂質異常症	1	(0.2)	0		0	
高コレステロール血症	0		2	(0.6)	5	(0.8)
高脂血症	0		0		1	(0.2)
高トリグリセリド血症	0		0		7	(1.1)
高尿酸血症	0		1	(0.3)	0	
食欲亢進	2	(0.3)	0		0	
鉄欠乏	0		1	(0.3)	0	
２型糖尿病	0		1	(0.3)	0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	4	(0.6)	5	(1.5)	11	(1.7)
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	0		0		2	(0.3)
筋痙縮	1	(0.2)	0		0	
筋力低下	0		0		1	(0.2)
筋肉痛	1	(0.2)	1	(0.3)	0	
四肢痛	1	(0.2)	0		0	
関節リウマチ	7	(1.1)	1	(0.3)	0	
椎骨病変	0		1	(0.3)	0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	10	(1.5)	3	(0.9)	3	(0.5)
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）						
皮膚乳頭腫	1	(0.2)	0		0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(0.2)	0		0	
神経系障害						
自律神経ニューロパチー	0		1	(0.3)	0	
脱髄	0		1	(0.3)	0	
異常感覚	0		0		1	(0.2)
頭痛	4	(0.6)	0		11	(1.7)
記憶障害	0		0		1	(0.2)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	4	(0.6)	2	(0.6)	12	(1.8)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=652) n	(%)	ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=327) n	(%)	ABT-494 15 MG QD (N=650) n	(%)
妊娠、産褥および周産期の状態						
自然流産	0		0		1	(0.2)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		1	(0.2)
精神障害						
不安	0		1	(0.3)	0	
うつ病	0		0		1	(0.2)
不眠症	1	(0.2)	0		0	
落ち着きのなさ	1	(0.2)	0		0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.2)
腎および尿路障害						
ビリルビン尿	0		1	(0.3)	0	
血尿	2	(0.3)	0		1	(0.2)
白血球尿	1	(0.2)	1	(0.3)	1	(0.2)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	3	(0.5)	2	(0.6)	2	(0.3)
生殖系および乳房障害						
無月経	0		1	(0.3)	0	
子宮内膜増殖症	0		0		1	(0.2)
勃起不全	0		0		1	(0.2)
月経過多	0		1	(0.3)	1	(0.2)
腟出血	0		0		1	(0.2)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		2	(0.6)	3	(0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
喘息	1	(0.2)	0		1	(0.2)
気管支痙攣	0		0		1	(0.2)
咳嗽	1	(0.2)	1	(0.3)	7	(1.1)
呼吸困難	0		0		1	(0.2)
口腔咽頭痛	0		0		2	(0.3)
肺塞栓症	0		1	(0.3)	0	
気道うっ血	1	(0.2)	0		1	(0.2)
アレルギー性鼻炎	0		1	(0.3)	0	
副鼻腔うっ血	0		0		1	(0.2)
---	---		---		---	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=652) n	(%)	ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=327) n	(%)	ABT-494 15 MG QD (N=650) n	(%)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	3	(0.5)	3	(0.9)	10	(1.5)
皮膚および皮下組織障害						
脱毛症	3	(0.5)	0		4	(0.6)
血管浮腫	0		1	(0.3)	0	
アレルギー性皮膚炎	0		2	(0.6)	0	
びまん性脱毛症	0		1	(0.3)	0	
紅斑	1	(0.2)	0		1	(0.2)
結節性紅斑	0		1	(0.3)	0	
丘疹	0		1	(0.3)	0	
そう痒症	3	(0.5)	2	(0.6)	1	(0.2)
全身性そう痒症	1	(0.2)	2	(0.6)	0	
乾癬	1	(0.2)	0		0	
膿疱性乾癬	1	(0.2)	0		0	
発疹	1	(0.2)	0		3	(0.5)
そう痒性皮疹	1	(0.2)	0		0	
酒さ	0		1	(0.3)	0	
皮膚病変	1	(0.2)	0		1	(0.2)
皮膚反応	0		1	(0.3)	0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	13	(2.0)	11	(3.4)	9	(1.4)
血管障害						
潮紅	0		0		1	(0.2)
ほてり	3	(0.5)	0		1	(0.2)
高血圧	2	(0.3)	1	(0.3)	6	(0.9)
表在性血栓性静脈炎	0		1	(0.3)	0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	5	(0.8)	2	(0.6)	8	(1.2)

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 WEEK 14 DOSE DATE IN PERIOD 1 OR UP TO 30 DAYS AFTER THE LAST DOSE OF PLACEBO OR ABT-494 AND 70 DAYS FOR ADALIMUMAB, IF SUBJECT DISCONTINUED STUDY DRUG PREMATURELY BEFORE WEEK 14 DOSING IN PERIOD 1 OF THE STUDY.

Program Source Code: /deshmax/SDA/ABT-494/RA/CSR/M14-465/N/14.3/PCMS_RUN/m14465aesi_a_w14.sas

相互参照：M14-465 試験 CSR W26 Table 14.3__1.6.1

表 4. 投与 26 週時（治療切替え時に打ち切り）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=652)		ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=327)		ABT-494 15 MG QD (N=650)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ANY ADVERSE EVENT	144	(22.1)	94	(28.7)	212	(32.6)
血液およびリンパ系障害						
貧血	5	(0.8)	2	(0.6)	6	(0.9)
大球性貧血	1	(0.2)	0		0	
白血球増加症	2	(0.3)	0		1	(0.2)
白血球減少症	3	(0.5)	1	(0.3)	12	(1.8)
リンパ球減少症	8	(1.2)	2	(0.6)	6	(0.9)
単球減少症	0		1	(0.3)	0	
好中球減少症	0		2	(0.6)	12	(1.8)
好中球増加症	3	(0.5)	0		1	(0.2)
正色素性正球性貧血	0		0		1	(0.2)
血小板減少症	0		0		2	(0.3)
血小板増加症	1	(0.2)	0		0	
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	18	(2.8)	6	(1.8)	29	(4.5)
心臓障害						
動悸	0		0		1	(0.2)
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		1	(0.2)
耳および迷路障害						
鼓膜穿孔	0		0		1	(0.2)
回転性めまい	0		0		1	(0.2)
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		2	(0.3)
内分泌障害						
甲状腺機能低下症	0		0		1	(0.2)
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		1	(0.2)
胃腸障害						
腹部膨満	0		0		1	(0.2)
腹痛	0		1	(0.3)	0	
上腹部痛	1	(0.2)	3	(0.9)	4	(0.6)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=652) n	(%)	ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=327) n	(%)	ABT-494 15 MG QD (N=650) n	(%)
空気嚥下	1	(0.2)	0		0	
アフタ性潰瘍	0		0		1	(0.2)
便秘	1	(0.2)	0		2	(0.3)
下痢	4	(0.6)	2	(0.6)	6	(0.9)
消化不良	1	(0.2)	0		3	(0.5)
鼓腸	1	(0.2)	0		0	
胃炎	4	(0.6)	0		2	(0.3)
胃食道逆流性疾患	1	(0.2)	0		0	
歯肉痛	0		0		1	(0.2)
舌痛	1	(0.2)	0		0	
口腔内潰瘍形成	1	(0.2)	1	(0.3)	0	
悪心	4	(0.6)	3	(0.9)	9	(1.4)
嚥下痛	0		1	(0.3)	0	
口腔粘膜水疱形成	0		0		1	(0.2)
口内炎	0		0		1	(0.2)
嘔吐	1	(0.2)	1	(0.3)	2	(0.3)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	19	(2.9)	11	(3.4)	27	(4.2)
一般・全身障害および投与部位の状態						
投与部位紅斑	0		1	(0.3)	0	
無力症	0		1	(0.3)	2	(0.3)
胸痛	0		0		1	(0.2)
薬物不耐性	0		0		1	(0.2)
顔面浮腫	0		1	(0.3)	0	
疲労	4	(0.6)	0		2	(0.3)
インフルエンザ様疾患	0		0		2	(0.3)
注射部位紅斑	0		4	(1.2)	0	
注射部位血腫	0		0		1	(0.2)
注射部位刺激感	0		1	(0.3)	0	
注射部位疼痛	2	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.2)
注射部位そう痒感	0		3	(0.9)	0	
注射部位発疹	1	(0.2)	1	(0.3)	0	
注射部位反応	1	(0.2)	4	(1.2)	0	
末梢腫脹	0		0		1	(0.2)
発熱	0		1	(0.3)	3	(0.5)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	8	(1.2)	17	(5.2)	14	(2.2)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=652) n	(%)	ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=327) n	(%)	ABT-494 15 MG QD (N=650) n	(%)
肝胆道系障害						
胆石症	0		0		1	(0.2)
中毒性肝炎	0		1	(0.3)	1	(0.2)
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		1	(0.3)	2	(0.3)
免疫系障害						
薬物過敏症	0		1	(0.3)	0	
過敏症	1	(0.2)	1	(0.3)	0	
免疫系障害	0		0		1	(0.2)
季節性アレルギー	0		0		1	(0.2)
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(0.2)	2	(0.6)	2	(0.3)
感染症および寄生虫症						
ダニ皮膚炎	0		0		1	(0.2)
急性副鼻腔炎	1	(0.2)	0		0	
無症候性細菌尿	1	(0.2)	0		0	
細菌性膣症	0		0		1	(0.2)
バルトリン腺炎	0		0		1	(0.2)
気管支炎	9	(1.4)	6	(1.8)	15	(2.3)
細菌性気管支炎	1	(0.2)	0		0	
カンピロバクター胃腸炎	0		0		1	(0.2)
カンジダ感染	0		0		1	(0.2)
蜂巣炎	0		2	(0.6)	0	
結膜炎	2	(0.3)	0		1	(0.2)
ウイルス性結膜炎	1	(0.2)	0		0	
膀胱炎	0		1	(0.3)	1	(0.2)
耳感染	1	(0.2)	0		0	
子宮内膜炎	0		1	(0.3)	0	
精巣上体炎	0		1	(0.3)	0	
丹毒	0		0		1	(0.2)
毛包炎	1	(0.2)	1	(0.3)	0	
せつ	1	(0.2)	2	(0.6)	0	
胃腸炎	2	(0.3)	0		3	(0.5)
ウイルス性胃腸炎	0		0		1	(0.2)
真菌性消化管感染	0		1	(0.3)	0	
陰部単純ヘルペス	0		0		1	(0.2)
単純ヘルペス	1	(0.2)	1	(0.3)	3	(0.5)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=652)		ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=327)		ABT-494 15 MG QD (N=650)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
帯状疱疹	2	(0.3)	1	(0.3)	5	(0.8)
咬傷感染	0		1	(0.3)	0	
感染性大腸炎	0		0		1	(0.2)
インフルエンザ	1	(0.2)	1	(0.3)	4	(0.6)
喉頭炎	0		2	(0.6)	1	(0.2)
限局性感染	0		0		1	(0.2)
下気道感染	0		0		1	(0.2)
肺感染	0		0		1	(0.2)
鼻咽頭炎	6	(0.9)	1	(0.3)	11	(1.7)
口腔カンジダ症	1	(0.2)	1	(0.3)	0	
口腔ヘルペス	1	(0.2)	5	(1.5)	5	(0.8)
中耳炎	1	(0.2)	0		1	(0.2)
急性中耳炎	0		0		1	(0.2)
歯周炎	0		0		1	(0.2)
咽頭炎	4	(0.6)	3	(0.9)	8	(1.2)
レンサ球菌性咽頭炎	1	(0.2)	0		0	
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	2	(0.3)	0		0	
肺炎	0		0		2	(0.3)
急性腎盂腎炎	0		0		1	(0.2)
気道感染	1	(0.2)	3	(0.9)	6	(0.9)
ウイルス性気道感染	0		1	(0.3)	0	
鼻炎	1	(0.2)	2	(0.6)	0	
副鼻腔炎	0		6	(1.8)	2	(0.3)
股部白癬	0		0		1	(0.2)
足部白癬	1	(0.2)	0		1	(0.2)
癜風	1	(0.2)	0		0	
扁桃炎	1	(0.2)	1	(0.3)	1	(0.2)
細菌性扁桃炎	1	(0.2)	0		0	
歯膿瘍	1	(0.2)	0		2	(0.3)
歯感染	0		1	(0.3)	0	
気管気管支炎	0		1	(0.3)	1	(0.2)
上気道感染	4	(0.6)	1	(0.3)	12	(1.8)
細菌性上気道感染	0		1	(0.3)	0	
尿路感染	9	(1.4)	6	(1.8)	11	(1.7)
尿路性敗血症	0		1	(0.3)	1	(0.2)
ウイルス感染	1	(0.2)	0		0	
ウイルス性上気道感染	0		1	(0.3)	0	
外陰部腟炎	1	(0.2)	0		0	
----------	---		---		---	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=652) n	(%)	ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=327) n	(%)	ABT-494 15 MG QD (N=650) n	(%)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	49	(7.5)	43	(13.1)	90	(13.8)
傷害、中毒および処置合併症						
麻酔による気道合併症	0		0		1	(0.2)
調剤過誤	1	(0.2)	0		0	
転倒	0		0		1	(0.2)
誤用量投与	1	(0.2)	0		0	
肉離れ	1	(0.2)	0		0	
歯牙破折	0		0		1	(0.2)
各種物質毒性	0		0		1	(0.2)
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2	(0.3)	0		4	(0.6)
臨床検査						
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13	(2.0)	5	(1.5)	20	(3.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10	(1.5)	6	(1.8)	16	(2.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.2)	0		0	
血中ビリルビン増加	1	(0.2)	0		0	
血中カルシウム減少	1	(0.2)	0		0	
血中クロール減少	0		1	(0.3)	0	
血中コレステロール減少	1	(0.2)	0		0	
血中コレステロール増加	0		0		1	(0.2)
血中クレアチン増加	1	(0.2)	0		0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4	(0.6)	1	(0.3)	13	(2.0)
血中クレアチニン増加	1	(0.2)	1	(0.3)	3	(0.5)
血中ブドウ糖増加	1	(0.2)	0		0	
血中免疫グロブリンM減少	0		0		1	(0.2)
血中カリウム減少	0		2	(0.6)	0	
血圧上昇	0		0		1	(0.2)
血中トリグリセリド増加	0		0		2	(0.3)
血中尿素増加	2	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.2)
血中尿酸増加	0		1	(0.3)	0	
ヘモグロビン減少	0		1	(0.3)	0	
肝酵素上昇	2	(0.3)	3	(0.9)	6	(0.9)
高比重リポ蛋白減少	1	(0.2)	0		0	
肝機能検査異常	1	(0.2)	0		0	
肝機能検査値上昇	1	(0.2)	0		1	(0.2)
低比重リポ蛋白増加	0		0		1	(0.2)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=652) n	(%)	ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=327) n	(%)	ABT-494 15 MG QD (N=650) n	(%)
トランスアミナーゼ上昇	3	(0.5)	0		3	(0.5)
尿中白血球エステラーゼ	0		0		1	(0.2)
体重減少	2	(0.3)	0		0	
体重増加	1	(0.2)	2	(0.6)	2	(0.3)
白血球数減少	0		0		1	(0.2)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	33	(5.1)	17	(5.2)	50	(7.7)
代謝および栄養障害						
食欲減退	1	(0.2)	0		0	
脂質異常症	1	(0.2)	1	(0.3)	0	
高コレステロール血症	0		2	(0.6)	8	(1.2)
高カリウム血症	0		0		1	(0.2)
高脂血症	0		0		2	(0.3)
高トリグリセリド血症	0		1	(0.3)	8	(1.2)
高尿酸血症	0		1	(0.3)	0	
低カリウム血症	0		1	(0.3)	0	
食欲亢進	2	(0.3)	0		0	
鉄欠乏	0		1	(0.3)	0	
２型糖尿病	0		1	(0.3)	0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	4	(0.6)	7	(2.1)	17	(2.6)
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	0		0		2	(0.3)
関節滲出液	0		1	(0.3)	0	
関節硬直	0		1	(0.3)	0	
筋痙縮	1	(0.2)	0		1	(0.2)
筋力低下	0		0		1	(0.2)
筋肉痛	1	(0.2)	1	(0.3)	0	
四肢痛	1	(0.2)	0		0	
関節リウマチ	8	(1.2)	1	(0.3)	0	
滑膜炎	0		1	(0.3)	0	
椎骨病変	0		1	(0.3)	0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	11	(1.7)	5	(1.5)	4	(0.6)
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）						
皮膚乳頭腫	1	(0.2)	0		0	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=652) n	(%)	ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=327) n	(%)	ABT-494 15 MG QD (N=650) n	(%)
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(0.2)	0		0	
神経系障害						
自律神経ニューロパチー	0		1	(0.3)	0	
手根管症候群	0		1	(0.3)	0	
脱髄	0		1	(0.3)	0	
異常感覚	0		0		1	(0.2)
頭痛	4	(0.6)	0		11	(1.7)
記憶障害	0		0		1	(0.2)
神経毒性	0		0		1	(0.2)
痙攣発作	0		0		1	(0.2)
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	4	(0.6)	3	(0.9)	13	(2.0)
妊娠、産褥および周産期の状態						
自然流産	0		0		1	(0.2)
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		1	(0.2)
精神障害						
不安	2	(0.3)	1	(0.3)	0	
錯乱状態	0		0		1	(0.2)
うつ病	0		1	(0.3)	1	(0.2)
不眠症	1	(0.2)	0		0	
落ち着きのなさ	1	(0.2)	0		0	
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	4	(0.6)	2	(0.6)	2	(0.3)
腎および尿路障害						
ビリルビン尿	0		1	(0.3)	0	
血尿	2	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.2)
白血球尿	1	(0.2)	1	(0.3)	1	(0.2)
蛋白尿	0		1	(0.3)	0	
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	3	(0.5)	3	(0.9)	2	(0.3)
生殖系および乳房障害						
無月経	0		1	(0.3)	0	
子宮内膜増殖症	0		0		1	(0.2)
勃起不全	0		0		1	(0.2)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=652) n	(%)	ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=327) n	(%)	ABT-494 15 MG QD (N=650) n	(%)
月経過多	0		1	(0.3)	1	(0.2)
腟出血	0		0		1	(0.2)
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		2	(0.6)	3	(0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
喘息	1	(0.2)	0		1	(0.2)
気管支痙攣	0		0		1	(0.2)
カタル	0		0		1	(0.2)
咳嗽	1	(0.2)	1	(0.3)	7	(1.1)
呼吸困難	0		0		1	(0.2)
喀血	0		0		1	(0.2)
口腔咽頭痛	0		0		3	(0.5)
肺塞栓症	0		1	(0.3)	0	
気道うっ血	1	(0.2)	0		1	(0.2)
アレルギー性鼻炎	1	(0.2)	2	(0.6)	0	
副鼻腔うっ血	0		0		1	(0.2)
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	4	(0.6)	4	(1.2)	12	(1.8)
皮膚および皮下組織障害						
脱毛症	3	(0.5)	0		4	(0.6)
血管浮腫	0		1	(0.3)	0	
皮膚炎	0		0		1	(0.2)
ざ瘡様皮膚炎	0		0		1	(0.2)
アレルギー性皮膚炎	0		2	(0.6)	0	
アトピー性皮膚炎	0		0		1	(0.2)
びまん性脱毛症	0		1	(0.3)	0	
湿疹	0		1	(0.3)	0	
紅斑	1	(0.2)	0		1	(0.2)
結節性紅斑	0		1	(0.3)	0	
皮下出血	1	(0.2)	0		0	
丘疹	0		1	(0.3)	0	
そう痒症	3	(0.5)	2	(0.6)	3	(0.5)
全身性そう痒症	1	(0.2)	2	(0.6)	0	
乾癬	1	(0.2)	0		0	
膿疱性乾癬	1	(0.2)	0		0	
発疹	2	(0.3)	0		5	(0.8)
そう痒性皮疹	2	(0.3)	0		0	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=652) n	(%)	ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=327) n	(%)	ABT-494 15 MG QD (N=650) n	(%)
酒さ	0		1	(0.3)	0	
皮膚剥脱	0		0		1	(0.2)
皮膚病変	1	(0.2)	0		1	(0.2)
皮膚反応	0		1	(0.3)	0	
蕁麻疹	1	(0.2)	0		0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	16	(2.5)	12	(3.7)	15	(2.3)
血管障害						
潮紅	0		0		1	(0.2)
ほてり	3	(0.5)	0		1	(0.2)
高血圧	2	(0.3)	1	(0.3)	7	(1.1)
高血圧クリーゼ	0		0		1	(0.2)
末梢静脈疾患	1	(0.2)	0		0	
表在性血栓性静脈炎	0		1	(0.3)	0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	6	(0.9)	2	(0.6)	10	(1.5)

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 WEEK 26 DOSE DATE IN PERIOD 1 OR UP TO 30 DAYS AFTER THE LAST DOSE OF PLACEBO OR ABT-494 AND 70 DAYS FOR ADALIMUMAB, IF SUBJECT DISCONTINUED STUDY DRUG PREMATURELY BEFORE WEEK 26 DOSING IN PERIOD 1 OF THE STUDY.
FOR SUBJECTS WHO ARE RESCUED TO A DIFFERENT STUDY DRUG PRIOR TO WEEK 26, DATA ARE CENSORED AT THE TIME OF TREATMENT SWITCHING, I.E. EVENTS THAT OCCURRED ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF RESCUE STUDY DRUG ARE EXCLUDED.

Program Source Code: /deshmax/SDA/ABT-494/RA/CSR/M14-465/N/14.3/PCMS_RUN/m14465aesi_a_w26.sas

相互参照：M14-465 試験 CSR W26 Table 14.3__1.6.2

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
子宮頚部癌	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo	5[redacted]	FEMALE	WHITE

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
GASTROINTESTINAL: APPENDECTOMY	19[redacted]
GASTROINTESTINAL: CHOLECYSTECTOMY	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P40Y 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)
PLACEBO INITIAL TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 83	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
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
DICLOFENAC	150 MG	QD	-125	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	-125	ONGOING

PARACETAMOL	1000 MG	QD	-125	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-103	ONGOING
MEPREDNISONE	6 MG	QD	-48	ONGOING
OMEPRAZOLE	40 MG	QD	-27	ONGOING
EUGYNON	1 OTHER	QD	1	ONGOING

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

Event Description	INVASIVE CERVICAL CARCINOMA
Preferred term	子宮頚部癌
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 82
Age at AE Onset	5[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	YES
SAE Criteria	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 ピリオドにプラセボ群にランダム化された。体容量指数（以下「BMI」）は 26.3（過体重と判断された），喫煙者（0.2 箱／日を 40 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（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は子宮頚部癌を発現したが，癌の家族歴はなかった。

Clinical Course of Event 1:

投与 82 日目，被験者は浸潤型悪性子宮頚部癌第 4B 期を発現した。関連する併用薬はジクロフェナク，meprednisone，MTX，paracetamol 及び eugynon であった。本事象のために投与された治療薬及び画像検査の結果は報告されなかった。本事象のため治験薬の皮下投与及び経口投与は中止された（皮下投与の最終投与日は投与 69 日目，経口投与の最終投与日は投与 83 日目）。最終診察時点で，本事象は未消失と判断された。その他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，子宮頚部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，本事象の診断時の治験薬の投与期間は 3 ヵ月間であり，時間的な関連性は考えにくいことを挙げた。また，この他にリスク因子として被験者の年齢及び喫煙歴（0.2 箱／日を 40 年間）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]	ABT-494 15 mg QD	2[redacted]	FEMALE	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 (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 PERIOD 1 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 183	183

Other Medications - Medications 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: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	99
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DROSPIRENONE	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	99

W/ETHINYLESTRADIOL				
NAPROXEN	500 MG	QD	-66	99

EVENT #1 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ABORTION, SPONTANEOUS
Preferred term	自然流産
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 105
Age at AE Onset	2[redacted]
AE Stopped Rx Day	105
Duration of AE	1 DAY
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	IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，2[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 28.5（過体重と判断された），非喫煙者，非飲酒者であった。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（以下「MTX」）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は自然流産を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 105 日目，被験者は妊娠初期（第 1 期）に自然流産を発現した。スクリーニング時の血清妊娠検査は陰性であった。投与 99 日目，中央検査機関による尿及び血清妊娠検査は陽性であり，治験実施医療機関及び被験者は，妊娠を把握した。被験者は，週末の間に経口ホルモン避妊薬を内服していなかった。投与 105 日目の血清妊娠検査（ヒト絨毛性ゴナドトロピン β 分画）は 17.19 mIU/mL（基準範囲：158～31795 mIU/mL）であった。本事象のために投与された治療薬は報告されなかった。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及び prednisone であった。本事象のため治験薬の皮下投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 85 日目），投与 114 日目に投与が再開された。また，本事象のため治験薬の経口投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 99 日目），投与 114 日目に投与が再開された。投与 105 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，自然流産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，妊娠初期（第 1 期）の自然流産はよくあることであり，胚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。

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]	Adalimumab 40 mg EOW	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
CHOLECYSTITIS: CHOLECYSTECTOMY	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CARDIOVASCULAR: VARICOSE VEIN SURGERY	19[redacted]
GENITOURINARY: QUIRURGICAL STERILIZATION	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)
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 97	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
BCG VACCINE			Y: 19[redacted]	ONGOING
CALCIUM	500 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	2 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	500 MG	PRN	5	ONGOING
BENZYLPENICILLIN	4000000 IU	QID	72	77
CLOXACILLIN	1 G	QID	72	77

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

Event Description	RIGHT LEG CELLULITIS
Preferred term	蜂巣炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 72
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	83
Duration of AE	12 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	PROBABLY BACTERIAL 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，アダリムマブ 40 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（以下「MTX」）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は蜂巣炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 72 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は右下肢に蜂巣炎を発現し，治療のため入院した。入院の 1 週間前，被験者は右下肢に疼痛及び紅斑を発現した。治療薬として，ベンジルペニシリン，クロキサシリン，アモキシシリン及びクラブラン酸が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及び prednisone であった。治験薬の皮下投与は隔週であり，蜂巣炎はその間に発現したため投与が中断されることはなかった。蜂巣炎のため治験薬の経口投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 72 日目），投与 78 日目に投与が再開された。投与 83 日目，蜂巣炎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「関連なし」と判断した。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。

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
基底細胞癌	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo	6[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
SKIN ABNORMALITY (SUCH AS MOLE) ON THE LEFT LOWER LEG (LEFT SHIN)	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 INITIAL TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 185	185

Other Medications - Medications 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
FOLIC ACID	0.8 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING

AMLODIPINE	5 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
VALSARTAN	160 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING

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

Event Description	BASAL CELL CARCINOMA ON THE LEFT LOWER LEG (LEFT SHIN)
Preferred term	基底細胞癌
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 48
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	66
Duration of AE	19 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	HOSPITALIZATION IN ORDER TO BE PERFORMED NECESSARY BIOPSY.
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，プラセボ群にランダム化され，投与 185 日目にウパダシチニブ 15 mg 群に移行した。関連する病歴は，関節リウマチ（19[redacted] 年～）及び左下腿の皮膚異常（20[redacted] 年～）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。被験者は基底細胞癌を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 48 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は左下腿に基底細胞癌を発現し，入院した。被験者はスクリーニング時に左下腿の皮膚異常を有していた。投与 48 日目，左下腿の皮膚異常に対して皮膚生検が行われ，基底細胞癌と診断された。その後，根治的切除術が行われ，被験者は腫瘍科を紹介された。浸潤範囲は全て切除され，基底細胞癌の残存はないと判断された。また，腫瘍科は施行された処置で基底細胞癌は消失したと判断し，更なる治療は必要ないと診断した。本事象のために投与された治療薬は報告されなかった。被験者に皮膚癌の家族歴はなく，本事象に対するその他の既知のリスク因子はなかった。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX であった。本事象のため治験薬の皮下投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 43 日目），投与 71 日目に投与が再開された。また，本事象のため治験薬の経口投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 57 日目），投与 70 日目に投与が再開された。投与 50 日目，被験者は

退院した。投与 66 日目，基底細胞癌は消失したと判断された。本事象の消失以降，被験者に悪性腫瘍の徴候はなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は，基底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，スクリーニング時に左下腿の皮膚異常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
錯乱状態	X	X		
感染性大腸炎	X	X		X
神経毒性	X	X		
痙攣発作	X	X		
各種物質毒性	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]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CERVICAL LEEP (CARCINOMA IN SITU)	[redacted]20[redacted]
DRY EYE	[redacted]20[redacted]
GASTROINTESTINAL: APPENDICECTOMY	[redacted]19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P45Y 1.6 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 PERIOD 1 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 179	179

Other Medications - Medications 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
AMLODIPINE	10 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
HYDROCHLOROTHIAZIDE	25 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LOSARTAN	50 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
ALENDRONIC ACID	70 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALCIUM	500 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	400 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CELECOXIB	200 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
TRAMADOL	10 OTHER	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
ARTIFICIAL TEARS	2 OTHER	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	500 G	PRN	-65	ONGOING
OMEPRAZOLE	40 MG	QD	180	181
DEXTROSE AND SODIUM CHLORIDE INJECTION	80 OTHER	QD	180	183
CEFTRIAXONE	2 G	QD	180	186
METRONIDAZOLE	500 MG	TID	180	186
DALTEPARIN	5000 IU	QD	180	187
HYDROCORTISONE	50 MG	TID	180	187
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	182	187
MORPHINE	20 MG	QD	183	185
MORPHINE	20 MG	QD	183	185
DIAZEPAM	10 MG	OTHER	186	187
NEUROBION	10000 OTHER	OTHER	186	187
PHENYTOIN	750 MG	TID	186	187
PHENYTOIN	750 MG	OTHER	186	187
THIAMINE	300 MG	OTHER	186	187

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

Event Description	INFECTIOUS PANCOLITIS

Preferred term	感染性大腸炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 180 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	186 (7 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
Duration of AE	7 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	STILL UNKNOW
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	OPIOID NEUROTOXICITY SYNDROME WITH CONFUSION AND CONVULSIONS
Preferred term	錯乱状態; 神経毒性; 痙攣発作; 各種物質毒性
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 186 (7 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	203 (24 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
Duration of AE	18 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

* 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～）及び高血圧であった。メトトレキサート（以下「MTX」）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は感染性大腸炎，錯乱状態，神経毒性，痙攣発作及び各種物質毒性を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 180 日目（最終投与後 1 日目），被験者は下痢及び嘔吐を伴う急性腹症の症状があり，感染性汎大腸炎を発現し，入院した。腹部コンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査で結腸の浮腫を伴う大腸炎の徴候が認められた。治療薬としてモルヒネ，セフトリアキソン，メトロニダゾール，ヒドロコルチゾン，クリンダマイシン並びに dextrose 及び塩化ナトリウム注射剤が投与された。投与 186 日目（最終投与後 7 日目），被験者は投与 183～185 日目に汎大腸炎の症状に対して投与されたモルヒネにより，錯乱状態，痙攣及び各種物質毒性を伴うオピオイド神経毒性症候群を発現した。被験者は神経科の集中治療室に移された。脳 CT 検査及び腰椎穿刺の所見は正常であった。脳核磁気共鳴画像法検査で病理学的に重要な脳の構造変化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 neurobion，ジアゼパム，チアミン及びフェニトインが投与された。関連する併用薬は，モルヒネ，MTX，prednisone 及びトラマドールであった。錯乱状態，感染性大腸炎，神経毒性，痙攣発作及び各種物質毒性のため治験薬の皮下投与及び経口投与は中止された（皮下投与の最終投与日は投与 155 日目，経口投与の最終投与日は投与 179 日目）。投与 186 日目（最終投与後 7 日目），感染性大腸炎は消失したと判断された。投与 203 日目（最終投与後 24 日目），被験者は退院し，錯乱状態，神経毒性，痙攣発作及び各種物質毒性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，感染性大腸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，錯乱状態，神経毒性，痙攣発作及び各種物質毒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，錯乱状態，神経毒性，痙攣発作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，他の病因として，被験者がモルヒネを使用中であったリスク因子を挙げた。また，ヤヌスキナーゼ阻害とオピオイド神経毒性症候群との関連を説明できる妥当な機序は存在しない。

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 (Baseline)	1.70	8.27
Day 155	1.97	4.04
Day 212	2.00	5.32

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]	Adalimumab 40 mg EOW	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ASTHMA	[redacted]20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: HYPERLIPIDEMIA	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DREPESSION	[redacted]20[redacted]
MENOPAUSIA	20[redacted]
GENITOURINARY: CAESAREAN SECTION	[redacted]19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: HIP PROSTHESIS	[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)
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 127	127

Other Medications - Medications 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
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
CALCIUM	500 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
CELECOXIB	200 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	400 IU	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	500 MG	PRN	Y: 19[redacted]	ONGOING
TRAMADOL	10 OTHER	PRN	Y: 19[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
HYDROCHLOROTHIAZIDE	25 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LOSARTAN	50 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SALBUTAMOL	2 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ATORVASTATIN	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	17.5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
LORATADINE	10 MG	QD	-351	ONGOING
CLONAZEPAM	2 MG	QD	-47	ONGOING
SERTRALINE	50 MG	QD	-47	ONGOING
HYDROCORTISONE	100 MG	OTHER	132	132
KETOROLAC	30 MG	OTHER	132	132
PARACETAMOL	1 G	OTHER	132	132
SODIUM CHLORIDE	500 OTHER	OTHER	132	132

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

Event Description	SELF-LIMITED FEBRILE STATE
Preferred term	発熱
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 132 (5 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	155 (28 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
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	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，アダリムマブ 40 mg 群にランダム化された。病歴は，関節リウマチ（19[redacted] 年～）であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（19[redacted] 年～）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は発熱を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 132 日目（最終投与後 5 日目），被験者は自然治癒性の発熱状態を発現し，感染症の疑いのため翌日に入院した。入院時のバイタルサインは，体温 38.9°C，心拍数 125 拍/分，血圧 135/61 mmHg，酸素飽和度 99%であった。関連する臨床検査値を下表に示す。腰椎穿刺及び尿の培養検査は陰性であった。治療薬として，生理食塩水，ketorolac，paracetamol 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治療薬は，MTX 及び prednisone であった。本事象のため治験薬の皮下投与は中止された（最終投与日は投与 127 日目）。また，本事象のため治験薬の経口投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 127 日目），投与 149 日目に投与が再開された。その後，投与 154 日目に中止された。投与 155 日目（最終投与後 28 日目），被験者は身体評価が正常になった後に退院し，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，発熱は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Creatinine Reference Range: Not Provided	White Blood Cells Reference Range: Not Provided	Neutrophils Reference Range: Not Provided	Lymphocytes Reference Range: Not Provided
Day 133	0.83 mg/dL	11.8 x 10^3/uL	74.6%	15.9%

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Platelets Reference Range: Not Provided	Erythrocyte Sedimentation Rate Reference Range: Not Provided
Day 133	302 × 10^3/uL	46 mm/h

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 15 mg QD	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
CHOLELITHIASIS	20[redacted]
DEPRESSION: IN TREATMENT	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
INTERVENOUS VENOUS VARICES IN BOTH EXTREMITIES	19[redacted]
MENOPAUSE	20[redacted]
GENITOURINARY: CESAREA	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P31Y 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 PERIOD 1 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 188	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
BCG VACCINE			Y: 19[redacted]	ONGOING

PARACETAMOL	500 MG	QD	Y: 20[redacted]	169
CELECOXIB	200 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
DULOXETINE	60 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALCIUM	325 MG	QD	-16	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	400 IU	QD	-16	ONGOING

EVENT #1 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	WORSENING OF CHOLELITHIASIS
Preferred term	胆石症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 167
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	168
Duration of AE	2 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	NONE
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 ピリオドにウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。BMI は 30.0（肥満と判断された），非飲酒者であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），胆石症であった。メトトレキサート（以下「MTX」）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は胆石症の増悪を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 167 日目，被験者は腹痛を伴う胆石症の増悪を発現し，入院した。その後，胆石症の病歴を理由に胆嚢切除が行われた。治療薬として paracetamol が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及び prednisone であった。本事象のため治験薬の皮下投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 156 日目），投与 188 日目に投与が再開された。また，本事象の

ため治験薬の経口投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 162 日目），投与 170 日目に投与が再開された。投与 167 日目，本事象は消失したと判断され，被験者は翌日に退院した。

治験責任医師及び治験依頼者は，胆石症の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
自然流産	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 mg QD	2[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
GENITOURINARY: CESAREAN	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: MAMOPLASTY	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 PERIOD 1 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 126	126

Other Medications - Medications 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
CALCITRIOL	0.25 MG	QD	-355	ONGOING
ESOMEPRAZOLE	20 MG	QD	-355	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	-355	ONGOING

METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-355	ONGOING
PREDNISOLONE	5 MG	QD	-355	ONGOING
INTRAVAGINAL CONTRACEPTIVES	NA OTHER	OTHER	-171	ONGOING

EVENT #1 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	SPONTANEOUS ABORTION, WITHOUT COMPLICATIONS
Preferred term	自然流産
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 142 (16 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
Age at AE Onset	2[redacted]
AE Stopped Rx Day	143 (17 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
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	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，2[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 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 20.5（標準体重と判断された），非喫煙者であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），帝王切開（20[redacted] 年）であった。メトトレキサート（以下「MTX」）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は自然流産を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 142 日目（最終投与後 16 日目），被験者は自然流産を発現した。スクリーニング時の血清妊娠検査は陰性であり，被験者は治験に組入れられた。しかし，被験者は組入れ前から経膣避妊薬を中止しており（20[redacted] 年 [redacted] 月，日付不明），治験中の避妊方法はコンドームの使用のみであった。最終月経日は投与 119 日目であった。投与 127 日目，18 週時の来院日に治験実施医療機関は，妊娠を把握した。投与 127 日目，中央検査機関による血清妊娠検査は陽性であった。妊娠のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 126 日目）。投与 142 日目，被験者は前日に始まった自然発症の膣出血のため救急治療室を受診し，自然流産と診断された。被験者に合併症はなく，医学的介入は行われなかった。同日の血清妊娠検査は陰性であった。経膣

超音波検査でも妊娠の徴候は認められなかった。本事象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，MTX，プレドニゾロン及びコンドームの殺精子剤であった。妊娠のため治験薬の皮下投与及び経口投与は中止された（皮下投与の最終投与日は投与 113 日目，経口投与の最終投与日は投与 126 日目）。投与 143 日目（最終投与後 17 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，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，自然流産は一般女性ではよくあることであり，染色体異常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
虫垂炎	X			X
卵管膿瘍	X			X
腹膜炎	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
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CARDIOMEGALY	[redacted]20[redacted]
POSTMENOPAUSE	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: TUBECTOMY	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: CAESAREAN SECTION	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: CAESAREAN SECTION	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: CAESAREAN SECTION	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, P21Y 1 PACK)	
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 PERIOD 1 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 183	183

Other Medications - Medications 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]	15
PREDNISOLONE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	15
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	10
PARACETAMOL	1 G	QD	Y: 20[redacted]	15
ISONIAZID	300 MG	QD	-18	15
PYRIDOXINE	50 MG	QD	-18	15

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

Event Description	PERI APPENDICITIS
Preferred term	虫垂炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 15
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	18
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	UNKNOWN
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2 : EVENT OF INTEREST, SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	RIGHT OVARIAN TUBE ABSCESS
Preferred term	卵管膿瘍
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 15
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	18
Duration of AE	4 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by	NO REASONABLE POSSIBILITY

Investigator	
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	UNKNOWN
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #3 : EVENT OF INTEREST, SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	PERITONITIS
Preferred term	腹膜炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 15
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	24
Duration of AE	10 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 ピリオドにウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。閉経後であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），卵管切除，帝王切開であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は腹膜炎，卵管膿瘍及び虫垂炎を発現した。

Clinical Course of Events 1, 2, and 3:

投与 15 日目，被験者は強い上腹部痛及び急性腹症を伴う腹膜炎，右卵巣管膿瘍及び虫垂炎を発現し，翌日に入院した。投与 16 日目，卵管摘除，腹腔鏡検査及び虫垂切除が行われた。投与 20 日目，残存している腹膜炎のため 2 度目の腹腔鏡検査が行われた。治療薬としてドキシサイクリン及びメトロニダ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，プレドニゾロン及び MTX であった。虫垂炎，卵管膿瘍及び腹膜炎のため治験薬の皮下投与が中断されることはなかったが，経口投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 16 日目），投与 38 日目に

投与が再開された。投与 18 日目，右卵巣管膿瘍及び虫垂炎は消失したと判断された。投与 24 日目，腹膜炎は消失したと判断され，被験者は退院した。

治験責任医師及び治験依頼者は，腹膜炎及び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，卵管膿瘍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，卵管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，卵管膿瘍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 (Baseline)	1.48	8.20
Day 15	1.93	8.55
Day 30	1.66	4.77

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
アレルギー性浮腫		X		
膣出血	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 mg QD to Adalimumab 40 mg EOW	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
CHOLECYSTITIS: CHOLECYSTECTOMY	20[redacted]
OBESITY: OBESITY	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
RED EYE	[redacted]20[redacted]
SAFENECTOMY BILATERAL	19[redacted]
SAFENECTOMY BILATERAL	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: POMEROY	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, P17Y 0.2 PACK)	
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 PERIOD 1 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 101	101
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT SWITCHING	SC	[redacted]20[redacted] / 101	[redacted]20[redacted] / 101	1

Other Medications - Medications 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: 19[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
CALCIUM CARBONATE	600 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	200 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
HYALURONIC ACID	1 OTHER	TID	-123	ONGOING
VITAMINS	1 OTHER	TID	-123	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	-117	ONGOING
RANITIDINE	300 MG	QD	101	ONGOING
LORATADINE	10 MG	BID	113	ONGOING

EVENT #1 : AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	ALLERGY EDEMA ON FACE
Preferred term	アレルギー性浮腫
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 113 (12 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
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	VAGINAL HEMORRHAGE
Preferred term	膣出血
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 131 (30 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
Age at AE Onset	5[redacted]

AE Stopped Rx Day	133 (32 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
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	OTHER
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，投与 101 日目にアダリムマブ 40 mg 群に移行した。BMI は 32.1（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（19[redacted] 年～），両側伏在静脈切除術，卵管結紮であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者はアレルギー性浮腫及び膣出血を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 113 日目（最終投与後 12 日目），被験者は顔面のアレルギー性浮腫を発現した。治療薬としてロラタジンが投与された。アレルギー性浮腫のため治験薬の皮下投与及び経口投与は中止された（皮下投与の最終投与日は投与 101 日目，経口投与の最終投与日は投与 125 日目）。最終診察時点で，アレルギー性浮腫は未消失と判断された。

治験責任医師は，アレルギー性浮腫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 131 日目（最終投与後 30 日目），被験者は膣出血を発現し，入院した。膣出血のために投与された治療薬は報告されなかった。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及び prednisone であった。膣出血の発現前に治験薬の皮下投与及び経口投与は中止されていた（皮下投与の最終投与日は投与 101 日目，経口投与の最終投与日は投与 125 日目）。投与 133 日目（最終投与後 32 日目），被験者は退院し，膣出血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，膣出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，他の病因として，膣出血は更年期に近い女性にはよくあることを挙げた。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
蜂巣炎	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Adalimumab 40 mg EOW	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
GASTROINTESTINAL BLEED: GASTRITIS	[redacted]19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
POMEROY	19[redacted]
RAFIA TENDON BILATERAL PATELAR	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (BEFORE)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, P30Y 0.1 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)
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 187	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
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	Y: 19[redacted]	58
CALCIUM	600 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING

ERGOCALCIFEROL	200 ML	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	500 MG	TID	Y: 19[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	17.5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	58
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CIPROFLOXACIN	500 MG	BID	56	58
CLINDAMYCIN	600 MG	TID	58	62
OXACILLIN	1 G	QID	58	62

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

Event Description	CELLULITIS PART AXILA LEFT
Preferred term	蜂巣炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 58
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	63
Duration of AE	6 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, PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY, 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 ピリオドにアダリムマブ 40 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。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～），副腎皮質ステロイド（19[redacted] 年～）及び抗生物質を使用中であった。被験者は蜂巣炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 58 日目，被験者は疼痛及びせつを伴う蜂巣炎を発現し，入院した。被験者は先行して左腋窩のせつ（消失）を発現しており，治療薬としてシプロフロキサシンを投与していた。本事象の治療薬としてオキサシリン，トリメトプリム，スルファジアジン及びクリンダマイシンが

投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及び prednisone であった。本事象のため治験薬の皮下投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 41 日目），投与 69 日目に投与が再開された。また，本事象のため治験薬の経口投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 56 日目），投与 69 日目に投与が再開された。投与 63 日目，蜂巣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，蜂巣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
麻酔による気道合併症	X			
気管支痙攣	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 mg QD to Adalimumab 40 mg EOW	5[redacted]	FEMALE	WHITE

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
MILD ALT ELEVATION	20[redacted]
POST-MENOPAUSAL	20[redacted]
GASTROINTESTINAL: CHOLECYSTECTOMY	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT CARPAL TUNNEL SYNDROME SURGERY	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT CARPAL TUNNEL SYNDROME 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 PERIOD 1 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 180	180
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT SWITCHING	SC	[redacted]20[redacted] / 99	[redacted]20[redacted] / 180	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
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	OTHER	-176	ONGOING
IBUPROFEN	800 MG	QD	-176	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-176	ONGOING
AMINOPHYLLINE	250 MG	OTHER	71	71
IPRATROPIUM	2 ML	OTHER	71	71
METHYLPREDNISOLONE	80 MG	OTHER	71	71
SALBUTAMOL	2 ML	OTHER	71	71
SODIUM CHLORIDE	1 ML	OTHER	71	71

EVENT #1 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	BRONCHOSPASM IN ANESTHESIA
Preferred term	麻酔による気道合併症; 気管支痙攣
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 71
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	71
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	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，投与 99 日目にアダリムマブ 40 mg 群に移行した。BMI は 36.5（肥満と判断された），非喫煙者及び非飲酒者であった。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（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は麻酔による気道合併症及び気管支痙攣を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 71 日目，被験者は麻酔時に気管支痙攣を発現した。被験者は子宮内膜肥大を背景とした閉経後膣出血に対する治療として掻爬術を受けており，微細針吸引生検で診断された。掻爬術は短時間作用性の静脈麻酔下で実施されたが，気管支痙攣の発現により処置を終了した。治療薬（吸入療法）としてサルブタモール，イプラトロピウム，塩化ナトリウム，アミノフィリン及びメチルプレドニゾロンが投与された。症状は消失し，時々咳嗽を認めるのみであった。胸部 X 線検査は正常であった。血中酸素飽和度は 95%～98%（基準範囲は未報告）で，血行動態は安定しており，臨床検査の所見では炎症を示すパラメータは認められなかった。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX であった。治験薬の皮下投与は隔週であり，麻酔による気道合併症及び気管支痙攣はその間に発現したため投与が中断されることはなかった。麻酔による気道合併症及び気管支痙攣のため治験薬の経口投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 71 日目），投与 81 日目に投与が再開された。投与 71 日目，麻酔による気道合併症及び気管支痙攣は消失したと判断され，被験者は翌日に退院した。

治験責任医師は，麻酔による気道合併症及び気管支痙攣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，麻酔による気道合併症及び気管支痙攣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，麻酔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
月経過多	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Adalimumab 40 mg EOW to ABT-494 15 mg QD	4[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
OSTEOARTHRITIS: LESION OF THE LEFT KNEE MENISCUS	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ALLERGY TO NEOMYCINE	19[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: CATARACT OF BOTH EYES	19[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: HYPEROPIA	19[redacted]
GENITOURINARY: MYOM	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)
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 183	183

Other Medications - Medications 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
IBUPROFEN	400 MG	PRN	-237	ONGOING
COLECALCIFEROL	15 OTHER	EVERY WEEK	-177	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	-170	ONGOING
FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	-98	ONGOING
METHOTREXATE	25 MG	EVERY WEEK	-93	ONGOING
CALTRATE PLUS	1 OTHER	BID	-91	ONGOING
PREDNISONE	10 MG	QD	-34	ONGOING

EVENT #1 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	HYPERMENORHEA
Preferred term	月経過多
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 138
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	139
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	MENOPAUSE
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，アダリムマブ 40 mg 群にランダム化され，投与 183 日目にウパダシチニブ 15 mg 群に移行した。BMI は 24.7（標準体重と判断された）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），筋腫の手術（20[redacted] 年），左膝半月板の病変であった。メトトレキサート（以下「MTX」）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は月経過多及び変形性関節症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 138 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は月経過多を発現し，入院した。投与 139 日目，被験者は試験掻爬術を受け，術後は月経過多に関連した症状は認められなかった。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及び prednisone であった。月経過多のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 139 日目，被験者は退院し，月経過多は消失したと判断された。

治験責任医師は，月経過多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，月経過多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，既存の筋腫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 317 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は変形性膝関節症を発現し，同日に入院した。被験者は左膝関節鏡視下シェービング術を受けた。治療薬として nadroparin，metamizole，オーグメンチン配合錠及びシプロ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，MTX 及び prednisone であった。投与 316 日目，被験者は同意撤回し，治験は中止された。変形性膝関節症のため治験薬の皮下投与及び経口投与は中止された（皮下投与の最終投与日は投与 309 日目，経口投与の最終投与日は投与 320 日目）。投与 319 日目，被験者は退院した。最終診察時点で，変形性膝関節症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，関節リウマチを背景とした膝関節炎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 15 mg QD to Adalimumab 40 mg EOW	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DEPRESSION: ANXIETY	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ARTHROPATHY	[redacted]20[redacted]
CARPEL TUNER SYNDROMA	[redacted]20[redacted]
CERVICOBRACHIALGY	[redacted]20[redacted]
CHRONIC CREPITANT SYNOVITIS OF HAND AND WRIST	[redacted]20[redacted]
FLATFOOT	[redacted]20[redacted]
GONARTHROSIS	[redacted]20[redacted]
HERNIA DISCI	20[redacted]
HERNIA UMBILICALIS	[redacted]20[redacted]
HYPERURICAEMIA	[redacted]20[redacted]
INTERVERTEBRAL DISC DISORDER	[redacted]20[redacted]
NEPROLITHIASIS	[redacted]20[redacted]
POLDYDISCOPATHIA CERVICALIS	[redacted]20[redacted]
POLYARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
SHOULDER BURSITIS	[redacted]20[redacted]
SPONDYLOSIS	[redacted]20[redacted]
TONSILLITIS	19[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: TONSILLECTOMY	19[redacted]
WHOLE BODY: ANKLE DISLOCATION (RIGHT SIDE)	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P42Y 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 PERIOD 1 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 185	185

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

Other Medications - Medications taken within 30 da	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
BCG VACCINE			Y: 19[redacted]	ONGOING
CALCIUM	200 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
AMTAS PRP	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
NEBIVOLOL	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	17.5 MG	EVERY WEEK	-248	48
ALLOPURINOL	100 MG	QD	-248	ONGOING
FOLIC ACID	3 MG	OTHER	-248	ONGOING
MELOXICAM	15 MG	QD	-248	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	QD	-248	ONGOING
AMBROXOL	30 MG	BID	22	66
DOXYCYCLINE	100 MG	QD	30	39
CLONAZEPAM	MG		47	50
PANTOPRAZOLE			47	50
SALBUTAMOL	UG		47	50
SMECTA			47	50
THEOPHYLLINE	MG		47	50
TRAMADOL	MG		47	50
CIPROFLOXACIN	500 MG	BID	47	52

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

Event Description	GASTROENTERITIS
Preferred term	胃腸炎

AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 47
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	50
Duration of AE	4 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	CAUSE OF 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，投与 185 日目にアダリムマブ 40 mg 群に移行した。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（以下「MTX」），副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中及び最近まで抗生物質を使用していた。被験者は胃腸炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 47 日目，被験者は下痢，脱力及び浮動性めまいを訴え，同日に入院した。被験者は先行して感冒（消失）を発現しており，治療薬としてアンブロキソール及びドキシサイクリンを投与していた。本事象の治療薬としてシプロフロキサシン，パントプラゾール，SMECTA 及びクロナゼパムが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及びメチルプレドニゾロンであった。関連する臨床検査値を下表に示す。治験薬の皮下投与は投与 43 日目に行われ，次回の投与は投与 66 日目であった。本事象のため治験薬の経口投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 48 日目），投与 56 日目に投与が再開された。投与 50 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「関連なし」と判断した。治験依頼者は，胃腸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
Day 1 (Baseline)	1.13	16.04
Day 47	1.22	10.1
Day 66	1.75	9.33

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
子宮内膜増殖症	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
DEPRESSION: TREATED AND CONTROLLED.	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: TREATED AND CONTROLLED.NON STEROID GASTROPATHY.	20[redacted]
PNEUMONIA: PLEUROPLAUMONIA RECOVERED IN TWO WEEKS WITH ANTIBIOTIC THERAPY.	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
MUSCULOSKELETAL: BOTH MCP II-V ENDOPHROTESIS	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: BOTH MTP II-V OSTEOTOMIA	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RHEUMATOID NODL EXSTIRPATIO	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P38Y 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 PERIOD 1 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 183	183

Other Medications - Medications 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
FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
ALPRAZOLAM	0.5 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
PANTOPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
VENLAFAXINE	50 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
NAPROXEN	275 MG	BID	-241	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	QD	-120	ONGOING

EVENT #1 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	HYPERPLASIA GLANDULARIS ENDOMETRII
Preferred term	子宮内膜増殖症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 72
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	73
Duration of AE	2 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	MENOPAUSA
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。メトトレキサート（以下「MTX」）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は子宮内膜増殖症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 72 日目，被験者は子宮内膜増殖症を発現し，同日に入院した。経血量異常過多に対する治療として掻爬術が行われた。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及びメチルプレドニゾロンであった。治験薬の皮下投与は投与 71 日目に行われ，次回の投与は投与 85 日目であった。本事象のため治験薬の経口投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 73 日目），掻爬術を行った後，同日に投与が再開された。投与 73 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，子宮内膜増殖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，子宮内膜増殖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，特発性不正子宮出血を挙げた。

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]	ABT-494 15 mg QD to Adalimumab 40 mg EOW	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ASTHMA: BRONCHIAL ASTHMA	20[redacted]
COGNITIVE OR PSYCHIATRIC DISORDER: FIBROMYALGIA SYNDROME	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ANGIOEDEMA URTICARIA SYNDROME	20[redacted]
FRONTAL MENINGIOME	20[redacted]
FUNCTIONAL DYSPHONIA	20[redacted]
LYME DISEASE	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: SURGERY OF ANGIOMA CEREBELLAR UVULA	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 PERIOD 1 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 183	183

Other Medications - Medications 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
ESOMEPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVOTHYROXINE	75 UG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
TELMISARTAN	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DULOXETINE	60 MG	QD	-309	ONGOING
CLONAZEPAM	8 GTT	OTHER	-126	ONGOING
ETORICOXIB	90 MG	OTHER	-126	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	-120	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-120	ONGOING
ACICLOVIR	10 MG	BID	52	56

EVENT #1 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	BRONCHIAL ASTHMA
Preferred term	喘息
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 71
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	78
Duration of AE	8 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，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，投与 183 日目にアダリムマブ 40 mg 群に移行した。非喫煙者であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），気管支喘息及び高血圧であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は喘息を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 71 日目，被験者は感染性気管支喘息の炎症を発現し，呼吸困難，喘鳴を伴う胸部絞扼感のため入院した。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。治療薬として breo ellipta が投与された。併用薬は MTX であった。投与 78 日目，被験者は退院し，喘息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，喘息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 - 4.58 GI/L	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 GI/L
Day 1 (Baseline)	2.11	6.41
Day 29	1.78	5.27
Day 57	1.71	6.66
Day 85	1.39	6.48

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]	Adalimumab 40 mg EOW	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
EYE DISEASE/DISORDER: HYPERTONIC ANGIOPATHY	20[redacted]
HYPERTENSION: CARDIOPATHIC HYPERTENSION	20[redacted]
HYPERTENSION: HYPERTENSION	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: OSTEOARTHRITIS OF BOTH KNEE	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHRONIC GASTRITIS	20[redacted]
CHRONIC OESOPHAGITIS	20[redacted]
NODAL THYROID GLAND	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)
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 104	104

Other Medications - Medications 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
FOSINOPRIL	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	107
FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	111
MELOXICAM	15 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	-252	111
OMEPRAZOLE	20 MG	BID	46	86
RANITIDINE	150 MG	QD	46	86

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

Event Description	EMBOLIA PULMONAL ARTERY
Preferred term	肺塞栓症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 85
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	122 (18 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
Duration of AE	38 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，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにアダリムマブ 40 mg 群にランダム化された。BMI は 32.0（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～），両眼の血管障害を伴う高血圧症（20[redacted] 年～），心臓障害を伴う高血圧症（20[redacted] 年～），慢性胃炎及び慢性食道炎であった。メトトレキサート（以下「MTX」）

（20■ 年～）及び副腎皮質ステロイド（20■ 年～）を使用中であった。被験者は肺塞栓症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 85 日目，被験者は肺塞栓症を発現し，呼吸困難を訴えた。また，高血圧増悪を併発した。被験者には，過去数ヵ月にわたり視力低下が認められた。胸部 X 線検査及び心電図検査に重要な所見は認められなかった。投与 111 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右肺及び左肺上葉に影響を及ぼす両側性肺塞栓症が認められた。下肢超音波検査では深部静脈血栓症の兆候は認められなかったが，右下肢の小伏在静脈及び表在末梢静脈に血栓（表在末梢静脈は複数の小さな血栓）が認められた。眼科医の診察を受け，両眼の高血圧性血管障害と診断された。D ダイマー検査は行われなかった。治療薬としてワルファリン及び nadroparin が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及びメチルプレドニゾロンであった。本事象のため治験薬の皮下投与及び経口投与は中止された（皮下投与及び経口投与の最終投与日はいずれも投与 104 日目）。投与 122 日目（最終投与後 18 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，肺塞栓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
関節炎	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo	5[redacted]	MALE	ASIAN

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHRONIC KIDNEY DISEASE	[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)
PLACEBO INITIAL TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 184	184

Other Medications - Medications 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	10 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	182
CALCITRIOL	0.25 OTHER	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISOLONE	10 MG	QD	-51	210

KETOPROFEN	1 OTHER	PRN	-51	ONGOING
CALCIUM CARBONATE	500 MG	QD	-23	ONGOING
TRAMADOL	50 MG	PRN	-23	ONGOING

EVENT #1 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	FLARE OF ARTHRITIS
Preferred term	関節炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 173
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	183
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	HOSPITALISED FOR GENERALISED JOINT PAIN AND POOR APPETITE.NO FEVER OR DYSURIA
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，プラセボ群にランダム化され，投与 184 日目にウパダシチニブ 15 mg 群に移行した。BMI は 26.4（過体重と判断された）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），慢性腎臓病，並びに既存の関節痛及び腫脹の増悪であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は関節炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 173 日目，被験者は全身の関節痛，食欲不振，並びに両足首の関節痛，圧痛及び腫脹を発現し，同日に入院した。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬としてトラマドール及びベタメタゾンが投与された。併用薬は MTX，葉酸，炭酸カルシウム，トラマドール，プレドニゾロン，カルシトリオール及びケトプロフェンであった。治験薬の皮下投与は本事象発現前の投与 172 日目に行われ，次回の投与は投与 183 日目であった。そのため，本事象のため治験薬の皮下投与は中断されることはなかった。本事象のため治験薬の経口投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 174 日目），投与 177 日目に投与が再開された。投与 179 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，中央検査機関による尿検査の結果（白血球数の増加，好中球数の増加，潜血及び細菌）に基づき慢性尿路感染が疑われることを挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Urea Reference Range: 2.8 - 7.2 mmol/L	Sodium Reference Range: 136 - 145 mmol/L	Potassium Reference Range: 3.5 - 5.1 mmol/L	Chloride Reference Range: 98 - 107 mmol/L
Day 175	3.2	140	4.4	100

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Creatinine Reference Range: 74 - 110 mmol/L	Protein Reference Range: 66 - 83 g/L	Globulin Reference Range: 25 - 44 g/L
Day 175	97	85	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
軟部組織感染	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Adalimumab 40 mg EOW to ABT-494 15 mg QD	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DIABETES MELLITUS: TYPE 2	
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
GASTROINTESTINAL: CHOLECYSTECTOMY	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P30Y 0.1 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)
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 154	154
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT SWITCHING	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99	[redacted]20[redacted] / 154	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
BCG VACCINE			Y: 19[redacted]	ONGOING
CALCITRIOL	0.5 UG	QD	-222	ONGOING

CELECOXIB	200 MG	QD	-222	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	QD	-222	ONGOING
METHOTREXATE	12.5 MG	EVERY WEEK	-222	ONGOING
OMEPRAZOLE	40 MG	QD	-222	ONGOING
METFORMIN	850 MG	BID	-11	ONGOING
CIPROFLOXACIN	500 MG	BID	32	47
INSULIN GLARGINE	35 IU	QD	32	ONGOING
PREGABALIN	150 MG	QD	32	ONGOING

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

Event Description	INFECTION IN WHITE TISSUES IN RIGHT LEG
Preferred term	軟部組織感染
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 32
Age at AE Onset	5[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	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	DIABETES MELLITUS TYPE 2 DESCONTROL
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，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，アダリムマブ 40 mg 群にランダム化され，投与 99 日目にウパダシチニブ 15 mg 群に移行した。関連する病歴は，糖尿病及び関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は軟部組織感染を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 32 日目，被験者は足指の変色及び右下肢に広がる疼痛を訴えた。被験者は本事象と併発して，投与 16 日目に高血糖を伴うコントロール不良の糖尿病を発現していた。関連する臨床検査値を下表に示す。右下肢の白色組織感染と診断された。治療薬としてモキシフロキサシン及び secnidazole が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX であった。本事象のため治験薬の皮下投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 16 日目），投与 47 日目に投与が

再開された。また，本事象のため治験薬の経口投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 35 日目），投与 47 日目に投与が再開された。追跡調査の診察では下肢の症状に改善が認められ，少数の痂皮を残すのみで排液はなかった。また，被験者に発熱はみられなかった。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，軟部組織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，軟部組織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: GI/L	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 GI/L	Glucose Reference Range: 3.9 - 5.6 mmol/L
Day 1 (Baseline)	1.83	14.54	10.9
Day 16	1.37	12.38	18.2
Day 47	1.40	12.45	4.9

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
変形性関節症	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo	3[redacted]	FEMALE	WHITE

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
PENICILLIN ALLERGY	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 INITIAL TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 183	183
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT SWITCHING	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99	[redacted]20[redacted] / 183	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
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
DICLOFENAC	100.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

DROSPIRENONE W/ETHINYLESTRADIOL	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	17.5 MG	EVERY WEEK	-180	187
PREDNISONE	5.0 MG	QD	-180	ONGOING
PREGABALIN	75.0 MG	QD	-180	ONGOING
AZITHROMYCIN	500.0 MG	QD	15	22
NARINE	1 OTHER	BID	15	22

EVENT #1 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	OSTEOARTHROSIS SECONDARY TO RHEUMATOID ARTHRITIS IN RIGHT HIP
Preferred term	変形性関節症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 28
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	201 (18 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
Duration of AE	174 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	OK
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，プラセボ群にランダム化され，投与 99 日目にウパダシチニブ 15 mg 群に移行した。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（以下「MTX」）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は変形性関節症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 28 日目，被験者は重度の右股関節の疼痛を訴え，整形外科医を受診した。関節リウマチに続発する変形性関節症と診断され，待機的人工股関節全置換術が予定された。被験者は，投与 198 日目の人工股関節全置換術のために投与 197 日目に入院した。手術は終了し，合併症は認められなかった。治療薬としてセファレキシン，トラマドール，ダビガトラン及び paracetamol が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及び prednisone であった。

本事象のため治験薬の皮下投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 183 日目），投与 211 日目に投与が再開された。また，本事象のため治験薬の経口投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 188 日目），投与 211 日目に投与が再開された。投与 201 日目，被験者は退院した。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，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。

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]	Placebo	4[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DIABETES MELLITUS	20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: CORRECTION OF RIGHT EYE PTERYGIUM	19[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
GASTRITIS	[redacted]20[redacted]
MUSCLE HYPOTROPHY AND SHORTENING OF THE LEFT PELVIC EXTREMITY BY POLIOMYELITIS	19[redacted]
T WAVE ABNORMALITY	[redacted]20[redacted]
TRANSFUSION	20[redacted]
GENITOURINARY: HYSTERECTOMY	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 INITIAL TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 184	184

Other Medications - Medications 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
CELECOXIB	200 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METFORMIN	850 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ENALAPRIL	10 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	10 MG	EVERY WEEK	-165	336
PREDNISONE	5 MG	QD	-165	336
FOLIC ACID	5 MG	OTHER	-165	ONGOING

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

Event Description	INFECTIOUS GASTROENTERITIS
Preferred term	胃腸炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 89
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	109
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	INFECTIOUS (POST-FOOD)
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，プラセボ群にランダム化され，投与 184 日目にウパダシチニブ 15 mg 群に移行した。BMI は 26.6（過体重と判断された），非飲酒者であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），胃炎，糖尿病であった。メトトレキサート（以下「MTX」）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は胃腸炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 89 日目，被験者は感染性胃腸炎（食中毒）を発現した。被験者は外出先で不衛生な食品を口にした。投与 97 日目，被験者は粘液及び血液が混入する下痢（8 日間継続），経口摂取不耐性，嘔吐（5 回），経口摂食時の心窩部痛があり，入院した。また，心窩部，側腹部及び左腸骨窩の触診で疼痛を訴えた。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として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。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及び prednisone であった。本事象のため治験薬の皮下投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 85 日目），投与 106 日目に投与が再開された。また，本事象のため治験薬の経口投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 96 日目），投与 106 日目に再開された。投与 99 日目，被験者は退院した。投与 109 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，胃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，他の病因として，食中毒を挙げた。

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
Day 1 (Baseline)	2.13	5.67
Day 85	1.61	4.33
Day 106	1.67	4.60

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
過敏症		X		
肺感染	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: ARTERIAL HYPERTENSION	20[redacted]
HYPERTHYROIDISM: HYPERTHYROIDISM	20[redacted]
PERIPHERAL VASCULAR DISEASE-VENOUS: THROMBOPHLEBITIS	
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
HIGH POTASSIUM LEVELS IN BLOOD	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (UNKNOWN)
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 PERIOD 1 TREATMENT PERIOD 1 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
BCG VACCINE			Y:	ONGOING

SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE	15 G	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
BISOPROLOL	2.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
THIAMAZOLE	2.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	2.5 MG	QD	-360	ONGOING
LANSOPRAZOLE	30 MG	QD	-329	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	-237	75
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-237	75
FONDAPARINUX	2.5 ML	QD	29	49
PIP/TAZO	250 MG	BID	75	82
PIP/TAZO	4.5 G	BID	75	83

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

Event Description	PULMONARY INFECTION
Preferred term	肺感染
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 75 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	86 (12 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
Duration of AE	12 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 #2 : AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	ANTIBIOTIC TAZOCIN PROBABLY CAUSED ALLERGIC REACTION
Preferred term	過敏症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 82 (8 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	83 (9 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
Duration of AE	2 DAYS
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	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，第 1 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。メトトレキサート（以下「MTX」）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は肺感染及び過敏症を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 75 日目（最終投与後 1 日目），被験者は呼吸困難及び発熱を伴う肺感染を発現し，入院した。胸部 X 線検査は正常であった。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬としてピペラシリン／タゾバクタム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，prednisone 及び MTX であった。投与 82 日目（最終投与後 8 日目），被験者はアレルギー反応を発現した。治験責任医師は，ピペラシリン／タゾバクタムによるものと判断した。肺感染及び過敏症のため治験薬の皮下投与及び経口投与は中止された（皮下投与の最終投与日は投与 71 日目，経口投与の最終投与日は投与 74 日目）。投与 83 日目（最終投与後 9 日目），過敏症は消失したと判断された。投与 86 日目（最終投与後 12 日目），被験者は退院し，肺感染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，過敏症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	C- Reactive Protein Reference Range: 0 - 0.5 mg/dL	Procalcitonin Reference Range: Negative
Day 1 (Baseline)	1.70	7.18	Not Reported	Not Reported
Day 57	2.26	6.53	Not Reported	Not Reported
Day 75	Not Reported	Not Reported	11	Negative

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
下痢	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	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
HYPERCHOLESTEROLEMIA	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: APPENDECTOMY	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: FEMUR FRACTURE	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: HISTERECTOMY	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 PERIOD 1 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 15	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
BCG VACCINE			Y: 19[redacted]	ONGOING

ENALAPRIL	10 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SULINDAC	200 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	16
FOLIC ACID	5 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
ISONIAZID	300 MG	QD	-19	ONGOING
ERTAPENEM	1 G	QD	24	26
SULFANILAMIDE	1 OTHER	QD	24	31
TIGECYCLINE	50 MG	BID	24	46
MEROPENEM	1 G	QD	26	26
MICONAZOLE	20 MG	OTHER	27	34
POSACONAZOLE	2 ML	BID	27	40
AMIKACIN	1 G	QD	30	34
PREDNISONE	50 MG	BID	30	40
TRAMADOL	50 MG	BID	30	ONGOING

EVENT #1 : AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	DIARRHEA
Preferred term	下痢
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 4
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	11
Duration of AE	8 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	YES
SAE Criteria	NONE

EVENT #2 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	DIARRHEA
Preferred term	下痢
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 22 (7 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)

Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	30 (15 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
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

EVENT #3 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	DIARRHEA
Preferred term	下痢
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 40 (25 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	46 (31 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
Duration of AE	7 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）の白人女性であり，関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），高血圧及び高コレステロール血症であった。メトトレキサート（以下「MTX」）の曝露歴があり，副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は下痢を発現した。

Clinical Course of Events 1, 2 and 3:

投与 4 日目，被験者は下痢（1 回目）を発現した。下痢（1 回目）のために投与された治療薬はなかった。下痢（1 回目）のため治験薬の皮下投与及び経口投与は中止された（皮下投与の最終投与日は投与 1 日目，経口投与の最終投与日は投与 15 日目）。投与 11 日目，下痢（1 回目）

は消失したと判断された。投与 22 日目（最終投与後 7 日目），被験者は下痢（2 回目）を発現した。下痢（2 回目）はメレナで始まり，最終的にゆるい茶色便になった。内視鏡検査で潰瘍が認められたが，活動性の出血は認められなかった。投与 24 日目，被験者は貧血，腹痛，下痢，脱水，粘膜潰瘍，及び鼠径部の皮膚潰瘍があり，入院した。治療薬として ertapenem，sulfanilamide，チゲサイクリン，メロペネム，ミコナゾール，posaconazole，アミカシン，prednisone 及びトラマドールが投与された。下痢（2 回目）のため MTX の投与は中止された。投与 30 日目（最終投与後 15 日目），被験者は退院し，下痢（2 回目）は消失したと判断された。被験者は 12 日間問題なく過ごした後，投与 40 日目（最終投与後 25 日目）に下痢（3 回目）を発現し，下痢増悪による脱水があり，3 日後に入院した。培養検査ではクロストリジウム・ディフィシレ毒素 A 及び B，research hot platinum amoebas (IAPC)，虫卵及び寄生虫はいずれも陰性であった。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬としてオメプラゾール，イトラコナゾール，hyoscine，nandrolone 及びその他の治療目的ではない補助製品が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，prednisone であった。投与 46 日目（最終投与後 31 日目），被験者は退院し，下痢（3 回目）は消失したと判断された。

治験責任医師は，下痢（1 回目）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，下痢（2 回目及び 3 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	Hemoglobin	White Blood Cells
Day 1 (Baseline)	10.5 Reference Range: 11.5 - 15.8 g/dL	3.89 Reference Range: 3.80 - 10.70 × 10^3/uL
Day 24	6.6 Reference Range: 12 - 15 g/dL	27.54 Reference Range: 4.5 - 11.5 K/UL
Day 43	8.0 Reference Range: 12 - 15 g/dL	8.83 Reference Range: 4.5 - 11.5 K/UL

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
胃潰瘍		X		
結核菌群検査陽性				X
ウイルス感染	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	20[redacted]
HYPERTHYROIDISM	20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
POSTMENOPAUSAL	20[redacted]
SPONDYLOARTHROSIS	[redacted]20[redacted]
VARICOSE VEINS OF LOWER LIMBS	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 PERIOD 1 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 85	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
BCG VACCINE			Y: 19[redacted]	ONGOING
PANTOPRAZOLE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	85
FOLIC ACID	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALCIUM CARBONATE	500 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	500 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OLFEN	150 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	22.5 MG	EVERY WEEK	-210	91
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	QD	-159	90
ESOMEPRAZOLE	40 MG	BID	86	ONGOING
DYNAMAG	1 OTHER	QD	91	ONGOING
PARACETAMOL	500 MG	PRN	91	ONGOING
THIAMINE	1 OTHER	BID	91	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	92	ONGOING

EVENT #1 : AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	GASTRIC ULCER
Preferred term	胃潰瘍
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 85
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	YES
SAE Criteria	NONE

EVENT #2 : EVENT OF INTEREST, SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	VIRAL INFECTION
Preferred term	ウイルス感染

AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 91 (6 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	95 (10 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
Duration of AE	5 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	ON[redacted]20[redacted] THE PATIENT WAS ADMITTED TO THE HOSPITAL DUE TO FEVER, HEADEACHE, NUSEASE, ABDOMINAL PAIN, DYSOSMIA, DYSGEUSIA, CHEST PAIN. DURING HOSPITALIZATION PERFORMED BLOOD TESTS AND DIAGNOSED
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #3 : EVENT OF INTEREST*

Event Description	QUANTIFTB TEST POSITIVE
Preferred term	結核菌群検査陽性
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 100 (15 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
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）の白人女性であり，第 1 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），非喫煙者及び非飲酒者であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），高血圧，甲状腺機能亢進症であった。メトトレキ

サート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は胃潰瘍，ウイルス感染及び結核菌群検査陽性を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 85 日目，被験者は胃潰瘍を発現した。胃内視鏡検査で胃潰瘍が認められた。治療薬としてエソメプラゾールが投与された。投与 91 日目（最終投与後 6 日目），被験者は発熱，頭痛，悪心，腹痛，胸痛及び味覚異常を伴うウイルス感染を発現し，入院した。関連する臨床検査値を下表に示す。胸部 X 線検査では臨床的に重要な所見は認められなかった。治療薬として dynamag，チアミン及び paracetamol が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX，olfen，エソメプラゾール及びメチルプレドニゾロンであった。胃潰瘍のため治験薬の皮下投与及び経口投与は中止された（いずれも最終投与日は投与 85 日目）。投与 95 日目（最終投与後 10 日目），被験者は退院し，ウイルス感染は消失したと判断された。最終診察時点で，胃潰瘍は未消失と判断された。

治験責任医師は，胃潰瘍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，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。治験依頼者は，ウイルス感染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 100 日目（最終投与後 15 日目），クォンティフェロン検査は陽性であった。組入れ時のクォンティフェロン検査は陰性であった。被験者に結核の徴候及び症状は認められなかった。被験者はクォンティフェロン検査陽性に関連する他の診断方法を受けることを拒否した。最終診察時点で，結核菌群検査陽性は未消失と判断された。

治験責任医師は，結核菌群検査陽性は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	C- Reactive Protein (Reference Range: 0 - 5.0 mg/L)	Hemoglobin (Reference Range: 12.3 - 15.3 g/dL)	White Blood Cells (Reference Range: 4 - 10 10^3/uL)	D-Dimer Reference Range: 0 - 0.5 ng/mL
Day 91	19.6	12.2	3.76	1.1
Day 92	16.3	Not Provided	Not Provided	Not Provided
Day 94	13.3	Not Provided	Not Provided	Not Provided

Treatment Day	Toxoplasmosis IGG Reference Range: 0 - 1.0 U/ML	Cytomegalovirus-IGG (Reference Range: 0 - 0.5 U/mL)
Day 94	312.9	500

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
特発性肺線維症	X			
左室不全	X		X	X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Adalimumab 40 mg EOW	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DIABETES MELLITUS	[redacted]20[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: ALLERGY ON PENICILLIN (HIVES)	19[redacted]
HYPERTENSION	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHRONIC BRONHITIS	19[redacted]
MENOPAUSA	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)
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 113	113

Other Medications - Medications 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
NIMESULIDE	100 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	176
NIMESULIDE	1000 MG	QD	Y: 20[redacted]	176
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	176
BISOPROLOL	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	176
GLIBOMET	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	176
LOSARTAN	50 MG	QD	Y: 20[redacted]	176
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-137	149
CIPROFLOXACIN	400 MG	BID	150	153
BROMHEXINE	16 MG	TID	150	162
OMEPRAZOLE	20 MG	BID	150	162
AMIKACIN	1.5 G	QD	153	162
LEVOFLOXACIN	500 MG	BID	153	162
PREDNISOLONE	150 MG	QD	156	157
CLEMASTINE	1 ML	QD	158	162
PREDNISOLONE	30 MG	QD	158	162

EVENT #1 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	FIBROSING ALVEOLITIS
Preferred term	特発性肺線維症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 150 (37 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	162 (49 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
Duration of AE	13 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	NO
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2 : EVENT OF INTEREST, SERIOUS ADVERSE EVENT, DEATH*

Event Description	LEFT VENTRICULAR FAILURE
Preferred term	左室不全
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 175 (62 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	176 (63 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
Duration of AE	2 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	NO
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）の白人女性であり，アダリムマブ 40 mg 群にランダム化された。BMI は 34.0（肥満と判断された），非喫煙者及び非飲酒者であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），高血圧，慢性気管支炎，糖尿病であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は特発性肺線維症及び左室不全を発現し，死亡した。

Clinical Course of Event 1:

投与 150 日目（最終投与後 37 日目），被験者は息切れを伴う線維化性胞隔炎を発現し，入院した。被験者は慢性気管支炎の増悪を併発していた。投与 155 日目，胸部コンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査で両肺に浸潤影及び間質性変化が認められた。治療薬としてシプロフロキサシン，アミカシン，レボフロキサシン，ブロムヘキシン，プレドニゾロン及びクレマスチンが投与された。投与 162 日目，追跡調査の胸部 CT 検査で両肺下葉の肺底部に線維性変化が認められた。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX であった。被験者の同意撤回により治験薬の皮下投与及び経口投与は中止された（皮下投与の最終投与日は投与 113 日目，経口投与の最終投与日は投与 119 日目）。投与 162 日目（最終投与後 49 日目），被験者は退院し，特発性肺線維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，特発性肺線維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，基礎疾患の関節リウマチ及び既存の慢性気管支炎（19[redacted]年～）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 175 日目（最終投与後 62 日目），被験者は左室不全を発現した。被験者は先行して気管支炎及び特発性肺線維症（いずれも消失）を発現していた。被験者は急性狭心症発作を発現し，救急車で搬送され，入院した。入院時には低血圧も発現していた。冠動脈造影検査が実施されたが，結果は入手できなかった。内科的治療は効果がなかった。左室不全のため投与された特定の治療薬の報告はなかった。投与 176 日目（最終投与後 63 日目），左室不全により被験者は死亡した。死亡診断書では，主な死因は冠動脈血栓症による左室不全であった。併用薬は MTX，ビソプロロール，nimesulide，葉酸，glibomet，シプロフロキサシン，アミカシン，レボフロキサシン，ブロムヘキシン，プレドニゾロン及びロサルタンであった。被験者の同意撤回により左室不全の発現前に治験薬の皮下投与及び経口投与は中止されていた（皮下投与の最終投与日は投与 113 日目，経口投与の最終投与日は投与 119 日目）。

治験責任医師及び治験依頼者は，左室不全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，既存の糖尿病及び高血圧に関連している可能性が高いこと，被験者の年齢及び肥満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
関節リウマチ	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo	3[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
EYE DISEASE/DISORDER: LEFT CATARACT	[redacted]20[redacted]
PANCREATITIS: REMISSION SINCE [redacted] 20[redacted]	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHRONIC CATARAL GASTRITIS	[redacted]20[redacted]
DUODENO-GASTRIC REFLUX	[redacted]20[redacted]
FOLLICULAR CYST LEFT OVARY	[redacted]20[redacted]
POLYPS OF THE GALLBLADDER, IDENTIFIED BY ULTRASOUND	[redacted]20[redacted]
RECURRENT HIVES	20[redacted]
SECONDARY AMENORRHEA	[redacted]20[redacted]
VITILIGO	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)
PLACEBO INITIAL TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 183	183
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT PERIOD 1	ORAL	[redacted]20[redacted] /	[redacted]20[redacted] /	86

TREATMENT SWITCHING	98	183

Other Medications - Medications 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
LEKOVIT CA	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-140	ONGOING
LAFAMME	1 OTHER	QD	-109	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	-78	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	8 MG	QD	-36	ONGOING
TRAMADOL	2.0 ML	QD	111	113
CEFOTAXIME	1 G	QD	111	119
RANITIDINE	150 MG	BID	111	128

EVENT #1 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	RHEUMATOID ARTHRITIS.
Preferred term	関節リウマチ
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 111
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	128
Duration of AE	18 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，3[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，プラセボ群にランダム化され，投与 98 日目にウパダシチニブ 15 mg 群に移行した。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），膵炎，

慢性カタル性胃炎及び十二指腸胃逆流であった。メトトレキサート（以下「MTX」）及び副腎皮質ステロイドを使用中であった。被験者は関節リウマチ増悪を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 111 日目，被験者は関節リウマチ増悪を発現した。被験者は慢性胃炎，胆嚢ポリープ及び無月経を併発していた。被験者は発熱，関節痛及び脱力があり，同日に入院した。本事象に行われた特定の治療介入は報告されなかったが，被験者の症状の原因が感染症である可能性は否定された。治療薬としてトラマドール及び baralgina が投与された。併用薬は MTX，メチルプレドニゾロン，葉酸，カルシウム及びオメプラゾールであった。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。入院中に発熱の症状は改善した。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。

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が再燃して悪化したことを挙げた。

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
頭蓋脳損傷	X	X	X	

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Adalimumab 40 mg EOW	3[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
EYE DISEASE/DISORDER: MYOPIA	19[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)
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 87	87

Other Medications - Medications 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
METHYLPREDNISOLONE	8 MG	QD	Y: 20[redacted]	87
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	85
FOLIC ACID	1 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	87

INTRAUTERINE CONTRACEPTIVE DEVICE	ONE OTHER	OTHER	-122	ONGOING

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

Event Description	CLOSED TRAUMATIC BRAIN INJURY.
Preferred term	頭蓋脳損傷
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 87
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	90 (3 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
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	TRAFFIC ACCIDENT
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，3[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにアダリムマブ 40 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，関節リウマチ（20[redacted] 年～），近視であった。メトトレキサート（以下「MTX」）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は頭蓋脳損傷を発現し，死亡した。

Clinical Course of Event 1:

投与 87 日目，被験者は交通事故で閉鎖性外傷性脳損傷を発現し，集中治療室に搬送された。入院と同日に開腹手術で腹部の修復，結腸壁の縫合及び腹膜腔の修復が行われた。翌日，被験者は気管挿管され，血行動態が安定した昏睡状態で，空路にて他院に転院された。神経学的障害の徴候として左不全片麻痺を伴う四肢の特発性無秩序運動，両手及び両下肢の反射減弱，左側のバビンスキー徴候陽性，後頭筋固縮，Hertwig-Magendie 症候及び両側のケルニッヒ徴候陽性が認められた。脳の核磁気共鳴画像法検査で左右脳半球及び脳幹のびまん性軸索損傷の徴候，並びに脳室及びくも膜下腔の狭窄が認められた。腰椎コンピュータ断層撮影検査で骨折が認められた。関連する臨床検査値を下表に示す（基準範囲及び単位は提供されなかった）。治療薬としてフロセミド，ピラセタム及び ketorolac が投与された。併用薬は MTX，メチルプレドニゾロン，葉酸であり，らせん型の子宮内避妊具を使用していた。投与 90 日目（最終投与後 3 日

目），被験者は急激な血圧低下及び心停止を発現した。心肺蘇生を 30 分間行ったが効果はなく，被験者は死亡した。治験薬の皮下投与及び経口投与の最終投与日は，いずれも投与 87 日目であった。剖検の報告書では，最終診断は自動車事故による重度の複合的損傷であり，閉鎖性頭蓋脳損傷，左右脳半球及び脳幹に多発性挫傷を伴うびまん性軸索損傷，大網の剥離を伴う鈍的腹部外傷，横行結腸及び S 状結腸の漿膜損傷を伴う結腸の挫傷，S 状結腸の腸間膜破裂を伴う血腫，左回腸領域の腹膜血腫，大網の破裂による腹膜腔出血，第 2，第 4 及び第 5 椎骨の横突起の閉鎖性骨折，右肺根への出血を伴う鈍的胸部外傷，多数の皮膚擦過傷，並びに上肢及び下肢，胸部，前腹壁及び腰部の挫傷であった。

治験責任医師及び治験依頼者は，頭蓋脳損傷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，交通事故に起因する外傷に関連している可能性が高いことを挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Hemoglobin G/L	White Blood Cell Count	Platelet Count	Bilirubin	Alanine Aminotransferase	Creatinine
Day 87	86	21.78	227	10.8	65	83.7

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
血中クレアチンホスホキナーゼ増加				X
細菌性気管支炎	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: IRON-DEFICIENCY ANEMIA	20[redacted]
DEGENERATIVE DISC DISEASE: DORSOPATHIES CERVICAL SPINE	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: HYPERCHOLESTEROLEMIA	[redacted]20[redacted]
KIDNEY DISORDER: DYSMETABOLIC NEPHROPATHY	20[redacted]
NEPHROLITHIASIS: RIGHT KIDNEY CALCULUS	20[redacted]
OSTEOPOROSIS: OSTEOPENIA	20[redacted]
PERIPHERAL VASCULAR DISEASE-VENOUS: VARICOSE VEINS OF THE LOWER EXTREMITIES	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ACUTE BRONCHITIS	[redacted]20[redacted]
CHRONIC GASTRITIS	20[redacted]
DIAPHYSIS FRACTURED METATARSAL 2	[redacted]20[redacted]
DIFFUSE CHANGES OF THE PANCREAS ON ULTRASOUND	[redacted]20[redacted]
DIFFUSE CHANGES ON LIVER ULTRASOUND	[redacted]20[redacted]
MENOPAUSE	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)
PLACEBO INITIAL TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 183	183

Other Medications - Medications 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
METHOTREXATE	17.5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALCEMIN	1 OTHER	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	1000 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
NIMESULIDE	100 MG	PRN	-361	ONGOING
SODIUM CHLORIDE	1 ML	TID	86	99
BACTRIM	120 MG	TID	87	91
CEFIXIME	400 MG	QD	91	96

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

Event Description	ACUTE MUCOPURULENT BRONCHITIS
Preferred term	細菌性気管支炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 91
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	107
Duration of AE	17 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	RESPIRATORY VIRAL INFECTION
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

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] / 155
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	161
Duration of AE	7 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，プラセボ群にランダム化され，投与 183 日目にウパダシチニブ 15 mg 群に移行した。非喫煙者であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），急性気管支炎，慢性胃炎，下肢静脈瘤であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）を使用中及び最近まで抗生物質を使用していた。被験者は細菌性気管支炎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 Event 1:

投与 91 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は粘液膿性急性気管支炎を発現し，投与 99 日目に入院した。被験者は先行して急性ウイルス感染を発現しており，治療薬として Bactrim を投与していた。投与 86 日目以降，被験者には急性副鼻腔炎の症状があった。関連する臨床検査値を下表に示す。肺活量測定は正常で，サルブタモールによる気道可逆性試験は陰性であった。副鼻腔の X 線検査では右上顎洞は全体的に暗く，左上顎洞に部分的な粘膜肥厚が認められた。耳鼻咽喉科医による診察では，鼻炎及び副鼻腔炎が残留した現象とされた。胸部 X 線検査で気管支炎が認められた。治療薬としてセフィキシム，アジスロマイシン，グルコン酸カルシウム注射剤，アンブロキソール，polydexa 及び rotocan が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX であった。細菌性気管支炎のため治験薬の投与が中断されることはなかった。体温正常及び咳嗽の減少が確認され，経時的な症状の改善が認められた。投与 107 日目，被験者は退院した。細菌性気管支炎は消失したと判断された。

治験責任医師は，細菌性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，細菌性気管支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 155 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。治験責任医師は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加は被験者が庭で重労働を行ったことに関連している可能性が高いと判断した。関連する臨床検査値を下表に示す。血中クレアチンホスホキナーゼ増加のため投与された治療薬の報告はなかった。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX であった。投与 161 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	White Blood Cells	Lymphocytes	Neutrophils
Day 1 (Baseline)	4.85 Reference Range: 3.80 - 10.70 × 10^3/uL	23.3 Reference Range: 15.4 - 48.5%	68.1 Reference Range: 40.5 - 75.0%
Day 100	6.5 Reference Range: 4.5 - .5 20^9/L	26 Reference Range: 24 - 30%	68 Reference Range: 63 - 67%

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Creatine Kinase Reference Range: 26 - 192 U/L
Day 1 (Baseline)	138
Day 155	1694
Day 161	123

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
胃ポリープ	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
CHOLECYSTITIS: CHRONIC	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: CATARACT OS	
HYPERTENSION	20[redacted]
LIVER DISEASE (EXCLUDING HEPATITIS): HEPATOSTEATOSIS	[redacted]20[redacted]
OBESITY	
OSTEOARTHRITIS: HIP BILATERAL	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
PANCREATIC LIPOMATOSIS	[redacted]20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: CATARACT SURGERY OD	[redacted]20[redacted]
GASTROINTESTINAL: GASTRIC POLYPECTOMY	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: HYSTERECTOMY	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 INITIAL TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 183	183

Other Medications - Medications 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
BISOPROLOL	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
INDAPAMIDE	2.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	7 MG	EVERY WEEK	-198	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-198	ONGOING
PREDNISOLONE	5 MG	QD	-106	ONGOING

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] / 163
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	199 (16 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
Duration of AE	37 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*

Event Description	GASTRIC POLYPOSIS
Preferred term	胃ポリープ
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 163

Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	199 (16 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
Duration of AE	37 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	CHRONIC GASTRIC POLYPOSIS
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，プラセボ群にランダム化され，投与 183 日目にウパダシチニブ群 15 mg に移行した。BMI は 42.5（肥満と判断された），非飲酒者であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），胃ポリープ切除（20[redacted] 年）であった。メトトレキサート（以下「MTX」）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は真菌性食道炎及び胃ポリープを発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 163 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は真菌性食道炎及び胃ポリープを発現した。投与 191 日目，被験者は周期的な胃痛があり，入院した。内視鏡的胃ポリープ切除術を行った。胃ポリープの切除後に胃粘膜は回復した。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬としてフルコナゾール，plathyphylline，スピロノラクトン，aminocaproic 及びエタンシラートが投与された。真菌性食道炎の発現前に投与していた抗生物質はなかった。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及びプレドニゾロンであった。真菌性食道炎及び胃ポリープのため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 199 日目，被験者は退院し，真菌性食道炎及び胃ポリープ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「関連なし」と判断した。

治験責任医師及び治験依頼者は，胃ポリープ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，既存の胃ポリープ及び胃ポリープ切除（20[redacted] 年）後の状態を挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^9/L	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^9/L
Day 1 (Baseline)	1.65	3.12
Day 155	1.64	3.76
Day 183	1.10	2.90

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
中毒性肝炎	X			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	4[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
GASTRODUODENITIS	20[redacted]
SECONDARY SJOGREN'S SYNDROME	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 PERIOD 1 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 183	183

Other Medications - Medications 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	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CELECOXIB	100 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
NIFEDIPINE	10 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	48
PAROXETINE	10 MG	TID	26	51
ADEMETIONINE	400 MG	TID	51	56
ADEMETIONINE	400 MG	QD	57	64

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

Event Description	TOXIC HEPATITIS
Preferred term	中毒性肝炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 44
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	64
Duration of AE	21 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	CANDYDOSIS OF ESOPHAGUS
Preferred term	食道カンジダ症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 57
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	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，4[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 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 30（肥満と判断された），非喫煙者及び非飲酒者であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），胃食道逆流性疾患及び胃十二指腸炎であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は中毒性肝炎及び食道カンジダ症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 44 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は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の増加，並びに疲労を伴う中毒性肝炎を発現し，同日に入院した。投与 44 日目，年次健康診断でトランスアミナーゼの増加が確認された。血清ビリルビンは基準範囲内であった。その他の関連する臨床検査値を下表に示す。臨床的な症状は疲労のみであった。被験者は，投与 21 日目の臨床検査の再検査前に MTX の投与を中止した。肝臓及び膵臓の超音波検査では，特に異常は認められなかった。急性 B 型肝炎及び急性 C 型肝炎に感染している徴候は認められなかった。治療薬として ademetionine が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及びセレコキシブであった。投与 48 日目，MTX の投与は中止された。中毒性肝炎のため治験薬の皮下投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 45 日目），投与 62 日目に投与が再開された。また，中毒性肝炎のため治験薬の経口投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 48 日目），投与 62 日目に投与が再開された。トランスフェラーゼは経時的に正常に復した。投与 64 日目，中毒性肝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，中毒性肝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 57 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は食道カンジダ症を発現した。被験者は中毒性肝炎を併発していた。治療薬としてフル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，MTX 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。最終診察時点で，食道カンジダ症は未消失と判断された。

治験責任医師は，食道カンジダ症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Alanine amino transferase	Aspartate amino transferase	Hepatitis B Surface Antigen (Reference Range: Negative)	Hepatitis C Virus Antibody (Reference Range: Negative)
Day 1 (Baseline)	24 (Reference Range: 6 - 34 U/L)	26 (Reference Range: 9 - 34 U/L)	Not provided	Not provided
Day 44	429.8 (Reference Range: 0 - 42 U/L)	225.6 (Reference Range: 0 - 37 U/L)	Not provided	Not provided
Day 51	218 (Reference Range: 6 - 34 U/L)	81 (Reference Range: 9 - 34 U/L)	Not provided	Not provided
Day 62	31 (Reference Range: 0 - 45 U/L)	20 (Reference Range: 0 - 35 U/L)	Negative	Negative

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
白内障	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 mg QD to Adalimumab 40 mg EOW	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
EYE DISEASE/DISORDER: LEFT EYE CATARACT, EYE SURGERY IS PLANNED	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ACUTE BRONCHITIS	[redacted]20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: NOSE CYST	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 PERIOD 1 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 183	183

Other Medications - Medications 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	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	-204	ONGOING
MELOXICAM	15 MG	QD	-190	ONGOING

EVENT #1 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	CATARACT LEFT
Preferred term	白内障
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 15
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	208 (25 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
Duration of AE	194 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	AGE-RELATED EYE CHANGES
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，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化され，投与 183 日目にアダリムマブ 40 mg 群に移行した。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），高血圧及び手術予定の左眼の白内障（20[redacted] 年～）であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は白内障を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 15 日目，被験者は左眼の白内障を発現した。投与 202 日目，被験者は予定された白内障手術のため入院した。主な症状として視力障害が認められた。水晶体超音波乳化吸引術で，左眼の眼内レンズを挿入した。治療薬としてレボフロキサシン，デキサメタゾン，インドメタシン及びムコ多糖体が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 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 208 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，白内障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，白内障は高齢者に多いこと，リスク因子としてステロイドの使用を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

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

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo	6[redacted]	FEMALE	BLACK OR AFRICAN AMERICAN

Medical History*	Onset Date
EYE DISEASE/DISORDER: IMPAIRED VISION	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DEEP VEIN THROMBOSIS	20[redacted]
GASTROSCOPY	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: HYSTERECTOMY	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)
PLACEBO INITIAL TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 50	50

Other Medications - Medications 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	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	1 G	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
HYDROCHLOROTHIAZIDE	25 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	25 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
TRAMADOL	100 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
DICLOFENAC	50 MG	BID	-244	ONGOING
ENALAPRIL	5 MG	BID	-244	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	50000 IU	EVERY WEEK	-244	ONGOING

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

Event Description	SUDDEN DEATH
Preferred term	突然死
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 52 (2 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	52 (2 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
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	CAUSE UNKNOWN, PATIENT PASSED AWAY AT HOME, NO MEDICAL CARE OR HOSPITALIZATION
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）の黒人女性であり，プラセボ群にランダム化された。BMI は 31.4（肥満と判断された），非喫煙者及び非飲酒者であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年

～），高血圧及び深部静脈血栓症であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は突然死を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 52 日目（最終投与後 2 日目），被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は突然死を発現した（徴候及び症状は報告されなかった）。被験者はベッドで死亡した状態で発見され，死亡時の目撃者はいなかったことを家族が治験実施医療機関に連絡した。本事象に対する治療薬の投与，治療介入又は入院の報告はなかった。剖検は行われず，死亡診断書では主な死因は自然死であった。関連する併用薬は，MTX，葉酸，prednisone，トラマドール，ジクロフェナク，paracetamol，ヒドロクロロチアジド及びエナラプリルであった。治験薬の最終投与日は，皮下投与及び経口投与共に投与 50 日目であった。

治験責任医師は，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，突然死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，副腎皮質ステロイドによる免疫抑制治療中の慢性リウマチ疾患，深部静脈血栓症後の状態を背景とした心血管死を挙げた。

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
心筋梗塞	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo	6[redacted]	FEMALE	BLACK OR AFRICAN AMERICAN

Medical History*	Onset Date
EYE DISEASE/DISORDER: BILATERAL CATARACTS	20[redacted]
HEARING DISORDER: HARD HEARING LEFT EAR, IMPAIRED HEARING	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BENIGN BREAST DISEASE, NO MALIGNANCY	[redacted]20[redacted]
HEARTBURN	[redacted]20[redacted]
INSOMNIA	20[redacted]
POST MENOPAUSAL	20[redacted]
SKIN - LICHEN PLANUS/ECZEMA	[redacted]20[redacted]
SKIN -CYST REMOVED FROM RIGHT SHOULDER	20[redacted]
TUBAL LIGATION	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (ONGOING, P40Y 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 INITIAL TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 184	184

Other Medications - Medications 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
PARACETAMOL	1 G	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
TRAMADOL	50 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
HYDROCHLOROTHIAZIDE	12.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	70
ENALAPRIL	5 G	BID	Y: 20[redacted]	70
LANSOPRAZOLE	30 MG	QD	-317	ONGOING
METHOTREXATE	10 MG	EVERY WEEK	-135	ONGOING
PREDNISONE	10 MG	QD	-134	ONGOING
DICLOFENAC	50 MG	TID	-29	ONGOING
ENOXAPARIN	60 MG	OTHER	70	70
GLYCERYL TRINITRATE	3 ML	EVERY WEEK	70	71
ACETYLSALICYLIC ACID	150 MG	QD	70	ONGOING
CLOPIDOGREL	75 MG	QD	70	ONGOING
SIMVASTATIN	40 MG	QD	70	ONGOING

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

Event Description	MYOCARDIAL INFARCTION
Preferred term	心筋梗塞
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 70
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	93
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	NONE
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）の黒人女性であり，プラセボ群にランダム化され，投与 184 日目にウパダシチニブ 15 mg 群に移行した。BMI は 26.5（過体重と判断された），喫煙者（1 箱／日を 40 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。メトトレキサート（以下「MTX」）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は心筋梗塞及び急性心筋梗塞を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 70 日目，被験者は早朝から胸部中央の胸痛を発現し，心筋梗塞と診断され入院した。心電図検査で前壁の ST 上昇型心筋梗塞が認められた。sestamibi 負荷心筋シンチグラフィで広範囲に貫壁性の固定性血流欠損が認められた。血管造影検査で左冠動脈前下行枝に著明な一枝疾患を確認した。臨床検査値を下表に示す。治療薬としてエノキサパリン，acetylsalicylic acid，クロピドグレル，イソソルビド，glyceryl trinitrate 及びシンバスタチンが投与された。冠動脈ステントの留置はされなかった。併用薬は MTX，prednisone，ヒドロクロロチアジド，エナラプリル，トラマドール，ジクロフェナク，葉酸及びランソプラゾールであった。心筋梗塞のため治験薬の経口投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 70 日目），投与 84 日目に投与が再開された。また，心筋梗塞のため治験薬の皮下投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 57 日目），投与 84 日目に投与が再開された。投与 93 日目，被験者は退院した。心筋梗塞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，高血圧，被験者の年齢及び喫煙者であることを挙げた。

Clinical Course of Event 2:

投与 295 日目，被験者は喘鳴及び胸部中央の胸痛の再発を伴う非 ST 上昇型心筋梗塞を発現し，入院した。被験者には，長期的な治療で軽減されない胸痛の病歴があった。冠動脈造影検査で左室駆出低下を伴う左回旋動脈及び左下行前動脈の二枝疾患が認められた。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として acetylsalicylic acid 及びエノキサパリンが投与された。関連する併用薬は，MTX，prednisone，ヒドロクロロチアジド及びエナラプリルであった。非 ST 上昇型心筋梗塞のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 337 日目，被験者は退院した。最終診察時点で非 ST 上昇型心筋梗塞は未消失と判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，急性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，被験者の年齢，既存の高血圧及び喫煙者（1 箱／日を 40

年間）であることに関連している可能性が高いことを挙げた。また，被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に心筋梗塞を発現していた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Cardiac Troponin 1 (0 – 40 NG/L)	D Dimer (0.00 – 0.25 mg/L)
Day 70	914	Not Reported
Day 71	730	1.92
Day 72	369	Not Reported
Day 75	77	Not Reported
Day 82	34	Not Reported

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	D-Dimer Quantitative Reference Range: 0.00 - 0.25 mg/L	Troponin 1 Reference Range: Negative
Day 295	6.08	1411

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]	Placebo	2[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: HB LOW	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DEPRESSION	[redacted]20[redacted]
IRON DEFICIENCY ANAEMIA	[redacted]20[redacted]
OSTEOARTHRITIS LEFT KNEE	20[redacted]
POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME	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 INITIAL TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 185	185

Other Medications - Medications 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

INDOMETACIN	50.00 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5.00 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5.00 MG	QD	Y: 20[redacted]	83
FLUOXETINE	0.00 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
EUGYNON	1.00 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	25.00 MG	EVERY WEEK	-299	85
TRAMADOL	1.00 OTHER	PRN	-232	ONGOING
IRON	1.00 OTHER	BID	-78	ONGOING
PREDNISONE	10.00 MG	QD	84	99

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

Event Description	PULMONARY EMBOLUS
Preferred term	肺塞栓症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 84
Age at AE Onset	2[redacted]
AE Stopped Rx Day	100
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	CURRENT UNKNOWN, NOT CARDIAC, AWAITING FURTHER RESULTS
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，プラセボ群にランダム化され，投与 185 日目にウパダシチニブ 15 mg 群に移行した。BMI は 37.7（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～）及び多嚢胞性卵巣症候群であった。ホルモン避妊薬の eugynon（20[redacted] 年～）を投与していた。メトトレキサート（以下「MTX」）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は肺塞栓症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 84 日目，被験者は息切れを伴う肺塞栓症を発現し，検査及び血栓溶解のため，翌日に入院した。関連する臨床検査値を下表に示す。コンピュータ断層撮影検査の肺血管造影では，両

側の動脈系に広がる大型の鞍状肺塞栓が認められ，肺動脈性肺高血圧症及び右室ストレインが確認された。心エコー検査で右房拡張が認められた。D ダイマー検査及び深部静脈血栓症の評価は行われなかった。投与 87 日目，血栓溶解の処置は成功した。その他の治療薬としてワルファリン及びエノキサパリンが投与された。関連する併用薬は，MTX，prednisone 及び eugynon であった。本事象のため治験薬の皮下投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 71 日目），投与 98 日目に投与が再開された。また，本事象のため治験薬の経口投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 85 日目），投与 98 日目に投与が再開された。投与 100 日目，被験者は退院し，肺塞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，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，triphasil の使用，病的肥満及び既存の多嚢胞性卵巣症候群に関連している可能性が高いことを挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Creatine Kinase MB (Reference Range: 0 - 3.6 ug/dL)	Hemoglobin	Platelet Count	Creatinine
Day 85	1.8	9.3 (Reference Range: 11.6 - 16.4 g/dL)	431 (Reference Range: 140 - 400 × 10^3/uL)	0.8 (Reference Range: 0.4 - 1.1 mg/dL)
Day 88	Not Provided	8.4 (Reference Range: 12 - 16.4 g/dL)	303 (Reference Range: 140 - 400 10^9/L)	48 (Reference Range: 46 - 90 umol/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
インフルエンザ	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 mg QD to Adalimumab 40 mg EOW	3[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
EYE DISEASE/DISORDER: SECONDARY SJOGRENS DISORDER	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
INCISION AND DRAINAGE OF FOOT ABSCESS	[redacted]20[redacted]
IRON DEFICIENCY	[redacted]20[redacted]
PRIMARY INFERTILITY	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 PERIOD 1 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 185	185

Other Medications - Medications 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

PARACETAMOL	2.00 OTHER	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5.00 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5.00 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
AIDA	1.00 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREGAMAL	1.00 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	25.00 MG	EVERY WEEK	-225	95
AMITRIPTYLINE	10.00 MG	PRN	-148	ONGOING
DICLOFENAC	50.00 MG	TID	-148	ONGOING

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

Event Description	INFLUENZA
Preferred term	インフルエンザ
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 87
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	102
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	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，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，投与 185 日目にアダリムマブ 40 mg 群に移行した。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（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者はインフルエンザを発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 87 日目，被験者は体温 39.4°C，脈拍数 169 拍/分を伴うインフルエンザを発現し，投与 98 日目に入院した。胸部 X 線検査は正常であった。治療薬として paracetamol，モキシフロキサシン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治療薬は，MTX 及び prednisone であった。本事象のため治験薬の皮下投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 85

日目），投与 113 日目に投与が再開された。本事象のため治験薬の経口投与が中断されることはなかった。投与 102 日目，本事象は消失したと判断され，被験者は翌日に退院した。

治験責任医師及び治験依頼者は，インフルエンザ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，一般集団でよくみられる季節性ウイルス感染を挙げた。

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
細気管支炎	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: DEPRESSION	[redacted]20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: HYPERCHOLESTEROLEMIA	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
HYPOTHYROIDISM: HYPOTHYROIDISM	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
METABOLIC SYNDROME	20[redacted]
RAISED URIC ACID - METABOLIC SYNDROME	[redacted]20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: LENS EXTRACTIONS IN BOTH EYES	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: HYSTERECTOMY	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: CHOLESYSTECTOMY	[redacted]20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: RIGHT BREAST NODULE EXSICIAN - BENIGN	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 PERIOD 1 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 67	67

Other Medications - Medications 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
BISOPROLOL	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
VALSARTAN	160 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ALLOPURINOL	300 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	12.5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVOTHYROXINE	0.2 MG	QD	-302	ONGOING
DULOXETINE	30 MG	QD	-149	16
ESTROGENS CONJUGATED	1.25 MG	QD	-149	ONGOING
ETORICOXIB	90 MG	PRN	-149	ONGOING
ROSUVASTATIN	20 MG	QD	-149	ONGOING
DULOXETINE	60 MG	QD	17	ONGOING
MICONAZOLE	1 OTHER	QD	30	37
ENOXAPARIN	60 MG	QD	43	45
ZOLPIDEM	10 MG	QD	43	45
PARACETAMOL	2 OTHER	QID	43	46

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

Event Description	BRONCHIOLITIS
Preferred term	細気管支炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 43
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	46
Duration of AE	4 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	SITE BECAME AWARE OF THIS EVENT ON [redacted].PATIENT WAS ADMITTED TO HOSPITAL ON THE [redacted] WITH DYSPNOEA.DIAGNOSIS AND CAUSE STILL UNKNOWN. STILL DOING TESTS. WILL UPDATE AS SOON AS MORE INFO AVAILABL
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。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は細気管支炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 43 日目，被験者は呼吸困難及び息切れを伴う細気管支炎を発現し，入院した。肺のコンピュータ断層撮影検査で細気管支炎が認められた。更に詳細な所見として，気管支肥厚，モザイク血流及び広範囲に及ぶ末梢気道のわずかな air trapping を伴うびまん性気道疾患が認められた。肺線維症の所見は認められなかった。同位元素を用いた肺シンチグラフィは正常であった。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として prednisone が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX であった。本事象のため治験薬の皮下投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 30 日目），投与 58 日目に投与が再開された。また，本事象のため治験薬の経口投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 43 日目），投与 58 日目に投与が再開された。投与 46 日目，被験者は退院し，細気管支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，細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，他の病因として，原疾患のリウマチ疾患及び免疫抑制療法を挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	C-Reactive Protein Reference Range: 0 - 5 mg/L	Erytrocyte Sedimentation Rate Reference Range: 2 - 39 mm/h	Beta D Glucan Reference Range: 0 - 79 PG/ML	Tropinin I Reference Range: 0 - 70 NG/L
Day 43	4.0	6	18	30

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
脱髄	X			
口腔カンジダ症				X
対麻痺	X			
肺塞栓症	X			X
腎不全	X			X
敗血症	X			X
脊髄出血	X			X
尿路性敗血症	X			X
椎骨病変	X	X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Adalimumab 40 mg EOW	5[redacted]	MALE	BLACK OR AFRICAN AMERICAN

Medical History*	Onset Date
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	[redacted]19[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ORAL CANDIDIASIS	[redacted]20[redacted]
RIGHT EYE DECREASED VISUAL ACTIVITY	19[redacted]
WHOLE BODY: RIGHT WRIST GANGLION	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (ONGOING, P41Y 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)
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 85	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
BCG VACCINE			Y: 19[redacted]	ONGOING
CALCIUM CARBONATE	2 OTHER	QD	Y: 19[redacted]	87
DICLOFENAC	25 MG	PRN	Y: 19[redacted]	87
ERGOCALCIFEROL	50 000 OTHER	EVERY WEEK	Y: 19[redacted]	87
LANSOPRAZOLE	30 MG	QD	Y: 19[redacted]	87
PARACETAMOL	1 G	PRN	Y: 19[redacted]	87
TRAMADOL	2 OTHER	PRN	Y: 19[redacted]	87
AMITRIPTYLINE	25 MG	QD	Y: 20[redacted]	87
ENALAPRIL	20 MG	BID	Y: 20[redacted]	87
HYDROCHLOROTHIAZIDE	12.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	87
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	-148	87
PREDNISONE	10 MG	QD	-63	87
ISONIAZID	300 MG	QD	-25	87
AMOXICILLIN	500 MG	TID	23	28
PYRIDOXINE	25 MG	QD	37	87
MORPHINE	5 MG	PRN	88	ONGOING
PARACETAMOL	100 MG	PRN	89	105
AMITRIPTYLINE	25 MG	OTHER	89	151
ENALAPRIL	10 MG	BID	89	ONGOING
HYDROCHLOROTHIAZIDE	12.5 MG	QD	89	ONGOING
TRAMADOL	50 MG	PRN	89	ONGOING
FLEET	135 ML	OTHER	91	91
SENNA ALEXANDRINA	2 OTHER	OTHER	91	93
MYRIN PLUS	4 OTHER	QD	93	ONGOING
PYRIDOXINE	25 MG	QD	93	ONGOING
SODIUM CHLORIDE	0.9 %	OTHER	95	106
OXYGEN	40 %	OTHER	95	99
EPINEPHRINE	20 MG	OTHER	98	102

ENOXAPARIN	80 MG	BID	98	109
HYDROCORTISONE	50 MG	QID	99	105
HYDROCORTISONE	50 MG	QID	100	102
OXYGEN	21 %	OTHER	100	106
CIPROFLOXACIN	500 MG	BID	101	105
LANSOPRAZOLE	30 MG	QD	101	108
METOCLOPRAMIDE	10 MG	PRN	101	109
GLUCOSE	50 %	OTHER	102	102
HALOPERIDOL	0.5 MG	OTHER	103	123
MEROPENEM	1 G	OTHER	105	109
CHLOROQUINE	200 MG	OTHER	109	122
PREDNISONE	7.5 MG	QD	109	126
LORAZEPAM	2 MG	OTHER	119	172
ENOXAPARIN	40.00 OTHER	QD	119	ONGOING

EVENT #1 : EVENT OF INTEREST*

Event Description	ORAL CANDIDIASIS
Preferred term	口腔カンジダ症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 25
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	28
Duration of AE	4 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	ORAL CANDIDIASIS
Preferred term	口腔カンジダ症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 80
Age at AE Onset	5[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 : EVENT OF INTEREST, SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	RENAL FAILURE SECONDARY TO SEPSIS
Preferred term	腎不全; 敗血症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 88 (3 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	106 (21 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
Duration of AE	19 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	SEPSIS WAS THE CAUSE OF THE RENAL FAILURE
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, LIFE THREATENING

EVENT #4 : EVENT OF INTEREST, SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	UTI (SEPSIS)
Preferred term	尿路性敗血症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 88 (3 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	121 (36 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
Duration of AE	34 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	NO

Event	
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, LIFE THREATENING

EVENT #5 : SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	INTRAMEDULLARY T11 LESION
Preferred term	椎骨病変
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 88 (3 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
Age at AE Onset	5[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 #6 : EVENT OF INTEREST, SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	PULMONARY EMBOLISM
Preferred term	肺塞栓症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 98 (13 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
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	PATIENT BECAME BEDBOUND AND DEVELOPED THE PE
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, LIFE THREATENING

EVENT #7 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	PARAPLEGIA
Preferred term	対麻痺
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 99 (14 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
Age at AE Onset	5[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	T11 INTRAMEDULLARY LESION
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY

EVENT #8 : EVENT OF INTEREST, SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	INTRAMEDULLARY CORD HAEMORRAGE
Preferred term	脊髄出血
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 101 (16 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
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	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	THE THROMBOTIC AGENTS RECEIVED WITH THE PE WAS THE MOST LIKELY CAUSE
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #9 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	CEREBRAL AND SPINAL DEMYELINATION

Preferred term	脱髄
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 120 (35 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
Age at AE Onset	5[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	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）の黒人男性であり，第 1 ピリオドにアダリムマブ 40 mg 群にランダム化された。BMI は 26.6（過体重と判断された），喫煙者（1 箱／日を 41 年間），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（19[redacted] 年～）及び高血圧であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は口腔カンジダ症（2 回），椎骨病変，尿路性敗血症，肺塞栓症，腎不全，敗血症，脊髄出血，対麻痺及び脱髄を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

被験者は投与 25 日目に口腔カンジダ症（1 回目）を発現し，投与 80 日目に口腔カンジダ症（2 回目）を発現した。投与 23～28 日目，被験者は口腔カンジダ症（1 回目）の発現中に咽頭炎を併発し，咽頭炎の治療薬としてアモキシシリンが投与された。口腔カンジダ症（2 回目）の発現中は，抗生物質の使用はなかった。口腔カンジダ症のために投与された治療薬はなかった。併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及び prednisone であった。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 28 日目，口腔カンジダ症（1 回目）は消失したと判断された。最終診察時点で口腔カンジダ症（2 回目）は未消失と判断された。

治験責任医師は，口腔カンジダ症（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。

Clinical Course of Events 3, 4, 5, 6, 7, 8, and 9:

投与 88 日目（最終投与後 3 日目），被験者は第 11 胸椎の髄内病変，尿路感染（敗血症），肺塞栓症，及び敗血症に続発して腎不全を発現した。被験者は当初，入院の約 10 日前から背部

痛を訴えており，かかりつけの診療所で腰部の X 線検査を行っていた。被験者は同診療所から直接入院し，他の神経学的症状として尿閉，第 1 及び第 2 腰椎～第 5 腰椎領域の圧痛及び感覚低下，疼痛に続発した屈曲角度減少を伴う左下肢の筋力低下及び反射減退及び鎮痛歩行が認められた。頚椎から腰椎の核磁気共鳴画像法（以下「MRI」）検査で，第 11 胸椎に髄内病変の増強が認められた。最終来院時点で被験者に尿路感染の症状は認められなかったが，入院時は尿閉を発現していた。投与 98 日目，尿の培養検査で肺炎桿菌及び緑膿菌が陽性であった。投与 98 日目（最終投与後 13 日目），被験者（入院中で血栓症予防薬の投与はなし）は呼吸困難増悪を発現し，呼吸苦及び重度の胸痛が認められ，無反応となった。アドレナリン及び clexane が投与され，実施された蘇生法は有効だった。被験者は血栓溶解療法を受けるため集中治療室に移された。投与 99 日目，蘇生された日にコンピュータ断層撮影検査が実施され，左右の肺に広範囲な急性肺塞栓症が認められ，動脈性高血圧を続発した。下肢の超音波検査の実施について報告はなかった。血栓溶解療法後，投与 101 日目（最終投与後 16 日目）に再度 MRI 検査が行われ，第 11 胸椎の髄節から脊髄円錐にかけて髄内出血が認められた。投与 99 日目（最終投与後 14 日目），急性対麻痺が発現し，両下肢を動かせなくなった。投与 120 日目，脳及び脊髄の MRI 検査で，脳及び脊髄の脱髄過程を示唆する所見が認められた。投与 126 日目，尿閉及び発熱の症状のため腹部超音波検査を行った。尿路は正常で，他の腹部臓器にも異常は認められなかった。被験者は，尿閉及び腰部痛を伴う尿路感染（敗血症）と診断された。腎機能悪化（糸球体濾過率 10 mL/分未満）に基づき，敗血症に続発した腎不全と診断された。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬としてモルヒネ，エナラプリル，ヒドロクロロチアジド，トラマドール，paracetamol，酸素，塩化ナトリウム，epinephrine，エノキサパリン，ヒドロコルチゾン，シプロフロキサシン，ハロペリドール及びメロペネムが投与された。関連する併用薬はエナラプリル，ヒドロクロロチアジド，MTX 及び prednisone であった。椎骨病変のため治験薬の皮下投与及び経口投与は中止された（皮下投与の最終投与日は投与 85 日目，経口投与の最終投与日は投与 87 日目）。投与 106 日目（最終投与後 21 日目），腎不全及び敗血症は消失したと判断された。投与 121 日目（最終投与後 36 日目），尿路性敗血症は消失したと判断された。最終診察時点で椎骨病変，対麻痺，脊髄出血，脱髄及び肺塞栓症は未消失と判断された。投与 191 日目，被験者は治療を続けるためリハビリテーションセンターに転院した。

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。

治験責任医師及び治験依頼者は，脱髄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，腎不全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，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，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，被験者の寝たきり状態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，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，他の病因として，第 11 胸椎の髄内病変に続発した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，脊髄出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，他の病因として，第 11 胸椎の髄内病変を背景とした血栓溶解の合併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	Sodium Reference Range: 136 - 145 mmol/L	UREA Reference Range: 2.1 - 7.1 mmol/L	Creatinine Reference Range: 64 - 104 umol/L	Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) Reference Range: < 60 mL/min/1.73 M2)	Glomular Filtration Rate Reference Range: 64 - 104 mL/min/1.73 M2
Day 98	131	18	130	50	Not Reported
Day 100	128	28.1	407	13	13
Day 101	127	35.5	598	Not Reported	9
Day 102	128	36.5	620	Not Reported	8
Day 103	137	21.2	232	Not Reported	25
Day 105	137	9.4	113	Not Reported	58
Day 106	134	5.1	80	Not Reported	>60
Day 121	124	35.5	59	Not Reported	>60

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	C-Reactive Protein Reference Range: < 10 mg/L	Leukocytes Reference Range: 3.92 - 10.40 10^9/L	Lymphocytes Reference Range: 1.4 – 4.2%	Neutrophils Reference Range: 1.6 - 6.98 10^9/L
98	118	Not Reported	16.7	7.72
100	128	12.6	Not Reported	Not Reported
101	Not Reported	Not Reported	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
失神	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo	4[redacted]	MALE	MULTIPLE

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	20[redacted]
OBESITY: CENTRAL OBESITY METABOLIC SYNDROME	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
EYE/EAR/NOSE/THROAT: SINUS OPERATION	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: SPINAL FUSION	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: SPINAL LAMINECTOMY	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 INITIAL TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 182	182
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT SWITCHING	ORAL	[redacted]20[redacted] / 100	[redacted]20[redacted] / 182	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
BCG VACCINE			Y: 19[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	2 OTHER	PRN	Y: 19[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	7.5 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
TITRALAC	2 OTHER	TID	Y: 19[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
DICLOFENAC	25 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
ENALAPRIL	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
TRAMADOL	1 OTHER	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	50000 IU	OTHER	-122	ONGOING
METHOTREXATE	25 MG	EVERY WEEK	-92	ONGOING

EVENT #1 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	SYNCOPE
Preferred term	失神
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 41
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	42
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	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）の混血男性であり，プラセボ群にランダム化され，投与 100 日目にウパダシチニブ 15 mg 群に移行した。関連する病歴は，関節リウマチ（19[redacted] 年～），高血圧，脊椎固定及び脊椎椎弓切除であった。副腎皮質ステロイド（19[redacted] 年～）及びメトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は失神を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 41 日目，被験者は失神を発現し，直ぐに病院に搬送されて入院した。関連する臨床検査値を下表に示す。本事象のために投与された治療薬は報告されなかった。心電図検査は行われなかった。関連する併用薬は，エナラプリル，prednisone 及び MTX 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 42 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 126 日目，頚動脈ドップラー検査で重要な狭窄は認められなかった。投与 154 日目，頭部のコンピュータ断層撮影検査で頭蓋内病変は認められなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は，失神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，高血圧の病歴及び脊椎の手術後の状態を挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Creatinine (Reference Range: 64 - 104 umol/L)	TSH (Reference Range: 0.38 - 5.33 MIU/L)	White Blood Cells (Reference Range: 3.92 - 10.40 10^9/L)	Hemoglobin (Reference Range: 13 - 17 g/Dl)
Day 42	79	0.66	10.41	12.8

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
膀胱脱	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Adalimumab 40 mg EOW to ABT-494 15 mg QD	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DIABETES MELLITUS: DIABETES MELLITUS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BLADDER DYSFUNCTION	[redacted]20[redacted]
BLADDER PROLAPSE	[redacted]20[redacted]
CONSTIPATION INTERMITTENT	[redacted]20[redacted]
DYSPEPSIA INTERMITTENT	20[redacted]
DYSPNEA	20[redacted]
FLUID RETENTION	[redacted]20[redacted]
HEADACHES	20[redacted]
HYPERCHOLESTEROLEMIA	20[redacted]
HYSTERECTOMY	19[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: TONSILLECTOMY	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)
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 184	184

Other Medications - Medications 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	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METFORMIN	500 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
VITAMIN B COMPLEX	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SIMVASTATIN	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
AMITRIPTYLINE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	182
CALTRATE PLUS	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CELECOXIB	200 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
NATTO K2 OSTEO	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ULTRACET	2 OTHER	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
ESOMEPRAZOLE	40 MG	QD	30	ONGOING
MOVICOL	1 OTHER	QD	57	ONGOING
LEVOFLOXACIN	750 MG	QD	112	116
PROBIOTICS	250 MG	BID	112	116
TRAMADOL	2 OTHER	TID	112	123

EVENT #1 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ANTERIOR PELVIC FLOOR REPAIR DUE TO BLADDER PROLAPSE
Preferred term	膀胱脱
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 112
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	116
Duration of AE	5 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	PATIENT WAS HOSPITALIZED FROM [redacted] 20[redacted] UNTIL [redacted] 20[redacted] FOR ANTERIOR PELVIC FLOOR REPAIR DUE TO BLADDER PROLAPSE
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，アダリムマブ 40 mg 群にランダム化され，投与 184 日目にウパダシチニブ 15 mg 群に移行した。BMI は 27.6（過体重と判断された）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），子宮摘出，膀胱機能障害及び膀胱脱であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は膀胱脱を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 112 日目，被験者は膀胱脱を治療するための前方骨盤底修復を受けるため，入院した。治療薬としてトラマドール，プロバイオティクス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，MTX であった。本事象のため治験薬の皮下投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 99 日目），投与 120 日目に投与が再開された。また，本事象のため治験薬の経口投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 105 日目），投与 112 日目に投与が再開された。投与 116 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，膀胱脱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，性別，子宮摘出歴，及び既存の膀胱機能障害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
腰部脊柱管狭窄症	X			
脊椎圧迫骨折	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo	7[redacted]	MALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: HYPERLIPIDEMIA	[redacted]19[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
TUBERCULOSIS	19[redacted]
TUBERCULOSIS: LATENT TUBECULOSIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHRONIC HYPERTROPHIC RHINITIS	[redacted]19[redacted]
HERPES ZOSTER	[redacted]20[redacted]
NASAL SEPTAL DEVIATION	[redacted]19[redacted]
R/O TINEA UNGUIUM	[redacted]20[redacted]
TINAE PEDIS	[redacted]20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: SEPTOTURBINOPLASTY	[redacted]19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, P50Y 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 INITIAL TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 183	183

Other Medications - Medications 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
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MELOXICAM	7.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DIOVAN AMLO	5/80 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
INEGY	10/20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ESOMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CHOLINE ALFOSCERATE	400 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-50	ONGOING
PARACETAMOL	650 MG	PRN	-35	ONGOING
TERBINAFINE	250 MG	QD	15	242
MUPIROCIN	10 G	PRN	70	242
METHYLPREDNISOLONE	2 MG	OTHER	98	ONGOING

EVENT #1 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	OSTEOPOROTIC COMPRESSION FRACTURE T7, LUMBAR STENOSIS L4,5
Preferred term	腰部脊柱管狭窄症; 脊椎圧迫骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 128
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	140
Duration of AE	13 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	OSTEOPOROTIC COMPRESSION FRACTURE T7, LUMBAR STENOSIS L4,5
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，7[redacted] 歳（登録時）のアジア人男性であり，プラセボ群にランダム化され，投与 183 日目にウパダシチニブ 15 mg 群に移行した。BMI は 24.2 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。メトトレキサート（以下「MTX」）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は腰部脊柱管狭窄症及び脊椎圧迫骨折を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 128 日目，被験者は背部痛を伴う骨粗鬆症性の第 7 胸椎の圧迫骨折及び第 4～第 5 腰椎の腰部狭窄を発現し，手術のため翌日に入院した。胸椎から腰椎の核磁気共鳴画像法検査では，第 1 胸椎の圧迫骨折，第 7 胸椎の新たな圧迫骨折及び第 10 胸椎の圧迫骨折，並びに第 3～第 4 腰椎，第 4～第 5 腰椎及び第 5 腰椎～第 1 仙椎の変性を伴うわずかな椎間板膨隆が認められた。投与 131 日目，第 7 胸椎の椎体形成術，第 4～5 腰椎（右側）の部分的な片側椎弓切除術及び椎間板切除が行われた。治療薬として，paracetamol，トラマドール，ジクロフェナク，テリパラチド，エペリゾン，aceclofenac 及びブプレノルフィンが投与された。併用薬は，MTX 及びメチルプレドニゾロンであった。腰部脊柱管狭窄症及び脊椎圧迫骨折のため治験薬の経口投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 128 日目），投与 140 日目に投与が再開された。治験薬の皮下投与は隔週であり，腰部脊柱管狭窄症及び脊椎圧迫骨折はその間に発現したため投与が中断されることはなかった。投与 138 日目，被験者は退院した。投与 140 日目，腰部脊柱管狭窄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，腰部脊柱管狭窄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，被験者の年齢，基礎疾患の関節リウマチ，ステロイドの慢性使用，及び喫煙歴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
腓骨骨折	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: DEPRESSION	[redacted]19[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: ALLERGIC CONJUNCTIVITIS	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: CORNEAL ULCER	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: MYOPIA	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: PRESBYOPIA	[redacted]20[redacted]
HEARING DISORDER: ACUTE OTITIS LEFT EAR	[redacted]20[redacted]
HEARING DISORDER: CRHONIC HIPOACUSIA ON BOTH EARS	[redacted]20[redacted]
HEARING DISORDER: OTITIS ON RIGHT EAR	[redacted]20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: DYSLIPEMIA	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION: HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
HYPOTHYROIDISM: HYPOTHYROIDISM	[redacted]20[redacted]
MIGRAINE HEADACHE: HEADACHE	[redacted]20[redacted]
OBESITY: OBESITY	[redacted]20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: KNEE	[redacted]20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: RIGHT KNEE REPLACEMENT	[redacted]20[redacted]
PERIPHERAL VASCULAR DISEASE-VENOUS: VARICOSE VEINS ON LOWER EXTREMITIES	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ACUTE BRONCHITIS	[redacted]20[redacted]
ACUTE LARYNGITIS	[redacted]20[redacted]
DERMATITIS	[redacted]20[redacted]
EATING DISORDER	19[redacted]
EPICONDYLITIS	[redacted]20[redacted]

HYPERMENORRHEA	[redacted]20[redacted]
LOW BACK PAIN	[redacted]20[redacted]
MENOPAUSAL	[redacted]20[redacted]
PHARYNGITIS	[redacted]20[redacted]
SINUSITIS	[redacted]20[redacted]
SKIN GRAFT IN LOWER EXTREMITIES	20[redacted]
TENDINITIS	[redacted]20[redacted]
UPPER TRACT RESPIRATORY INFECTION	[redacted]20[redacted]
UPPER TRACT RESPIRATORY INFECTION	[redacted]20[redacted]
UPPER TRACT RESPIRATORY INFECTION	[redacted]20[redacted]
VARICOSE ULCER	[redacted]20[redacted]
CARDIOVASCULAR: VARICOSE VEINS ON LEFT LOWER EXTREMITIE	[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 PERIOD 1 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 183	183

Other Medications - Medications 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
BROMAZEPAM	1.5 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVOTHYROXINE	100 UG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FLUOXETINE	20 MG	TID	Y: 20[redacted]	168
CALCIFEDIOL	0.266 MG	OTHER	-306	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	-305	ONGOING
PREDNISONE	7.5 MG	QD	-207	168
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-207	ONGOING
BENICAR HCT	1 OTHER	QD	-46	168

BEMIPARIN	3500 IU	QD	167	172
PARACETAMOL	1 G	TID	167	172

EVENT #1 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	FRACTURE OF TIBIA AND PERONE RIGHT SIDE
Preferred term	腓骨骨折; 脛骨骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 167
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	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	ACCIDENTAL TRAUMATISM
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 ピリオドにウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。BMI は 36.8（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～），変形性関節症，右人工膝関節置換であった。メトトレキサート（以下「MTX」）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は腓骨骨折及び脛骨骨折を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 167 日目，被験者は右脛骨骨折及び右腓骨骨折を発現し，投与 169 日目に入院した。被験者は，右足関節を偶発的に負傷し，足関節に疼痛及び腫脹が認められた。投与 167 日目，右足関節の X 線検査で脛骨及び腓骨の骨折が認められ，同日に副木で整形外科的に固定された。右足関節のコンピュータ断層撮影検査で，脛骨及び腓骨の遠位部に骨折が確認された。投与 173 日目，被験者は退院した。投与 193 日目，足関節が正しく治癒していないことを外傷専門外科医から指摘された。投与 199 日目，被験者は再入院し，翌日に右脛骨及び右腓骨の骨切り術を受けた。治療薬として paracetamol，イブプロフェン，セファゾリン，dexketoprofen 及びトラマドールが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及び prednisone であった。腓骨骨折及び脛骨骨折のため治験薬の皮下投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 193 日目），投与 225 日目に投与が再開された。また，腓骨骨折及び脛骨骨折のため治験薬の経口投与は中

断され（中断前の最終投与日は投与 193 日目），投与 221 日目に投与が再開された。投与 205 日目，被験者は退院した。最終診察時点で，腓骨骨折及び脛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，腓骨骨折及び脛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，偶発的な負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
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	X	X	X	X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo	6[redacted]	MALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
HYPERLIPIDEMIA: HYPERLIPIDEMIA	20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
OSTEOPOROSIS: OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BENIGN NEOPLASM OF SKIN(REMOVED)	[redacted]20[redacted]
LATENT TB	[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)
PLACEBO INITIAL TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 38	38

Other Medications - Medications 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	5 MG	EVERY WEEK	-133	40
CELECOXIB	200 MG	BID	-52	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-52	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	BID	-52	ONGOING
ISONIAZID	300 MG	QD	-16	ONGOING
PYRIDOXINE	50 MG	QD	-16	ONGOING
LOSARTAN	50 MG	QD	1	ONGOING
BROWN MIXTURE	15 ML	QID	29	32

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

Event Description	PNEUMOCYSTIS JIROVECI 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] / 39 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	56 (18 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
Duration of AE	18 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	PNEUMOCYSTIS JIROVECI PNEUMONIA
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
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）のアジア人男性であり，第 1 ピリオドにプラセボ群にランダム化された。BMI は 22.0（標準体重と判断された），非喫煙者及び非飲酒者であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），潜伏結核（20[redacted] 年 [redacted] 月），高血圧，高脂血症，骨粗鬆症，皮膚良性新生物であった。メトトレキサート（以下「MTX」）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者はニューモシスチス・イロベチイ肺炎を発現し，死亡した。

Clinical Course of Event 1:

投与 39 日目（最終投与後 1 日目），被験者は急性呼吸窮迫症候群を伴う肺炎を発現し，翌日に入院した。被験者は投与 29 日目に発現した上気道感染を併発していた。組入れ時に活動性肺

感染症の徴候は認められなかった。投与 40 日目，被験者は急性呼吸窮迫症候群のため集中治療室に移された。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で，ニューモシスチス・イロベチイは陽性であった。気管内挿管を行い，人工呼吸器を装着したが被験者の肺機能は低下し，呼吸困難が進行した。初回の胸部 X 線検査では，上肺野及び下肺野に硬化が認められ，肺水腫を伴う軽度の心拡大，及び気管内チューブの位置が確認された。投与 45 日目，再度胸部 X 線検査が行われ，両肺野にわたるすりガラス状陰影が認められ，気縦隔症並びに頚部及び胸壁にわたる皮下気腫が確認された。最終診察時点の胸部 X 線検査で，肺水腫又は肺炎による両肺野にわたる硬化，両側胸水，及び気縦隔症が認められた。治療薬としてタゾバクタム／ピペラシリン，メチルプレドニゾロン，ペラミビル，オセルタミビル，bactrim，レボフロキサシン，テイコプラニン及びメロペネムが投与された。関連する併用薬は，MTX，セレコキシブ，イソニアジド及びロサルタンであった。投与 56 日目（最終投与後 18 日目），被験者は入院中に死亡した。主な死因は急性呼吸窮迫症候群で，副次的な死因は肺炎であった。剖検は行われなかった。治験薬の皮下投与の最終投与日は投与 29 日目，経口投与の最終投与日は投与 38 日目であった。

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。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	PJ PCR Reference Range: Negative	MYCO-IGG Reference Range: Negative < 100	MYCO-IGM Reference Range: < 770	EB-VCAG Reference Range: Negative < 18	EB-VCAM Reference Range: Negative < 36
Day 40	Not Provided	Positive 641.1	Negative 31.5	Not Provided	Not Provided
Day 41	P.J DNA Positive	Not Provided	Not Provided	Not Provided	Not Provided
Day 50	Not Provided	Not Provided	Not Provided	Positive 241.0	Negative < 10.0

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.80 - 3.00 × 1GI/L	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 GI/L
Day 1 (Baseline)	1.45	8.23
Day 13	1.30	7.23
Day 29	1.26	6.22

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
急性腎盂腎炎	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 mg QD to Adalimumab 40 mg EOW	6[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
CORONARY ARTERY DISEASE: CORONARY ARTERY SPASTIDIC DISORDER (INVOLVE DISTAL-LEFT ANTERIOR DESCENDING ARTERY)	
HYPERLIPIDEMIA: DYSLIPIDEMIA	
HYPERTENSION	
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ACUTE DIARRHEA	[redacted]20[redacted]
GASTRIC ULCER (CHRONIC)	
OLD RECURRENT ISCHEMIC STROKE (TWICE)	
SKIN ITCH	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 PERIOD 1 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 183	183
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT SWITCHING	SC	[redacted]20[redacted] / 127	[redacted]20[redacted] / 183	57

Other Medications - Medications 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
CLOPIDOGREL	75 MG	QD	-330	ONGOING
FAMOTIDINE	20 MG	BID	-330	ONGOING
HYZAAR	0.5 OTHER	QD	-330	ONGOING
LEVOCETIRIZINE	5 MG	QD	-281	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-127	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	QD	-106	ONGOING
NAPROXEN	250 MG	QD	-36	ONGOING
CADUET	1 OTHER	QD	36	ONGOING
CLONAZEPAM	0.5 MG	OTHER	36	ONGOING

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

Event Description	RIGHT ACUTE PYLONEPHRITIS
Preferred term	急性腎盂腎炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 108
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	119
Duration of AE	12 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，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，投与 127 日目にアダリムマブ 40 mg 群に移行した。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），高血圧，冠動脈疾患であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）を使用中であり，副腎皮質ステロイドの使用歴があった。被験者は急性腎盂腎炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 108 日目，被験者は発熱，右側腹部痛及び排尿困難（数日間にわたり頻繁に発現）を伴う急性右腎盂腎炎を発現し，入院した。治療薬としてスルファメトキサゾール，セファゾリン，イセパマイシン及び paracetamol が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX であった。本事象のため治験薬の皮下投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 99 日目），投与 127 日目に投与が再開された。また，本事象のため治験薬の経口投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 110 日目），投与 121 日目に投与が再開された。投与 114 日目，被験者は退院した。投与 119 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。

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
虫垂炎	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 mg QD to Adalimumab 40 mg EOW	2[redacted]	FEMALE	WHITE

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)
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 196	196
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT SWITCHING	SC	[redacted]20[redacted] / 160	[redacted]20[redacted] / 196	37

Other Medications - Medications 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
INTRAUTERINE CONTRACEPTIVE			Y: 20[redacted]	ONGOING

DEVICE				
FOLIC ACID	7.5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	10 MG	EVERY WEEK	-147	ONGOING

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

Event Description	APPENDICITIS
Preferred term	虫垂炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 90
Age at AE Onset	2[redacted]
AE Stopped Rx Day	99
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	OTHER CAUSES UNKNOWN
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，2[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，投与 160 日目にアダリムマブ 40 mg 群に移行した。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。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は虫垂炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 90 日目，被験者は虫垂炎を発現した。投与 92 日目，虫垂切除が行われ，成功した。関連する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が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX であった。治験薬の皮下投与は投与 86 日目に行われ，次回の投与は投与 102 日目であった。本事象のため治験薬の経口投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 90 日目），投与 95 日目に投与が再開された。投与 99 日目，虫垂炎は消失したと判断された。詳細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，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，被験者が虫垂炎を発症しやすい年齢であったことを挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.91 - 4.28 × 10^9/L	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^9/L
Day 1 (Baseline)	0.76	1.62
Day 86	1.00	2.00
Day 102	1.15	2.37

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]	Placebo	5[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DEPRESSION: DEPRESSIVE DISORDER	[redacted]20[redacted]
HEARING DISORDER: HEARING LOSS	[redacted]19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BURN TO FACE HEAD AND NECK	[redacted]19[redacted]
CLOSED FRACTURE OF MAXILLA	[redacted]19[redacted]
ERECTILE DYSFUNCTION	[redacted]20[redacted]
FRACTURE LEFT MIDDLE FINGER	[redacted]20[redacted]
RECTAL BLEEDING	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: CRUSH INJURY TO RIGHT INDEX FINGER	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (ONGOING, P29Y 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 INITIAL TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 184	184

Other Medications - Medications 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
PANADEINE CO	30/500 MG	BID	-315	ONGOING
PARACETAMOL	500 MG	BID	-315	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	-274	ONGOING
METHOTREXATE	25 MG	EVERY WEEK	-260	177
TADALAFIL	10 MG	PRN	-153	ONGOING
SERTRALINE	50 MG	QD	-56	123
PREDNISOLONE	10 MG	QD	-40	32
MORPHINE	10 MG	OTHER	32	32
ONDANSETRON	4 MG	TID	32	33

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

Event Description	GASTROENTERITIS
Preferred term	胃腸炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 32
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	35
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，5[redacted] 歳（登録時）の白人男性であり，プラセボ群にランダム化され，投与 184 日目にウパダシチニブ 15 mg 群に移行した。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。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は胃腸炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 32 日目，被験者は胃腸炎を発現した。被験者は先行して体重減少を発現していた。投与 31 日目，被験者はビール 4 杯（約 2 リットル），鶏肉及びキッシュを口にした後，腹痛及び嘔吐を発現し，翌日（投与 32 日目）に入院した。投与 30 日目以降，被験者は食事をしていなかった。関連する臨床検査値を下表に示す。心電図検査，胸部及び腹部 X 線検査はいずれも正常であった。治療薬として osmotan，dextrose 及び塩化ナトリウム注射剤，モルヒネ，シクリジン，プロクロルペラジン，Gaviscon advance 及びオンダンセトロンが静脈内投与された。関連する併用薬は，MTX，葉酸，プレドニゾロン，panadeine co，paracetamol 及びオメプラゾールであった。治験薬の皮下投与は隔週であり，本事象はその間に発現したため投与が中断されることはなかった。本事象のため治験薬の経口投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 32 日目），投与 36 日目に投与が再開された。被験者は退院した。投与 35 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，胃腸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	White Blood Cells Reference Range: 4 - 11 10^9/L	Absolute Neutrophils Reference Range: 2 - 7 10^9/L	CRP Reference Range: 0 - 5 mg/L	Creatinine Reference Range: 80 - 115 umol/L
32	18.4	15.8	114	62

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
右室拡張	X	X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Adalimumab 40 mg EOW	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
EYE DISEASE/DISORDER: CATARACTS RIGHT EYE	20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: MENIERS DISEASE	19[redacted]
HEARING DISORDER: DEAF IN LEFT EAR	19[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: HIGH CHOLESTEROL	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
OBESITY: OBESITY	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ACID REFLEX	20[redacted]
HEADACHES	19[redacted]
SEASONAL ALLERGIES	20[redacted]
TAKOTSUBO CARDIOMYOPATHY	[redacted]20[redacted]
TREMORS HAND AND HEAD	20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: CATARACTS LEFT EYE	20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: TONSILLECTOMY	19[redacted]
GASTROINTESTINAL: COLONOSCOPY AND ENDOSCOPY	20[redacted]
WHOLE BODY: BUNIONECTOMY LEFT TOE	19[redacted]
WHOLE BODY: BUNIONECTOMY RIGHT TOE	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, P31Y 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)
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 17	17

Other Medications - Medications 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
THOMAPYRIN N	500 MG	PRN	Y: 19[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	2000 IU	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
CALCIUM CARBONATE	500 MG	PRN	Y: 19[redacted]	ONGOING
ADVIL PM	200 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
LISINOPRIL	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FISH OIL	2000 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
HYDROCHLOROTHIAZIDE	25 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CO-TYLENOL	400 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
CYANOCOBALAMIN	500 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CENTRUM SILVER	1,200 ML	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ATORVASTATIN	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MAGNESIUM	250 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METOPROLOL	50 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
PRIMIDONE	50 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
BOTULINUM TOXIN TYPE A	10 ML	OTHER	-170	ONGOING
PANTOPRAZOLE	40 MG	QD	-170	ONGOING
GINKGO BILOBA	200 MG	QD	-111	ONGOING
PANAX GINSENG	500 MG	QD	-111	ONGOING

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

Event Description	SUB MASSIVE BILATERAL PULMONARY EMBOLISM WITH RIGHT VENTRICULAR DILATATION

Preferred term	肺塞栓症; 右室拡張
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 24 (7 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
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	CT ANGLO CHEST WITH CONTRAST
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，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，アダリムマブ 40 mg 群にランダム化された。BMI は 41.3（肥満と判断された），元喫煙者（1.5 箱／日を 31 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～），高血圧であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は肺塞栓症及び右室拡張を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 24 日目（最終投与後 7 日目），被験者は息切れ（5 日前から発現）を伴う肺塞栓症を発現し，入院した。被験者は胸痛及び最近の旅行歴を否定した。酸素飽和度（室内）は 83%で低酸素状態であり，酸素補充を必要とした。腓腹の圧痛又は足部浮腫は認められなかった。胸部コンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査（造影剤あり）で，右室ストレインを伴う両側の亜広範型肺塞栓症が認められた。経胸壁心エコー検査で収縮機能の正常が確認された。下肢のドップラー検査で深部静脈血栓症は認められなかった。治療薬としてヘパリン及びワルファリンが投与された。2D ドップラー検査で左右の心房の正常が確認された。5 日後，再度 CT 検査が行われ，塞栓の軽度から中等度の改善が認められた。関連する臨床検査値を下表に示す。関連する併用薬は，MTX，リシノプリル，ヒドロクロロチアジド，acetylsalicylic acid 及びメトプロロールであった。肺塞栓症及び右室拡張のため治験薬の皮下投与及び経口投与は中止された（皮下投与の最終投与日は投与 17 日目，経口投与の最終投与日は投与 24 日目）。投与 32 日目，被験者は退院した。最終診察時点で肺塞栓症及び右室拡張は未消失と判断された。詳細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，肺塞栓症及び右室拡張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，高血圧，被験者の年齢及び肥満（BMI が 40 超）を挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	D- Dimer Reference Range: Not Provided	Troponin eference Range: Not Provided	White Blood Cells Reference Range: Not Provided	Hemoglobin Reference Range: Not Provided
Day 24	3.90	0.22 0.20	7.1	12.9

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Creatinine Reference Range: Not Provided	Glomerular Filtration Rate Reference Range: Not Provided
Day 24	1.38	40

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	LDL Cholesterol Reference Range: Not Provided	Pro-B Natriuretic Peptide Reference Range: Not Provided	Globulin Reference Range: Not Provided
Day 25	76	3963	4.2

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Platelet Count Reference Range: Not Provided	Prothrombin Time Reference Range: Not Provided	Internationalized Ratio Reference Range: Not Provided	Partial Thromboplastin Time Reference Rang: Not Provided
Day 25	254	10.2	0.9	25.0

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
食中毒	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
CHOLELITHIASIS	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CORONARY CALCIFICATIONS	[redacted]20[redacted]
FATTY LIVER	20[redacted]
HEARTBURN PREVENTION	20[redacted]
LAMINATED GALLSTONES	[redacted]20[redacted]
POSSIBLE MYOCARDIAL INFARCT	20[redacted]
POSTMENOPAUSE	20[redacted]
UTI	[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)
PLACEBO INITIAL TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 183	183
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT SWITCHING	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99	[redacted]20[redacted] / 183	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
BCG VACCINE			Y: 19[redacted]	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	QD	Y: 20[redacted]	180
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	345
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
RANITIDINE	150 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FISH OIL	500 MG	QD	-342	ONGOING
LOSARTAN	25 MG	OTHER	41	ONGOING
AUGMENTIN	875 MG	BID	168	175
GADOTERIDOL	20 ML	OTHER	180	180
METOCLOPRAMIDE	5 OTHER	OTHER	180	180
AXOTAL	50/325 MG	PRN	180	181
CEFTRIAXONE	1 OTHER	OTHER	180	181
FAMOTIDINE	20 MG	BID	180	181
ONDANSETRON	4 OTHER	PRN	180	181
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	BID	180	182
THIAMINE	100 MG	QD	180	ONGOING

EVENT #1 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	FOOD POISONING
Preferred term	食中毒
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 180
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	182
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	MENINGIOMA, FOOD POISONING, VOMITING AND HEADACHE.
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，プラセボ群にランダム化され，投与 99 日目にウパダシチニブ 15 mg 群に移行した。BMI は 50.4（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，胆石症であった。メトトレキサート（以下「MTX」）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は食中毒を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 180 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は悪心，嘔吐及び頭痛を伴う食中毒を発現し，同日に入院した。被験者の家族に病人はいなかった。脳の核磁気共鳴画像法検査及びコンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査で，髄膜腫を示す病変が認められた。腎の CT 検査で胆嚢内腔の大型な胆石及び胆嚢拡張が認められた。髄膜腫及び胆嚢拡張の所見は，臨床的に重要ではないと判断された。治療薬としてメトクロプラミド，セフトリアキソン，オンダンセトロン，ファモチジン及び axotal が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及び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 182 日目，被験者は退院した。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，食中毒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，不衛生な食品を口にしたこと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 to Adalimumab 40 mg EOW	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DEPRESSION: GENERAL	20[redacted]
DIABETES MELLITUS: TYPE 2	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	19[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
OBESITY	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BULGING DISC	20[redacted]
DIABETIC NEUROPATHY	20[redacted]
HYPERCHOLESTEROLEMIA	20[redacted]
HYPERURICOSURIA	20[redacted]
SEASONAL ALLERGIES	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT HAND CARPAL TUNNEL SURGERY	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT KNEE REPLACEMENT	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT HAND CARPAL TUNNEL SURGERY	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT KNEE REPLACEMENT	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, P15Y 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 PERIOD 1 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 184	184

Other Medications - Medications 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
METFORMIN	1000 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
TELMISARTAN	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
TRAMADOL	50 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREGABALIN	150 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
TIZANIDINE	4 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
CELECOXIB	200 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
CITALOPRAM	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ATORVASTATIN	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
GLIPIZIDE	5 MG	QD	-56	ONGOING
ALLOPURINOL	300 MG	QD	9	ONGOING

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

Event Description	BILATERAL PULMONARY EMBOLISM
Preferred term	肺塞栓症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 154
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	157
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	NO KNOWN CAUSALITY PER SOURCE. NO HX FOR CAUSE OF EVENT.
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，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化され，投与 184 日目にアダリムマブ 40 mg 群に移行した。BMI は 47.3，元喫煙者（2 箱／日を 15 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～），高血圧，肥満，高コレステロール血症であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は肺塞栓症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 154 日目，被験者は両肺に広範囲の肺塞栓症を発現した。被験者は先行して左耳出血及び息切れを発現していた。被験者は，息切れ及び胸痛のため病院を受診した。心電図検査で，正常脈，右軸偏位，異常 T 波が認められた。コンピュータ断層撮影血管造影検査で両側の肺塞栓症及び右心ストレインが確認された。静脈のドップラー検査では，両下肢に深部静脈血栓症の所見は認められなかった。臨床検査値の報告はなかった。治療薬としてワルファリンが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX であった。本事象のため治験薬の皮下投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 141 日目），投与 162 日目に投与が再開された。また，本事象のため治験薬の経口投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 154 日目），投与 163 日目に投与が再開された。投与 157 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，肺塞栓症の他の病因として，肥満，並びに原疾患の関節リウマチ及び人工膝関節置換後の状態を背景とした運動障害を挙げた。

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		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo	5[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
CHOLECYSTITIS	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: ACID REFLUX	[redacted]20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: RESOLVED	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CARPAL TUNNEL SYNDROME OF THE LEFT HAND	20[redacted]
ERECTILE DYSFUNCTION	[redacted]20[redacted]
INGUINAL HERNIA	20[redacted]
INTERMITTENT EDEMA OF EXTREMITY	20[redacted]
LEFT LEG FRACTURE	19[redacted]
RIGHT HAND CARPAL TUNNEL SYNDROME	20[redacted]
SLEEP APNEA	20[redacted]
TORN ROTATOR CUFF- RIGHT SHOULDER	[redacted]20[redacted]
VITAMIN D DEFICIENCY	20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: BILATERAL CONGENITAL CATARACTS REMOVED WITH LENS PLACED	19[redacted]
GASTROINTESTINAL: CHOLECYSTECTOMY	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: ARTHROSCOPY- RIGHT SHOULDER	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: CERVICAL SPINAL FUSION OF C4-C6 WITH HARDWARE	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT WRIST CARPAL TUNNEL SURGERY	20[redacted]
PULMONARY: UVULOPALATOPHARYNGOPLASTY	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 INITIAL TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 1	[redacted] / 113	113
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT SWITCHING	ORAL	[redacted] / 105	[redacted] / 113	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
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
ASCORBIC ACID	500 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CYANOCOBALAMIN	1000 UG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	5000 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MAGNESIUM	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	OTHER	-227	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-227	ONGOING
OMEPRAZOLE	40 MG	QD	-227	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	-227	ONGOING
TRAMADOL	50 MG	BID	-227	ONGOING
FUROSEMIDE	40 MG	QD	63	ONGOING
POTASSIUM	10 MEQ	QD	63	ONGOING
SPIRONOLACTONE	50 MG	QD	113	ONGOING

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

Event Description	CELLULITIS
Preferred term	蜂巣炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 113

Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	141 (28 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
Duration of AE	29 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	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，5[redacted] 歳（登録時）の白人男性であり，プラセボ群にランダム化され，投与 105 日目にウパダシチニブ 15 mg 群に移行した。非喫煙者であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），四肢の間欠性の浮腫であった。メトトレキサート（以下「MTX」）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は蜂巣炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 113 日目，被験者は両下肢の腫脹，浮腫及び発赤を訴えた。被験者は，かかりつけ医を受診して経口抗生物質を処方されたが，2 週間経過しても改善しなかった。被験者の状態は悪化し，何度か発熱が認められた。投与 129 日目，被験者は抗生物質に無反応な蜂巣炎及び浮腫を精査するため入院した。胸部 X 線検査及び心電図検査はいずれも正常であった。治療薬としてドキシサイクリン，Bactrim，バンコマイシン及びクリンダマイシンリンが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及び prednisone であった。本事象のため治験薬の皮下投与及び経口投与は中止された（皮下投与の最終投与日は投与 105 日目，経口投与の最終投与日は投与 113 日目）。投与 134 日目，被験者は退院した。投与 141 日目（最終投与後 28 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「関連なし」と判断した。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。

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
卵巣嚢胞破裂	X	X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo	4[redacted]	FEMALE	BLACK OR AFRICAN AMERICAN

Medical History*	Onset Date
DEPRESSION: NO CONMEDS, MILD DEPRESSION	[redacted]20[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: DRUG ALLERGY: DOXYCYCLINE	20[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: LATEX	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CESAREAN BIRTH	19[redacted]
CESAREAN BIRTH	20[redacted]
CHICKEN POX	19[redacted]
MRSA REMOVAL FROM ABDOMEN	20[redacted]
OVARIAN CYSTS	[redacted]20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: TONSILLECTOMY	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: ARTHROSCOPY KNEE/HAND	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: CARPAL TUNNEL RELEASE RIGHT	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 INITIAL TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 49	49

Other Medications - Medications 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
BENICAR HCT	20/12.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	43
CALCIUM	600 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	800 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	BID	-229	52
IBUPROFEN	800 MG	BID	-229	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-229	ONGOING
CYANOCOBALAMIN	500 UG	QD	-77	ONGOING
FOLIC ACID	400 UG	QD	-77	ONGOING
HYZAAR	12.5-50 MG	QD	44	52
PROMETHAZINE	25 MG	PRN	50	54
TRAMADOL	50 MG	PRN	50	56
OXYCOCET	UNKNOWN OTHER	OTHER	51	52
PARACETAMOL	325 MG	PRN	51	ONGOING
HYDROMORPHONE	1 MG	OTHER	52	52
ONDANSETRON	4 M MG	OTHER	52	53

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

Event Description	RUPTURED OVARIAN CYST
Preferred term	卵巣嚢胞破裂
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 52 (3 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	55 (6 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
Duration of AE	4 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 HISTORY OF CYSTS
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）の黒人女性であり，第 1 ピリオドにプラセボ群にランダム化された。非喫煙者及び非飲酒者であった。関連する病歴は，関節リウマチ（19[redacted] 年～），卵巣嚢胞，及び帝王切開（2 回）であった。メトトレキサート（以下「MTX」）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は卵巣嚢胞破裂を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 52 日目（最終投与後 3 日目），被験者は極度の月経性痙攣，疼痛，悪心及び嘔吐を訴え，救急治療室を受診した。前日の骨盤の超音波検査では異常は認められず，被験者は帰宅していた。投与 52 日目，被験者は卵巣嚢胞破裂と診断された。骨盤のコンピュータ断層撮影検査で，左側付属器の嚢胞病変，子宮内避妊器具の位置の異常，右子宮底部の限局性嚢胞が認められた。経膣超音波検査で両側の複合卵巣嚢胞が認められ，出血性嚢胞の可能性があり，感染症の可能性は否定できなかった。血液培養検査及びメチシリン耐性黄色ブドウ球菌検査は陰性であった。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬としてトラマドール及びプロメタジンが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及び prednisone であった。本事象のため prednisone の投与は中止された（中止前の最終投与日は投与 50 日目）。本事象のため治験薬の皮下投与及び経口投与は中止された（皮下投与の最終投与日は投与 43 日目，経口投与の最終投与日は投与 49 日目）。投与 55 日目（最終投与後 6 日目），本事象は消失したと判断され，被験者は同日に退院した。

治験責任医師は，卵巣嚢胞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，卵巣嚢胞破裂は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，既存の卵巣嚢胞を挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	White Blood Cells Reference Range: 3.5 - 10.8 K/MICROL	Hemoglobin Reference Range: 11.5 - 15.3 g/dL	Potassium Reference Range: 3.5 - 5.2 mmol/L
Day 52	20.9	Not Reported	Not Reported
Day 53	Not Reported	9.6	3.2
Day 54	17.0	10.0	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
股関節部骨折	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 mg QD to Adalimumab 40 mg EOW	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
CANCER: BASAL CELL CARCINOMA - FOREHEAD	20[redacted]
CANCER: BASAL CELL CARCINOMA ON NOSE	19[redacted]
DEPRESSION: N/A	19[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	19[redacted]
OSTEOARTHRITIS	20[redacted]
OSTEOPOROSIS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ANGEL FOOD CAKE SENSITIVITY	20[redacted]
BACK PROBLEM	20[redacted]
BENIGN UTERINE FIBROID TUMOR	19[redacted]
BLOOD CLOT IN RIGHT LEG	20[redacted]
ENVIRONMENTAL ALLERGIES	20[redacted]
GENITOURINARY: HYSTERECTOMY	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT KNEE REPLACEMENT	20[redacted]
WHOLE BODY: RIGHT BREAST BENIGN MASS REMOVAL	20[redacted]
WHOLE BODY: RIGHT OVARY BENIGN TUMOR REMOVAL	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P40Y 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 PERIOD 1 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 183	183
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT SWITCHING	SC	[redacted]20[redacted] / 113	[redacted]20[redacted] / 183	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
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
PAROXETINE	20 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
ALENDRONIC ACID	70 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
B COMPLEX FORMULA 1	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALCIUM CARBONATE	1 OTHER	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	2000 OTHER	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	800 UG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
LORATADINE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

EVENT #1 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	HIP FRACTURE
Preferred term	股関節部骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 35
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	38
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	HIP FRACTURE OCCURED DUE TO A FALL. OSTEOPENIA ASSOCIATED WITH OLD AGE.
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，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化され，投与 113 日目にアダリムマブ 40 mg 群に移行した。BMI は 29.8（過体重と判断された），喫煙者（1 箱／日を 40 年間），非飲酒者であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），骨粗鬆症，変形性関節症，腰痛及び左人工膝関節置換であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は股関節部骨折を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 35 日目，被験者は階段を踏み外して転倒し，救急治療室に搬送された。被験者は体重を支えるのが困難で，外旋変形があり，右下肢痛，右下肢の短縮を伴う股関節部骨折のため入院した。胸部 X 線検査，脳のコンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査（造影剤なし），及び頚椎の CT 検査（造影剤なし）はいずれも正常であった。股関節の X 線検査（2/3 方向）で右大腿骨転子間骨折が認められた。投与 36 日目，髄内釘及びラグスクリューを用いて内固定による観血的整復術が行われた。合併症は認められなかった。再度行われた股関節の X 線検査では，右大腿骨頚部骨折に対する外科処置が確認され，外科用の金属器具が解剖学的に正常に近い位置に配列されていることが確認された。本事象のために投与された治療薬は報告されなかった。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及び prednisone であった。本事象のため治験薬の皮下投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 35 日目），投与 37 日目に投与が再開された。また，本事象のため治験薬の経口投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 35 日目），投与 38 日目に投与が再開された。投与 38 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，股関節部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，既存の骨減少症を背景とした転倒による骨折を挙げた。

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
敗血症	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo	3[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: GASTROESOPHAGEAL REFLUX	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BACTERURIA	20[redacted]
INSOMNIA	20[redacted]
NEUTROPHILIA	[redacted]20[redacted]
PSORAISIS	19[redacted]
URETRAL DILATATION FOR RECURRENT URINARY TRACT INFECTION	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: CAESAREAN SECTION	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P11Y 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 INITIAL TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 130	130
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT SWITCHING	ORAL	[redacted]20[redacted] / 105	[redacted]20[redacted] / 130	26

Other Medications - Medications 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	1.0 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ORPHENADRINE	100 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
PIROXICAM	15.0 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	10.00 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
VITAMIN B COMPLEX	2.0 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

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

Event Description	SEPSIS OF UNKNOWN ORIGIN
Preferred term	敗血症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 130
Age at AE Onset	3[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，3[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，プラセボ群にランダム化され，投与 105 日目にウパダシチニブ 15 mg 群に移行した。関連する病歴は，細菌尿，好中球増加症，反復性尿路感染，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。メトトレキサート（以下「MTX」）及びステロイド（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 130 日目，被験者は敗血症の特徴的な症状である発熱，頭痛，悪寒及び関節痛を伴う原因不明の敗血症を発現し，入院した（意識レベルは正常）。被験者は投与 15 日目から貧血，難治性膝関節滑膜炎及び好中球増加症の増悪（いずれも非重篤な有害事象）を発現し，継続中であった。本事象のために治療薬が投与されたが，薬剤名は報告されなかった。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及び prednisone であった。本事象のため治験薬の皮下投与及び経口投与は中止された（皮下投与の最終投与日は投与 119 日目，経口投与の最終投与日は投与 130 日目）。投与 136 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，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 Drug	Death	Event of Interest
心不全	X			X
心原性ショック	X			
胃腸炎	X	X		X
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	X	X		X
敗血症	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ASTHMA: ASTHMA	19[redacted]
HYPERTENSION: HYPERTENSION	20[redacted]
OSTEOPOROSIS: DIAGNOASED ON [redacted] 20[redacted]	[redacted]20[redacted]
PERIPHERAL NERVE DISORDER: CARPAL TUNNEL SYNDROME	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BASAL CELL CARCINOMA	[redacted]20[redacted]
DRY EYES	[redacted]20[redacted]
HERPES ZOSTER	20[redacted]
LEFT BUNDLE BRANCH BLOCK	[redacted]20[redacted]
POST MENOPAUSAL	20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: TONSILLECTOMY	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: TOES LEFT AND RIGHT HAMMER TOE REPAIR	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 INITIAL TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	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
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	81.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	77
ATENOLOL	100.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	77
CELECOXIB	200.00 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PERINDOPRIL	4.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	7.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	80
FOLIC ACID	5.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15.0 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
ANTIDIARRHEAL MICROORGANISMS	1.0 OTHER	QD	-149	77
ULTRACET	100.0 MG	PRN	-149	ONGOING
OPHTHALMOLOGICALS	2.0 OTHER	PRN	-29	ONGOING
CALTRATE PLUS	1.0 OTHER	QD	-14	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	2 OTHER	EVERY WEEK	-14	ONGOING
ZOLEDRONIC ACID	5.0 G	OTHER	-14	ONGOING
BUDESONIDE	100.0 UG	BID	57	ONGOING
CETIRIZINE	10.0 MG	QD	57	ONGOING
AUGMENTIN	1.20 G	TID	70	74
METHYLPREDNISOLONE	80.0 MG	BID	77	77
MOXIFLOXACIN	400.0 MG	QD	77	78
DEXMEDETOMIDINE	0.2-0.8 UG/KG	OTHER	77	80
NEUROBION	1.0 OTHER	QD	77	80
METOCLOPRAMIDE	10.00 MG	TID	77	83
ASCORBIC ACID	1.5 G	QD	77	84
PHOSPHORIC ACID	10.00 ML	TID	77	85
BACTRIM	4.00 OTHER	QID	77	87
ENOXAPARIN	40.0 MG	QD	77	94
PANTOPRAZOLE	40.0 MG	QD	77	94

VITAMINS, OTHER COMBINATIONS	1.00 OTHER	TID	77	ONGOING
ASCORBIC ACID W/BETACAROTENE/BIOTIN	200.0 ML	TID	78	80
ACETYLSALICYLIC ACID	150.0 MG	QD	78	90
BISOPROLOL	1.25 MG	BID	78	90
ATORVASTATIN	40.0 MG	QD	78	ONGOING
CLOPIDOGREL	75.0 MG	QD	78	ONGOING
CLINDAMYCIN	600.00 MG	QID	79	82
AMIODARONE	900.00 MG	QD	79	87
DOBUTAMINE	TITRATED G	QD	79	87
INSULIN ASPART	2.00 IU	PRN	79	87
PARACETAMOL	1.0 G	QID	79	94
FUROSEMIDE	40.0 MG	BID	80	89
LORAZEPAM	1.0 MG	OTHER	80	ONGOING
CARBOHYDRATES NOS W/FATS NOS/MINERA	125.00 ML	BID	81	87
GRANISETRON	1.00 MG	TID	81	87
AMINO ACIDS NOS W/MINERALS NOS/VITAMINS NOS	1.0 OTHER	QD	81	90
PREDNISONE	40.00 MG	QD	81	90
PARACETAMOL	1.0 G	QID	81	ONGOING
MEROPENEM	2.0 G	TID	83	87
MICAFUNGIN	100.0 MG	QD	83	87
NOREPINEPHRINE	TITRATED MG/KG	QD	83	87
MOVICOL	1.00 OTHER	BID	84	ONGOING

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

Event Description	GASTROENTIRITIS
Preferred term	胃腸炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 70
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	87 (16 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
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	SEPTICEMIA
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2 : EVENT OF INTEREST, SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

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] / 70
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	121 (50 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
Duration of AE	52 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, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION, LIFE THREATENING

EVENT #3 : EVENT OF INTEREST, SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	SEPTICEMIA
Preferred term	敗血症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 70
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	87 (16 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
Duration of AE	18 DAYS
Severity	LIFE THREATENING
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	UNKNOWN
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES

SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, LIFE THREATENING

EVENT #4 : EVENT OF INTEREST, SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	HEART FAILURE
Preferred term	心不全
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 78 (7 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	83 (12 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
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, PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION, LIFE THREATENING

EVENT #5 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	PATIENT DEVELOPED CARDIOGENIC SHOCK
Preferred term	心原性ショック
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 84 (13 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	87 (16 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
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	CORONARY ARTERY DISEASE
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，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，プラセボ群にランダム化された。BMI は 28.0（過体重と判断された），非喫煙者及び非飲酒者であった。関連する病歴は，関節リウマチ（19[redacted] 年～），左脚ブロック及び高血圧であった。メトトレキサート（以下「MTX」）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は胃腸炎，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，心不全，敗血症及び心原性ショックを発現した。

Clinical Course of Events 1, 2, 3, 4, and 5:

投与 70 日目，被験者は胃腸炎，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び敗血症を発現し，胃腸炎及び息切れの症状により入院した。過去のリンパ球数（絶対値）及び好中球数（絶対値）を下表に示す。被験者は当初，胃腸炎及び間質性肺疾患の疑いのため入院した。投与 83 日目，血中 β-D-グルカン（基準範囲：陰性）でニューモシスチス肺炎及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎が確認された。投与 84 日目，気管支肺胞洗浄検査でニューモシスチス肺炎及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎はいずれも陽性で，両肺のすりガラス様陰影が確認された。被験者は状態が悪化した後，他の病院に転院された。その後，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎と診断され，挿管された。被験者は，集中治療室に入室中の投与 78 日目（最終投与後 7 日目）に心不全を発現し，投与 84 日目（最終投与後 13 日目）に心原性ショックを発現した。血管造影検査で重症な冠動脈疾患が認められ，冠動脈ステント（2 本）が装着された。施術後に左室駆出率は正常となり，被験者は抗菌薬及び支持療法に対して良好に反応した。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬としてカリウム，イバブラジン，オーグメンチン配合錠，メチルプレドニゾロン，モキシフロキサシン，デクスメデトミジン，neurobion，メトクロプラミド，アテノロール，Bactrim，エノキサパリン，パントプラゾール，acetylsalicylic acid，ビソプロロール，アトルバスタチン，クロピドグレル，クリンダマイシン，アミオダロン，ドブタミン，paracetamol，フロセミド，ノルエピネフリン，prednisone 及びロラゼパムが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX，セレコキシブ，ultracet，prednisone，アテノロール，ペリンドプリル及びブデソニドであった。胃腸炎，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び敗血症のため治験薬の皮下投与及び経口投与は中止された（皮下投与の最終投与日は投与 69 日目，経口投与の最終投与日は投与 71 日目）。投与 83 日目（最終投与後 12 日目），心不全は消失したと判断された。投与 87 日目（最終投与後 16 日目），被験者は退院し，胃腸炎，敗血症及び心原性ショックは消失したと判断された。投与 121 日目（最終投与後 50 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，胃腸炎及び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，胃腸炎及び敗血症は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

治験責任医師及び治験依頼者は，心不全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（6[redacted] 歳），先行して発現した敗血症，既存のリウマチ疾患，左脚ブロック及び高血圧をリスク因子として挙げた。

治験責任医師及び治験依頼者は，心原性ショック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（6[redacted] 歳），基礎疾患のリウマチ性疾患，スクリーニング時に認められた左脚ブロック，及び高血圧を挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^9/L	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^9/L
Day 1 (Baseline)	1.64	5.37
Day 57	1.09	8.84

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
下気道感染	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 mg QD	4[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: ANEMIA	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
HIATUS HERNIA	19[redacted]
HYPERCHOLESTEROLEMIA	20[redacted]
LYMPHOPENIA	[redacted]20[redacted]
RENAL CALCULI	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,2 - 4)
CIGARETTES (BEFORE, P15Y 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 PERIOD 1 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 183	183

Other Medications - Medications 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
OMEPRAZOLE	40.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	27
DICLOFENAC	1.0 OTHER	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	20.0 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	10.0 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
VIMOVO	1.0 OTHER	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
SIMVASTATIN	10.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	27
BUDESONIDE	1.0 OTHER	BID	3	9
CEFTRIAXONE	2.0 G	QD	3	9
IPRATROPIUM	1.0 OTHER	OTHER	3	9
MONTELUKAST	10.0 MG	QD	3	9
PARACETAMOL	1.0 G	OTHER	3	9
SODIUM CHLORIDE	1.00 L	OTHER	3	9
STERIMAR	2.0 OTHER	OTHER	3	9
ZOLPIDEM	10.0 MG	OTHER	3	9
OXYMETAZOLINE	1.00 OTHER	PRN	20	158
SIMVASTATIN	20.0 MG	QD	28	127
DOXYCYCLINE	100.0 MG	QD	57	71
FLUTICASONE	200.0 UG	BID	57	72
CLARITHROMYCIN	500.00 MG	BID	83	85

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

Event Description	LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION
Preferred term	下気道感染
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 3
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	7
Duration of AE	5 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, LIFE THREATENING

EVENT #2 : EVENT OF INTEREST, SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	GASTROENTIRITIS
Preferred term	胃腸炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 83
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	87
Duration of AE	5 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	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（20[redacted] 年～）及びリンパ球減少症であった。メトトレキサート（以下「MTX」）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）及び使用中であり，最近，抗生物質を使用していた。被験者は下気道感染及び胃腸炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 3 日目，被験者は咳嗽，鼻汁，身体の疼痛及び発熱を伴う下気道感染を発現し，投与 6 日目に入院した。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として塩化ナトリウム，セフトリアキソン，sterimar，ゾルピデム，イプラトロピウム，ブデソニド，paracetamol 及びモンテルカストが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，vimovo，ジクロフェナク，MTX 及び prednisone であった。下気道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 7 日目，下気道感染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，下気道感染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 83 日目，被験者は食中毒による胃腸炎を発現し，入院した。被験者は先行して副鼻腔炎及び咽頭炎（いずれも非重篤な有害事象，消失）を発現しており，治療薬としてドキシサイクリンを投与された。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬としてクラリスロマイシン，hyoscine，オンダンセトロン，パントプラゾール，kantrexil，lactobacillus，paracetamol，gelatin tannate，セフォタキシム，smecta 及びロペラミドが投与された。胃腸炎のため治験薬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，vimovo，ジクロフェナク，MTX 及び prednisone であった。投与 87 日目，被験者は退院し，胃腸炎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「関連なし」と判断した。治験依頼者は，胃腸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
Day 1 (Baseline)	0.50	3.30
Day 15	1.92	3.40
Day 83	2.21	2.04
Day 99	2.02	3.14

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
痙攣発作	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo	5[redacted]	FEMALE	BLACK OR AFRICAN AMERICAN

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: ANEMIA	[redacted]20[redacted]
ANGINA: UNSTABLE ANGINA PECTORIS	20[redacted]
ASTHMA	19[redacted]
CEREBRAL VASCULAR ACCIDENT: HISTORY OF CEREBROVASCULAR ACCIDENT	[redacted]20[redacted]
COGNITIVE OR PSYCHIATRIC DISORDER: MEMORY LOSS	20[redacted]
CONGESTIVE HEART FAILURE	20[redacted]
CORONARY ARTERY DISEASE: CORONARY ARTERY DISEASE	20[redacted]
DEPRESSION: SEVERE RECURRENT MAJOR DEPRESSIVE DISORDER WITH PSYCHOTIC SYMPTOMS	20[redacted]
DIABETES MELLITUS: TYPE II	20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: ALLERGIC CONJUNCTIVITIS BOTH EYES	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	20[redacted]
OBESITY	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: OSTEOARTHRITIS BILATERAL HIPS AND BILATERAL KNEES	[redacted]20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: OSTEOARTHRITIS OF THE NECK	[redacted]20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: RIGHT HAND	20[redacted]
PERIPHERAL NERVE DISORDER: HEMIPARESIS OF LEFT SIDE FOLLOWING CEREBROVASCULAR DISEASE	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
SEIZURE DISORDER/CONVULSIONS: SEIZURE DISORDER	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ALLERGIC RHINITIS	20[redacted]
BILATERAL SHOULDER PAIN	[redacted]20[redacted]
CONSTIPATION	20[redacted]
DIFFICULTY SLEEPING	20[redacted]
FIBROMYALGIA	[redacted]20[redacted]
HYPERCHOLESTEROLEMIA	20[redacted]
LEFT FINGER DEFORMITY (METACARPOPHALANGEAL 3)	[redacted]20[redacted]
LOW BACK PAIN	20[redacted]
LUMBAGO WITH SCIATICA	20[redacted]
MILD TO MODERATE HALLUX VALGUS DEFORMITY OF THE FIRST TOE LEFT FOOT	[redacted]20[redacted]
MILD TO MODERATE HALLUX VALGUS DEFORMITY OF THE FIRST TOE RIGHT FOOT	[redacted]20[redacted]
OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA	20[redacted]
PAIN RIGHT HIP	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
URINARY INCONTINENCE	[redacted]20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: HYSTERECTOMY	20[redacted]
WHOLE BODY: LEFT OVARIAN CYST REMOVAL	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,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)
PLACEBO INITIAL TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 183	183
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT SWITCHING	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99	[redacted]20[redacted] / 183	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
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
COLECALCIFEROL	2000 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVOTHYROXINE	100 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
AMLODIPINE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CLOPIDOGREL	75 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
EZETIMIBE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	144
LOSARTAN	50 MG	QD	Y: 20[redacted]	144
CANNABIS SATIVA	UNKNOWN OTHER	PRN	Y: 20[redacted]	155
LEVETIRACETAM	500 MG	QD	Y: 20[redacted]	151
ISOSORBIDE MONONITRATE	60 MG	QD	Y: 20[redacted]	330
BISACODYL	100 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
CLONIDINE	0.1 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
GLYCERYL TRINITRATE	0.4 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
MONTELUKAST	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
NAPHCON-A	1 GTT	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
PANTOPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SALBUTAMOL	3 ML	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
SALBUTAMOL	108 UG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
ALL OTHER NON-THERAPEUTIC PRODUCTS	1 OTHER	QD	-311	ONGOING
QUETIAPINE	300 MG	QD	15	136
SERETIDE	250/50 UG	BID	15	151
METFORMIN	850 MG	BID	15	ONGOING
DULOXETINE	30 MG	QD	72	331
ATORVASTATIN	40 MG	QD	73	ONGOING
TIMOLOL	1 GTT	BID	98	ONGOING
FLUTICASONE	1 OTHER	QD	100	299
PREGABALIN	50 MG	TID	125	ONGOING
MELOXICAM	15 MG	QD	136	144
QUETIAPINE	200 MG	QD	137	ONGOING
VICODIN	10/325 MG	BID	143	158

EVENT #1 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	FLARE OF SEIZURE DISORDER
Preferred term	痙攣発作
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 143
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	144
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	THE SUBJECT WAS NON COMPLIANT WITH ANTI SEIZURE MEDICATION
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，プラセボ群にランダム化され，投与 99 日目にウパダシチニブ 15 mg 群に移行した。元普通量飲酒者（2～4 杯／日）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），発作性疾患，発作抑制薬のコンプライアンス不良，2 型糖尿病，高血圧，腰痛症及び坐骨神経痛，脳血管発作，閉塞性睡眠時無呼吸，線維筋痛並びに左側不全片麻痺であった。心臓病の家族歴があった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は痙攣発作及び神経根圧迫を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 143 日目，被験者は発作性疾患を再発し，観察のため入院した。他の症状として安静時胸痛，軽作業時の息切れ，及びまれな動悸が認められた。被験者は同日に冠動脈造影検査が行われた後，痙攣発作を発現した。心電図検査は正常であった。冠動脈造影検査で，正常な冠動脈，軽度な左室拡張終期圧上昇が認められた。治療薬としてレベチラセタム，eslicarbazepine 及びプレガバリンが投与された。併用薬は，MTX，ロサルタン，アムロジピン，クロニジン，クエチアピン，ベンラファキシン，デュロキセチン，トピラマート及びレベチラセタムであった。痙攣発作のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 144 日目，被験者は退院し，痙攣発作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，痙攣発作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，被験者には痙攣発作の病歴があり，血管造影検査での麻酔薬に対する反応を挙げた。また，レベチラセタムのコンプライアンス不良があったことを挙げた。

Clinical Course of Event 2:

投与 317 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は左半身の脱力を発現した。投与 329 日目以降，左胸に胸痛を発現していた。投与 331 日目，被験者は頭痛を発現し，入院した。被験者は左下肢のチクチクする感じを訴え，診察時には左腕及び左脚が動かなかった。被験者は左下肢に軽度の感覚消失が認められたが，他の神経学的検査では目立たった異常は認められなかった。胸部 X 線検査及び心電図検査では重要な所見は認められなかった。コンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査では急性頭蓋内出血の徴候は認められなかった。神経科医は CT 検査の結果から脳軟化を否定し，頭痛は睡眠時無呼吸によるものと判断した。睡眠時の過度な鎮静は，発作性疾患の治療薬であるクエチアピンに起因すると思われ，神経科医はクエチアピンを減量した。関連する臨床検査値を下表に示す。神経根圧迫のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 332 日目，被験者は退院した。最終診察時点で神経根圧迫は未消失と判断され，左上肢及び下肢の脱力並びに左下肢の軽度な感覚消失が認められた。

治験責任医師及び治験依頼者は，神経根圧迫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，睡眠時の過度の鎮静に関連している可能性が高く，その結果，神経への影響が認められたとする治験責任医師の意見を挙げた。また，被験者には脳血管発作（20[redacted] 年）後に生じた既存の左側不全片麻痺があることを挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Glucose Random Reference Range: 70 - 110 mg/L	Sodium Reference Range: 137 - 148 mmol/L	Potassium Reference Range: 3.1 - 5.3 mmol/L	Chloride Reference Range: 98 - 107 mmol/L	Carbon Dioxide Reference Range: 22 - 30 mmol/L
Day 331	121	142	3.2	104	33

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Anion Gap Reference Range: Not Provided	Blood Urea Nitrogen Reference Range: 7 - 18 mg/dL	Creatinine Reference Range: 0.6 - 1.3 ug/dL	Calcium Reference Range: 8.4 - 10.2 mg/dL	Total Bilirubin Reference Range: 0.2 - 1.0 mg/dL
Day 331	5	18	1.0	9.2	0.3

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Alkaline Phosphatase Reference Range: 50 - 136 U/L	Total Protein Reference Range: 6.4 - 8.2 g/dL	Albumin Reference Range: 3.4 - 5.0 g/dL	Globulin Reference Range: Not Provided	Albumin Globulin Ratio Reference Range: 1 - 2
Day 331	107	7.2	3.9	3	1.2

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Alanine Transaminase Reference Range: 15 - 37 U/L	Aspartate Aminotransferase Reference Range: 15 - 37 U/L	Bilirubin Direct Reference Range: 0 - 0.2 mg/dL	PT Reference Range: 9.8 - 12.6 sec	Internal Normalized Ratio Reference Range: 0.88 - 1.12	PTT Reference Range: 25 - 34.8 sec
Day 331	107	7.2	0.1	11.3	1.01	31.4

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	TSH Reference Range: 0.55 - 4.78 uIU/mL	White Blood Cells Reference Range: 3.8 - 11.8 K/UL	Hemoglobin Reference Range: 10.9 - 14.3 g/dL	Platelet Count Reference Range: 179 - 408 K/UL	Hematocrit Reference Range: 31.2 - 41.9%
Day 331	3.3	5.3	12.1	185	36.5

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Lymphocyte Relative Value Reference Range: 16.0 - 45.9%	Granulocytes Relative Value Reference Range: 42.7 - 76.8%	Granulocyte Absolute Value Reference Range: 1.9 - 8.2 K/UL	Lymphocytes Absolute Value Reference Range: 1.1 - 3.1 K/UL
Day 331	40.8	48.1	2.6	2.2

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Troponin 1 Reference Range: 0.00 - 0.04 ng/mL	Glucose Reference Range: 70 - 110
Day 331	(0730) < 0.015 (1126) < 0.015 (1820) < 0.015 (2312) < 0.015	(1830) 114 (1952) 138
Day 332	Not Provided	(0734) 123 (1123) 124 (1650) 101

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
好中球減少症				X
尿路性敗血症	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 mg QD to Adalimumab 40 mg EOW	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
CORONARY ARTERY DISEASE: STABLE	20[redacted]
DIABETES MELLITUS	20[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: KEFLEX DRUG ALLERGY	19[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: PENICILLIN DRUG ALLERGY	19[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: TAGAMET DRUG ALLERGY	19[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
APPENDICITIS	19[redacted]
BACK INJURY/PAIN	19[redacted]
CHOLECYSTITIS	19[redacted]
CONGESTIVE HEART FAILURE - MILD NYHA STAGE 1 CONTROLLED	20[redacted]
CYST RIGHT BREAST	19[redacted]
GENERALIZED ANXIETY DISORDER	20[redacted]
MAJOR DEPRESSIVE DISORDER	20[redacted]
POST MENOPAUSAL	19[redacted]
PTSD (POST TRAUMATIC STRESS DISORDER)	20[redacted]
TONSILLITIS	19[redacted]
URINARY TRACT INFECTION	[redacted]20[redacted]
URINARY TRACT INFECTION	[redacted]20[redacted]
CARDIOVASCULAR: TRIPLE HEART BYPASS	[redacted]20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: TONSILLECTOMY	19[redacted]
GENITOURINARY: CHOLECYSTECTOMY	19[redacted]

MUSCULOSKELETAL: LAMINECTOMY	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: APPENDECTOMY	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: BENIGN CYST REMOVAL RIGHT BREAST	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: BIALTERAL TUBAL LIGATION	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P44Y 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 PERIOD 1 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 184	184
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT SWITCHING	SC	[redacted]20[redacted] / 128	[redacted]20[redacted] / 184	57

Other Medications - Medications 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
ALPRAZOLAM	1 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
NAPROXEN	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
VICODIN	10/325 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
PAROXETINE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	450
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
GLIPIZIDE	10 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CLOPIDOGREL	75 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DIGOXIN	125 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FUROSEMIDE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
NITROFURANTOIN	100 MG	BID	50	63
SIMVASTATIN	20 MG	QD	50	ONGOING
HYDROMORPHONE	1 MG	OTHER	73	73

LEVOFLOXACIN	500 MG	OTHER	73	73
ONDANSETRON	4 MG	OTHER	73	73

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

Event Description	UROSEPSIS
Preferred term	尿路性敗血症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 73
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	90
Duration of AE	18 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	NEUTROPENIA
Preferred term	好中球減少症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 93
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	101
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

* 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，投与 128 日目にアダリムマブ 40 mg 群に移行した。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），糖尿病，高血圧及び尿路感染であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）を使用中であり，最近抗生物質を使用していた。被験者は尿路性敗血症及び好中球減少症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 73 日目，被験者は尿路性敗血症を発現し，入院した。主な症状として発熱，全身脱力，嘔吐及び腹痛（入院 2 日前から継続）が認められた。被験者は先行して尿路感染（非重篤な有害事象，消失）を発現しており，治療薬としてニトロフラントインが投与された。また，尿管結石症を併発していた。腹部コンピュータ断層撮影検査で腎結石による閉塞に続発した水腎症が確認された。ステントが留置された。血液培養検査は陰性だったが，左腎貯留液の培養検査で大腸菌の増殖が認められた。治験責任医師は，尿管結石症によって敗血症が発現したと判断した。治療薬としてレボフロキサシン及びオンダンセトロンが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX であった。尿路性敗血症のため治験薬の皮下投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 58 日目），投与 93 日目に投与が再開された。また，尿路性敗血症のため治験薬の経口投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 71 日目），投与 88 日目に投与が再開された。投与 83 日目，被験者は退院した。投与 90 日目，尿路性敗血症は消失したと判断された。

治験責任医師は，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。治験依頼者は，尿路性敗血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，試験前に既に発現していた尿路感染の再発を挙げた。なお，尿路感染は免疫抑制治療による慢性的なリウマチ疾患を背景としていた。

Clinical Course of Event 2:

投与 93 日目，被験者は好中球減少症（非重篤な有害事象）を発現した。関連する臨床検査値を下表に示す。好中球減少症のために投与された治療薬は報告されなかった。好中球減少症のため治験薬の皮下投与が中断されることはなかったが，経口投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 96 日目），投与 102 日目に投与が再開された。投与 101 日目，好中球減少症は消失したと判断された。

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。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 GI/L
Day 1 (Baseline)	5.55
Day 93	0.35
Day 101	6.14
Day 128	10.42
Day 155	8.16

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
転倒	X			
頭部損傷	X			
低カリウム血症		X		
腰部脊柱管狭窄症	X	X		
頚部痛	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Adalimumab 40 mg EOW	7[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: IS TAKING IRON SUPPLEMENTS	20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BENIGN PANCREATIC TUMOR	20[redacted]
DIASTASIS OF ATLANOAXIAL JOINT WITH POSSIBLE CORD COMPRESSION	20[redacted]
LEFT FOOT DROP	20[redacted]
NUMBNESS OF FEET	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)
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 1	1

Other Medications - Medications 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
ATENOLOL	50 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
HYDROCHLOROTHIAZIDE	25 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
IBUPROFEN	800 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
ALENDRONIC ACID	70 MG	EVERY WEEK	-225	ONGOING
IRON	325 MG	QD	-184	ONGOING
METHOCARBAMOL	500 MG	BID	15	ONGOING
VICODIN	5/325 MG	PRN	15	ONGOING

EVENT #1 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	FALL, HEAD INJURY, NECK PAIN
Preferred term	転倒; 頭部損傷; 頚部痛
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 10 (9 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	12 (11 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
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	FALL
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	HYPOKALEMIA
Preferred term	低カリウム血症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 12 (11 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
Age at AE Onset	7[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 : SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	LUMBAR SPINE STENOSIS, STATUS POST L3-S1 LAMINECTOMY L4-5 FUSION
Preferred term	腰部脊柱管狭窄症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 15 (14 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	17 (16 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
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	SURGERY PERFORMED DUE TO FINDINGS ON CT SCAN.
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，アダリムマブ 40 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～），高血圧，足のしびれ感及び左側の垂れ足であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は転倒，頭部損傷，頚部痛，腰部脊柱管狭窄症及び低カリウム血症を発現した。

Clinical Course of Events 1, 2 and 3:

投与 10 日目（最終投与後 9 日目），被験者は転倒して頭部損傷及び頚部痛を発現し，同日に入院して頚椎カラーを装着した。投与 12 日目（最終投与後 11 日目），被験者は入院中に低カ

リウム血症を併発した（主な徴候及び症状は報告されなかった）。投与 17 日目，カリウム補充療法（経口）が開始された。頭部コンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査で環軸関節の離開が認められ，脊髄圧迫が疑われた。投与 15 日目（最終投与後 14 日目），CT 検査の所見に基づいて第 3 腰椎～第 1 仙椎の椎弓切除，及び第 4～第 5 腰椎の椎体間固定が行われた後，被験者は腰部脊柱管狭窄症を発現した。治療薬として Vicodin，塩化カリウム及びメトカルバモールが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及びイブプロフェンであった。低カリウム血症及び腰部脊柱管狭窄症のため治験薬の皮下投与及び経口投与は中止された（皮下投与の最終投与日は投与 1 日目，経口投与の最終投与日は投与 9 日目）。投与 12 日目（最終投与後 11 日目），転倒，頭部損傷及び頚部痛は消失したと判断された。投与 17 日目（最終投与後 16 日目），腰部脊柱管狭窄症は消失したと判断された。最終診察時点で低カリウム血症は未消失と判断された。

治験責任医師は，低カリウム血症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

治験責任医師及び治験依頼者は，転倒，頭部損傷及び頚部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，偶発的な事象による外傷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，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，他の病因として，加齢に伴う変形性脊椎変性による脊柱管狭窄症を挙げた。

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
貧血				X
浮動性めまい	X			
転倒	X			
口内炎		X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo	7[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: PATIENT HAS LOW HGB,HCT AND RBC	20[redacted]
DEPRESSION: MILD,CONTROLLED.	20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: BILATERAL CATARCT	20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DEMENTIA	20[redacted]
ECTOPIC PREGNANCY	19[redacted]
GASTRIC BYPASS COMPLICATION	20[redacted]
HYPERCHOLESTEROLEMIA	20[redacted]
NEUROPATHY	20[redacted]
OVERACTIVE BLADDER	20[redacted]
RESTLESS LEG SYNDROME	20[redacted]
TOTAL HYSTRECTOMY	19[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: BILATERAL CATARACT SURGERY	20[redacted]
GASTROINTESTINAL: GASTRIC BYPASS	19[redacted]
GASTROINTESTINAL: GASTRIC BYPASS REVERSAL	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT KNEE REPLACEMENT	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 INITIAL TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 182	182
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT SWITCHING	ORAL	[redacted]20[redacted] / 129	[redacted]20[redacted] / 182	54

Other Medications - Medications 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	125 UG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
GABAPENTIN	300 MG	TID	Y: 20[redacted]	186
FLUOXETINE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	182
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ATORVASTATIN	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OXYBUTYNIN	5 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
ZESTORETIC	20/12.5 MG	QD	-86	ONGOING
PRAMIPEXOLE	0.5 OTHER	BID	54	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	QD	121	ONGOING
DONEPEZIL	10 MG	QD	150	ONGOING
MEMANTINE	28 MG	QD	150	ONGOING
MAGIC MOUTHWASH	5 ML	TID	182	187
NYSTATIN	4 ML ML	QID	182	192
FLUCONAZOLE	150 MG	QD	185	ONGOING
VALACICLOVIR	500 MG	BID	185	ONGOING
CEFTRIAXONE	1 G	QD	186	189

EVENT #1 : AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	ORAL MUCOSITIS
Preferred term	口内炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 181
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	214 (32 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
Duration of AE	34 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 : EVENT OF INTEREST*

Event Description	WORSENING OF ANEMIA
Preferred term	貧血
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 186 (4 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	196 (14 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
Duration of AE	11 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 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	FALL AT HOME DUE TO DIZZINESS
Preferred term	浮動性めまい; 転倒
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 186 (4 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
Age at AE Onset	7[redacted]

AE Stopped Rx Day	191 (9 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
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	FALL AT HOME DUE TO DIZZINESS
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，プラセボ群にランダム化され，投与 129 日目にウパダシチニブ 15 mg 群に移行した。BMI は 38.4（肥満と判断された），非喫煙者及び非飲酒者であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），認知症，貧血，高血圧，ニューロパチー，変形性関節症及び右人工膝関節置換であった。メトトレキサートの使用歴があった。被験者は浮動性めまい，貧血増悪，転倒及び口内炎を発現した。

Clinical Course of Events 1, 2 and 3:

投与 181 日目，被験者は口内炎を発現した。治療薬として magic mouthwash，ナイスタチン，フルコナゾール及びバラシクロビルが投与された。投与 186 日目（最終投与後 4 日目），被験者は頭痛，疲労及び浮動性めまいを伴う貧血及び転倒（自宅）を発現した。被験者は尿路感染，白血球減少症及び血小板減少症を併発していた。被験者は起立した際に浮動性めまいを発現して転倒したが，意識消失及び頭部打撲はなかった。被験者は，口内炎のため飲食物の摂取が減少していた。頭部コンピュータ断層撮影検査（造影剤なし）で頭蓋内の急性異常は認められなかった。胸部 X 線検査でも急性異常は認められなかった。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬としてセフトリアキソン，血液及び関連製品並びにシプロフロキサシンが投与された。関連する併用薬は，ドネペジル，zestoretic 及びガバペンチンであった。口内炎のため治験薬の皮下投与及び経口投与は中止された（皮下投与の最終投与日は投与 173 日目，経口投与の最終投与日は投与 182 日目）。投与 191 日目（最終投与後 9 日目），浮動性めまい及び転倒（自宅）は消失したと判断された。投与 196 日目（最終投与後 14 日目），貧血は消失したと判断された。投与 214 日目（最終投与後 32 日目），口内炎は消失したと判断された。

治験責任医師は，口内炎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，貧血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，転倒及び浮動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，被験者の年齢，肥満並びに既存のニューロパチー及び認知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	Hemoglobin Reference Range: 12 - 16 g/dL	White Blood Cells Reference Range: 4.5 - 11.0 K/UL	Red Blood Cells Reference Range: 4.20 - 5.50 M/UL	Platelet Count Reference Range: 150 - 400 K/UL
Day 186	8.4	2.87	2.57	64

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
咬傷感染	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Adalimumab 40 mg EOW	5[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	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)
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 182	182

Other Medications - Medications 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
ENALAPRIL	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
HYDROCHLOROTHIAZIDE	25 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
MEPREDNISONE	8 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
ETORICOXIB	90 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
TETANUS VACCINE	250 IU	OTHER	105	105
CEFALEXIN	500 MG	TID	105	106
AUGMENTIN	1 G	BID	107	121

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

Event Description	DOG BITE INFECTION
Preferred term	咬傷感染
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 119
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	131
Duration of AE	13 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）の白人男性であり，アダリムマブ 40 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」）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は咬傷感染を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 119 日目，被験者はイヌに咬まれ，発熱及び下肢痛を伴う感染を発現し，入院した。被験者は左脚をイヌに咬まれ，感染及び潰瘍性病変を発現した。自家移植と共に，ドレナージが 3 回行われた。治療薬としてセファレキシン及びオーグメンチン配合錠が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及び meprednisone であった。本事象のため MTX の投与は中断された。本事象のため治験薬の皮下投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 100 日目），投与 127 日目に投与が再開された。また，本事象のため治験薬の経口投与は中断され（中断前

の最終投与日は投与 119 日目），投与 140 日目に投与が再開された。投与 131 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，咬傷感染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，咬傷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，イヌに咬まれて皮膚バリアが破壊され，動物の口内細菌叢又はヒト皮膚微生物叢が創部に侵入し，感染に至っ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 Drug	Death	Event of Interest
関節リウマチ	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
NEPHROLITHIASIS	[redacted]20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]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)
PLACEBO INITIAL TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 183	183

Other Medications - Medications 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
FOLIC ACID	1 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

ACECLOFENAC	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEKOVIT CA	1 OTHER	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
CEFAZOLIN	1 UG	TID	171	177
KETOPROFEN	50 MG	BID	171	178
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	171	ONGOING

EVENT #1 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	RHEUMATOID ARTHRITIS
Preferred term	関節リウマチ
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	MODERATE
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，プラセボ群にランダム化され，投与 183 日目にウパダシチニブ 15 mg 群に移行した。BMI は 28.5（過体重と判断された）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（19[redacted] 年～），骨粗鬆症であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）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増悪を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 171 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は関節リウマチに対する待機的手術のため入院した。投与 174 日目，左肘関節に体内人工関節全置換の待機的手術が行われた。術後の合併症はなかった。投与 167～180 日目，治験薬の投与は中断された。治療薬としてケトプロフェン，セファゾリン及びリンゲルが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX，葉酸，アセクロフェナク及び lekovit であった。本事象のため治験薬の皮下投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 155 日目），投与 183 日目に投与が再開された。また，本事象のため治験薬

の経口投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 170 日目），投与 178 日目に投与が再開された。投与 177 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，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，基礎疾患の関節リウマチの悪化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
腎感染	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 mg QD	7[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: IRON DEFICIENCY ANEMIA	20[redacted]
CORONARY ARTERY DISEASE: 02 STENT PLACEMENTS	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: HYPERCHOLESTEROLEMIA	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
KIDNEY DISORDER: LEFT KIDNEY STONE	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: BOTH KNEES	[redacted]20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
EYE/EAR/NOSE/THROAT: CATARACT SURGERY BOTH EYES	20[redacted]
GENITOURINARY: PYELOURETERO PLASTY	20[redacted]
GENITOURINARY: RIGHT KIDNEY STONES REMOVAL SURGERY	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: AMPUTATION OF LEFT 3 DIGITS OF RIGHT HAND.	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: CORRECTION OF DEFORMITY LEFT HAND	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: CORRECTION OF DEFORMITY RIGHT HAND.	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT ELBOW BURSA REMOVAL	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT FOOT SURGERY	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT FOOT SURGERY	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT HIP SURGERY DUE TO FRACTURE	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (BEFORE, P67.5Y 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 PERIOD 1 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 50	50

Other Medications - Medications 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
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	51
ATORVASTATIN	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CLOPIDOGREL	75 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ICAPS	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
IRON	325 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METOPROLOL	25 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	50000 IU	EVERY WEEK	-96	ONGOING
ALENDRONIC ACID	70 MG	EVERY WEEK	-28	ONGOING
NITROFURANTOIN	100 MG	BID	33	39

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

Event Description	KIDNEY INFECTION
Preferred term	腎感染
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 50
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	54 (4 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
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	PRESENCE OF KIDNEY STONES
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，7[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。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～），高血圧，腎盂尿管形成術（20[redacted] 年），左腎結石（20[redacted] 年），左腎結石除去（20[redacted] 年）であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）及び抗生物質を使用中であった。被験者は腎感染を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 50 日目，被験者は悪心，嘔吐及び発熱を伴う腎感染を発現し，入院した。被験者は先行して尿路感染を発現しており，治療薬としてニトロフラントインが投与された。尿検査の結果を下表に示す。治療薬としてセファレキシン及びクリンダマイシンが投与された。併用薬は MTX 及びメトプロロールであった。本事象のため治験薬の皮下投与及び経口投与は中止された（皮下投与の最終投与日は投与 43 日目，経口投与の最終投与日は投与 50 日目）。投与 54 日目（最終投与後 4 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，腎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，他の病因として，腎結石症の病歴を挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Blood Reference Range: Negative	Leukocyte Esterase Reference Range: Negative	Nitrite Reference Range: Negative	Protein Reference Range: Negative
Day 57	+1	+3	+1	+1

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
急性心筋梗塞	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo	4[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
CORONARY ARTERY DISEASE: 3 STENTS PLACED	20[redacted]
DIABETES MELLITUS: TYPE I	19[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: ALLERGY TO LISINOPRIL	19[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: ELEVATED TRIGLYCERIDES	[redacted]20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: MULTIPLE JOINTS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ANXIETY DISORDER	20[redacted]
CARPAL TUNNEL SYNDROME	[redacted]20[redacted]
DIABETIC NEUROPATHY	[redacted]20[redacted]
HIDRADENITIS SUPPURATIVA	20[redacted]
INSOMNIA	20[redacted]
INTOLERANCE TO STATIN	20[redacted]
OSTEOMALACIA	[redacted]20[redacted]
PRETIBIAL MYXEDEMA	20[redacted]
CARDIOVASCULAR: 03-STENTS PLACEMENTS FOR CAD	20[redacted]
GENITOURINARY: BILATERAL TUBAL LIGATION	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: CESAREAN SECTION	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: CESAREAN SECTION	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: CARPEL TUNNEL RELEASE	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT ELBOW SURGERY	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT ELBOW SURGERY	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: TRIGGER FINGER SURGERY	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (BEFORE, P3Y 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 INITIAL TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 188	188
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT SWITCHING	ORAL	[redacted]20[redacted] / 98	[redacted]20[redacted] / 188	91

Other Medications - Medications 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
INSULIN	00 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
ESCITALOPRAM	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CLOPIDOGREL	75 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVOTHYROXINE	50 UG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
TRAMADOL	50 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
TRAZODONE	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DULOXETINE	60 MG	QD	-180	ONGOING

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

Event Description	NON ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION.
Preferred term	急性心筋梗塞
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 104
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	110
Duration of AE	7 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 HAD DIABETIC KETO ACIDOSIS WHICH LED TO OTHER HEALTH ISSUES.
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，4[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，プラセボ群にランダム化され，投与 98 日目にウパダシチニブ 15 mg 群に移行した。元喫煙者（0.5 箱／日を 3 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～），冠動脈疾患（20[redacted] 年にステント 3 本挿入），1 型糖尿病（19[redacted] 年～）及び糖尿病性ニューロパチー（20[redacted] 年～），並びに高脂血症であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は急性心筋梗塞を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 104 日目，被験者は非 ST 上昇型心筋梗塞を発現し，入院した。被験者はインスリンポンプ療法で治療中の 1 型糖尿病及び糖尿病性ニューロパチーを合併していた。また，胸痛はなかったが，糖尿病性ケトアシドーシスによる悪心及び嘔吐があった。このため，頻脈及びトロポニン陽性（詳細な値は報告されなかった）をきたし，非 ST 上昇型心筋梗塞と診断された。心電図検査及び血行再建術が行われた。冠動脈造影検査が行われた後に，薬剤溶出性ステントが挿入され，左下行前動脈の狭窄は 90%から 0%に改善した。本事象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，MTX，クロピドグレル及びインスリンであった。本事象のため治験薬の皮下投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 98 日目），投与 126 日目に投与が再開された。また，本事象のため治験薬の経口投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 104 日目），投与 114 日目に投与が再開された。投与 104 日目，被験者は退院した。投与 110 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，既存の冠動脈疾患（20[redacted] 年にステント 3 本挿入）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，既存の 1 型糖尿病を挙げた。

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
肺線維症	X	X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Adalimumab 40 mg EOW	7[redacted]	FEMALE	WHITE

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
HIATAL HERNIA	[redacted]20[redacted]
POST-MENOPAUSAL	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: CESAREAN SECTION	[redacted]19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: CESAREAN SECTION	[redacted]19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: CHOLECYSECTOMY	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, P35Y 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)
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 141	141

Other Medications - Medications 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
PAROXETINE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALCIUM	1000 IU	QD	-221	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	800 UG	QD	-221	ONGOING
CYANOCOBALAMIN	500 UG	QD	-216	ONGOING
FOLIC ACID	800 UG	QD	-216	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-216	ONGOING
IBANDRONIC ACID	150 MG	OTHER	-174	ONGOING
FAMOTIDINE	40 MG	QD	-131	ONGOING
AZITHROMYCIN	250 MG	QD	142	146
HEPARIN	5000 OTHER	OTHER	148	152
IPRATROPIUM W/SALBUTAMOL	3 ML	OTHER	148	152
METHYLPREDNISOLONE	60 MG	OTHER	148	152
PIP/TAZO	3.375 MG	OTHER	148	152

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

Event Description	PULMONARY FIBROSIS
Preferred term	肺線維症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 148 (7 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	152 (11 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
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	RHEUMATOID ARTHRITIS AND SMOKING
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，アダリムマブ 40 mg 群にランダム化された。元喫煙者（2 箱／日を 35 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。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は肺線維症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 148 日目（最終投与後 7 日目），被験者は労作性呼吸困難を伴う肺線維症を発現し，入院した。試験開始時，被験者に呼吸器の合併症及び症状は認められなかった。ベースラインの胸部 X 線検査で，胸膜瘢痕が認められていた。胸部高分解能コンピュータ断層撮影検査で慢性間質性病変を伴う肺線維症が認められた。治療薬として albuterol/ipratropium with salbutamol，メチルプレドニゾロン及びピペラシリン／タゾバクタムが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX であった。本事象のため治験薬の皮下投与及び経口投与は中止された（いずれも最終投与日は投与 141 日目）。投与 152 日目（最終投与後 11 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 226 日目，被験者は追跡調査のために来院し，顕著な改善が確認された。

治験責任医師は，肺線維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，肺線維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，既存の関節リウマチ及びベースラインの胸部 X 線検査での胸膜瘢痕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
心房粗動	X	X		
血中ビリルビン増加				X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo	6[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
CARDIAC ARRHYTHMIA: ATRIAL FIBRILLATION	[redacted]20[redacted]
CORONARY ARTERY DISEASE: CARDIAC ARRHYTHMIA	[redacted]20[redacted]
HEPATITIS: CHRONIC HEPATITIS OF UNIDENTIFIED ETIOLOGY	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHRONIC CALCULOUS PROSTATITIS	[redacted]20[redacted]
CHRONIC EROSIVE GASTRITIS	[redacted]20[redacted]
HEART FAILURE	[redacted]20[redacted]
ISCHEMIC HEART DISEASE	[redacted]20[redacted]
ONYCHOMYCOSIS	[redacted]20[redacted]
RIGHT BUNDLE-BRANCH BLOCK	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,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)
PLACEBO INITIAL TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 181	181

Other Medications - Medications 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	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	189
ACETYLSALICYLIC ACID	0.1 G	QD	-225	189
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-163	189
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	-163	195
METHYLPREDNISOLONE	8 MG	QD	-163	ONGOING
CORTICOSTEROIDS, COMBINATIONS WITH ANTIBIOTIC	NA OTHER	QD	98	153
OTHER DERMATOLOGICAL PREPARATIONS	NA OTHER	QD	98	153
IODINE	NA OTHER	QD	153	163
AMIODARONE	1.2 G	QD	182	ONGOING
BISOPROLOL	5 MG	QD	183	186
AMIODARONE	0.2 G	QD	183	194
DIGOXIN	0.25 MG	QD	187	191
THIOTRIAZOLINE	2 ML	QD	187	197
CARVEDILOL	12,5 MG	BID	187	ONGOING

EVENT #1 : EVENT OF INTEREST*

Event Description	INCREASE LEVEL OF BILIRUBIN
Preferred term	血中ビリルビン増加
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	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	ATRIAL FLUTTER
Preferred term	心房粗動
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 187 (6 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	197 (16 DAYS AFTER LAST TREATMENT UP TO WEEK 26)
Duration of AE	11 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	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，プラセボ群にランダム化された。BMI は 26.5（過体重と判断された），元喫煙者（1 箱／日を 5 年間，19[redacted] 年に禁煙），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～），心不全及び心房細動（20[redacted] 年～）であった。メトトレキサート（以下「MTX」）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は血中ビリルビン増加及び心房粗動を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 98 日目，被験者は症状を伴わない血中ビリルビン増加を発現した。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬は報告されなかった。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及びメチルプレドニゾロンであった。血中ビリルビン増加のため治験薬の投与が中断されることはなかった。最終診察時点で血中ビリルビン増加は未消失と判断された。

治験責任医師は，血中ビリルビン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 2:

投与 182 日目（最終投与後 1 日目），被験者は心房細動悪化を発現した。投与 187 日目（最終投与後 6 日目），被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は呼吸困難及び動悸を伴う心房粗動を発現し，入院した。被験者は息切れ及び動悸を自覚し，心拍数は 158 拍/分であった。心電図検査で心房粗動が認められ，心拍数は 140 拍/分であった。治療薬としてカルベジロール及びジゴキシンが投与された。関連する併用薬は，MTX，メチルプレドニゾロン，ビソプロロール及びアミオダ

ロンであった。心房粗動のため治験薬の皮下投与及び経口投与は中止された（皮下投与の最終投与日は投与 167 日目，経口投与の最終投与日は投与 181 日目）。投与 197 日目，心室収縮回数は減少し，被験者は退院した。投与 197 日目（最終投与後 16 日目），心房粗動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，他の病因として，既存の心房細動が悪化したことに関連している可能性が高いことを挙げた。また，リスク因子として既存の心不全及び被験者の年齢を挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	**Bilirubin Reference Range: 3 - 21 umol/L**
Day 1 (Baseline)	38
Day 98	55
Day 126	49
Day 153	38

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
肺炎	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 mg QD to Adalimumab 40 mg EOW	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
CARDIAC ARRHYTHMIA: CARDIAC MURMUR	[redacted]20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: DYSLIPIDEMIA	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
PNEUMONIA: PNEUMONIA	
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
SLEEP APNEA: OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA	[redacted]20[redacted]
VALVULAR HEART DISEASE: AORTIC VALVE DEFECT	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ANXIETY	[redacted]20[redacted]
CHRONIC NECK PAIN	20[redacted]
OBESITY CLASS III	20[redacted]
POST-MENOPAUSAL	20[redacted]
PULMONARY EMBOLISM	[redacted]20[redacted]
RIGHT LUNG NODULE - FIBROSIS	[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 PERIOD 1 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 197	197
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT SWITCHING	SC	[redacted]20[redacted] / 141	[redacted]20[redacted] / 197	57

Other Medications - Medications 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
CENTRUM SILVER	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALCIUM	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
NAPROXEN	220 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	650 MG	QID	Y: 20[redacted]	ONGOING
SALBUTAMOL	2 OTHER	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
LISINOPRIL	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	325 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	BID	-195	154
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-192	155
FOLIC ACID	1 MG	QD	-192	ONGOING
VENLAFAXINE	37.5 MG	QD	-132	ONGOING
WARFARIN	7.5 MG	QD	83	154

EVENT #1 : EVENT OF INTEREST*

Event Description	DVT OF RIGHT CALF
Preferred term	深部静脈血栓症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 69
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	113
Duration of AE	45 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 : EVENT OF INTEREST, SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	PNEUMONIA
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 154
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	168
Duration of AE	15 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	SPENT PREVIOUS WEEK WITH PERSON DIAGNOSED WITH 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）の白人女性あり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化され，投与 141 日目にアダリムマブ 40 mg 群に移行した。BMI は 41.8（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，心雑音，肥満（class III），大動脈弁欠損，肺塞栓症（20[redacted] 年），閉塞性睡眠時無呼吸，慢性頚部痛，肺炎，脂質異常症であった。メトトレキサート（以下「MTX」）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は深部静脈血栓症及び肺炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 69 日目，被験者は右脚に深部静脈血栓症を発現した。主な症状として下肢の圧痛／疼痛，下肢の腫脹及び皮膚熱感が認められた。D ダイマー検査は行われなかったが，超音波検査で深部静脈血栓症と診断された。治療薬としてワルファリンが投与された。関連する併用薬は MTX，prednisone，acetylsalicylic acid 及びリシノプリルであった。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。投与 113 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 2:

投与 154 日目，被験者は肺炎を発現した。被験者は先行して右腓腹の深部静脈血栓症を発現していた。主な症状として感冒症状に伴う息切れ，鼻汁，咽喉痛及び黄色粘液分泌過多を伴う湿性咳嗽，並びに温感が認められた。被験者の症状は悪化を続け，歩行時の喘鳴，全身の疼痛及び咳嗽による胸痛増悪が発現した。被験者は，感冒症状を有する者と最近接触したことを報告した。救急治療室で，安静時の低酸素性が認められた。歩行時の酸素飽和度は 85%に低下した。胸部 X 線検査で斑状浸潤が認められた。投与 158 日目，ポリメラーゼ連鎖反応法による黄色ブドウ球菌は陽性であった。血液培養検査でコアグラーゼ陰性ブドウ球菌が認められた。ワルファリンの投与は中断され，治療薬としてアモキシシリン，セフトリアキソン，アジスロマイシン，prednisone，グアイフェネシン，ドキシサイクリン，Vicodin，カリウム及びサルブタモールが投与された。関連する併用薬は，MTX，葉酸，ワルファリン，リシノプリル及びエノキサパリンナトリウムであった。関連する臨床検査値を下表に示す。肺炎のため治験薬の皮下投与が中断されることはなかったが，経口投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 155 日目），投与 168 日目に投与が再開された。被験者の呼吸は徐々に改善した。ワルファリンの投与は再開された。投与 168 日目，肺炎は消失したと判断され，被験者は退院して帰宅した。

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，他の病因として，肺炎を発現する前の週に肺炎と診断された者と接触していたことを挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	White Blood Cells	Hemoglobin	Absolute Neutrophils	Absolute Lymphocytes
Day 1 (Baseline)	8.91 (Reference Range: 3.80 - 10.70 × 10^3/L)	13.4 (Reference Range: 11.5 - 15.8 g/dL)	6.79 (Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3/L)	1.61 (Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^3/L)
Day 155	10.5 (Reference Range: 3.0 - 11.0 × 10^3/L)	11.3 (Reference Range: 11.2 - 15.7 g/dL)	9.48 (Reference Range: 1.56 - 6.13 × 10^3/L)	0.36 (Reference Range: 1.18 - 3.74 × 10^3/L)
Day 159	13.9	10.9	8.91	0.97

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	CRP Reference Range 0 - 5 mg/L	INR Reference Range 0.9 - 1.2
Day 155	305	6.2
Day 156	236	5.3
Day 157	116	4.1
Day 158	Not Reported	3.1
Day 159	38.1	3.0

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
上肢骨折	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo	6[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DEPRESSION	20[redacted]
DIABETES MELLITUS: TYPE II	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CARPAL TUNNEL SYNDROME	20[redacted]
DIARRHEA	20[redacted]
FATIGUE	20[redacted]
INSOMNIA	20[redacted]
LOCALIZED EXTREMITY WEAKNESS	[redacted]20[redacted]
PAIN IN JOINTS	20[redacted]
PAIN IN LIMB	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 INITIAL TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 189	189
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT PERIOD 1 TREATMENT SWITCHING	ORAL	[redacted]20[redacted] / 128	[redacted]20[redacted] / 189	62

Other Medications - Medications 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
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
GABAPENTIN	300 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
INSULIN	30 G	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
TRAMADOL	50 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
CEFAZOLIN	1 MG	QD	36	36
LIDOCAINE	1 %	OTHER	36	36
ONDANSETRON	4 MG	OTHER	36	36
VICODIN	5/325 MG	OTHER	36	36

EVENT #1 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	BROKEN LEFT ELBOW
Preferred term	上肢骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 36
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	39
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	SUBJECT FELT DOWN WHILE MOPPING THE FLOOR AND BROKE LEFT ELBOW. GOT SURGERY DONE [redacted]/[redacted]/[redacted] LATE NIGHT.

	EVERYTHING WENT WELL. NO MORE DETAILS AVAILABLE
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，プラセボ群にランダム化され，投与 128 日目にウパダシチニブ 15 mg 群に移行した。BMI は 31.3（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。メトトレキサート（以下「MTX」）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は上肢骨折を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 36 日目，被験者は左肘部骨折を発現し，入院した。被験者は床にモップをかけている最中に転倒し，左肘を骨折した。被験者に頭部外傷，背部痛，頚部，脱力，しびれ感，ピリピリ感は認められなかった。左肘の X 線検査で，軽度の急性関節内脱臼による肘頭骨折が確認された。投与 37 日目，被験者は内固定及び骨補填材を設置する左肘の手術を受けた。手術は成功し，合併症もなかった。本事象について臨床検査値は報告されなかった。治療薬としてリドカイン，Vicodin 及びセファゾリンが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及び prednisone であった。本事象のため治験薬の皮下投与が中断されることはなかったが，経口投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 36 日目），投与 39 日目に投与が再開された。投与 39 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，上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，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。

M14-465 試験（投与 72 週時）

試験の標題： メトトレキサート（以下「MTX」）を一定用量で投与中であり，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とプラセボ及びアダリムマブを比較する，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・ヘルツェゴビナ，ブラジル，ブルガリア，カナダ，チリ，コロンビア，クロアチア，チェコ，エストニア，フランス，ドイツ，ギリシャ，香港，ハンガリー，イスラエル，イタリア，カザフスタン，韓国，ラトビア，リトアニア，マレーシア，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，セルビア，スロバキア，南アフリカ，スペイン，台湾，トルコ，ウクライナ，英国，米国の 41 ヵ国，285 施設	
治験調整医師： [redacted]	
公表文献（参考資料）： 2 抄録	
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 72 週時）	開発のフェーズ：III
目的： 第 1 ピリオド 1. MTX を一定用量で投与中であり，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，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 15 mg（1 日 1 回）を投与したときの有効性をプラセボ及びアダリムマブと比較する。 2. MTX を一定用量で投与中であり，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，関節リウマチの関節の構造的損傷の防止について，ウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）を投与したときの有効性をプラセボと比較する。 3. MTX を一定用量で投与中であり，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 15 mg（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及びアダリムマブと比較する。 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 15 mg（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。 本報告書は，投与 72 週時までの有効性データ，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（ウパダシチニブの臨床的安全性概要［R&D/18/0245］に対する本試験のデータカットオフ）までの安全性データ及び投与 72 週時までの追加データを示す。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に，最後の被験者が投与 72 週時来院を完了した。	
被験者数（計画時と解析時）： 計画時：1500 名，解析時：1629 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（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），4）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 5 mg/L 以上（中央検査機関，基準値上	

限［以下「ULN」］が 2.87 mg/L），5）スクリーニング時に X 線画像上の骨びらんが 3 ヵ所以上，又は骨びらんが 1 ヵ所以上かつリウマトイド因子陽性，又は骨びらんが 1 ヵ所以上かつ抗環状シトルリン化ペプチド自己抗体陽性，6）ヤヌスキナーゼ阻害薬（トファシチニブ，バリシチニブ，filgotinib を含むがこれらに限定しない）又はアダリムマブによる治療歴がない，7）他の生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「bDMARD」）療法を 3 ヵ月以上受け，治験責任（担当）医師により効果不十分と判定されていない，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 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，MTX を一定用量で投与中であり，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，関節リウマチの症状及び徴候に対するウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）の安全性及び有効性を，プラセボ及びアダリムマブと比較する 48 週間，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照及び実薬対照，並行群間比較投与期間であった。また，第 1 ピリオドでは，関節の構造的損傷の防止に対するウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）の有効性をプラセボと比較した。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 15 mg（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である。

試験期間には，35 日間のスクリーニング期間，48 週間のランダム化二重盲検プラセボ対照及び実薬対照並行群間比較投与期間（第 1 ピリオド），最長 5 年間の長期継続投与期間（最後の被験者が第 1 ピリオドを完了するまで治験実施施設及び被験者に対して盲検下で実施）（第 2 ピリオド），最終投与後 30 日目の追跡調査（電話又は来院）及び最終投与後 70 日目の電話による追跡調査が含まれた。

適格性基準を満たした被験者を，以下の 3 つの群のいずれかに 2:2:1 の割合でランダム化した。

グループ 1：ウパダシチニブ（15 mg を 1 日 1 回投与）（N = 600）

グループ 2：プラセボ（N = 600）

グループ 3：アダリムマブ（40 mg を隔週投与）（N = 300）

盲検が解除されるまで，治験薬を 1 日 1 回経口投与（ウパダシチニブ 15 mg 又は対応するプラセボのいずれか）及び隔週で皮下投与（アダリムマブ 40 mg 又は対応するプラセボのいずれか）することとした。投与 26 週時に，プラセボを投与されたすべての被験者は，臨床反応の有無に関わらず，ウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）投与に切り替えることとした。

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，治験薬初回投与前に 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）で投与を受けていることとし，試験期間を通して一定用量で投与を継続することとした。MTX の用量は安全性の理由に対してのみ減量可とした。更に，すべての被験者は，栄養補助食品の葉酸（又は同等の薬剤）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 26 週時来院（投与 26 週時の評価実施後）以降，副腎皮質ステロイド，非ステロイド性抗炎症薬及びアセトアミノフェン / パラセタモールを含む関節リウマチの基礎治療薬の投与開始又は変更は，各実施国における添付文書に従って可とした。投与 48 週時（投与 48 週時の評価実施後）以降，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「csDMARD」）の開始又は変更は，各実施国における添付文書に従って可とした。ただし，経口又は非経口の MTX，sulfasalazine，ヒドロキシクロロキン，クロロキン及びレフルノミドに限定し，MTX とレフルノミドの併用を除き，csDMARD の併用投与は 2 種類までとした。

以下の基準に該当した被験者は，救援治療を受けることとした。

プラセボ：

- 投与 14，18 又は 22 週時に，ベースラインと比較して圧痛関節数及び腫脹関節数の 20%以上の改善が達成されていない被験者は，盲検下でのウパダシチニブ投与に切り替えることとした。
- 上記以外のすべての被験者は，投与 26 週時に，盲検下でのウパダシチニブ投与に切り替えることとした

（臨床反応の有無は問わない）。

アダリムマブ：

- 投与 14，18 又は 22 週時に，ベースラインと比較して圧痛関節数及び腫脹関節数の 20%以上の改善が達成されていない被験者は，盲検下でのウパダシチニブ投与に切り替えることとした。
- 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」）を達成しなかった上記以外のすべての被験者は，盲検下でのウパダシチニブ投与に切り替えることとした。

ウパダシチニブ：

- 投与 14，18 又は 22 週時に，ベースラインと比較して圧痛関節数及び腫脹関節数の 20%以上の改善が達成されていない被験者では，盲検下でのアダリムマブ投与に切り替えることとした。
- 投与 26 週時に，CDAI 10 以下に基づく LDA を達成しなかった上記以外のすべての被験者は，盲検下でのアダリムマブ投与に切り替えることとした。

すべての被験者が投与 26 週時来院を完了した時点で，薬事申請を目的とした非盲検下の解析を実施した。本試験データの完全性の維持及びバイアスの回避のため，第 1 ピリオドの期間中は治験実施施設及び被験者に対して盲検が維持された。

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，最長 5 年間）に移行した。被験者は，第 1 ピリオドで投与された治験薬投与を継続した。すなわち，第 1 ピリオドの最終日にウパダシチニブ（15 mg，1 日 1 回）を投与されていた被験者はウパダシチニブ投与，また，アダリムマブ（40 mg，隔週投与）を投与されていた被験者はアダリムマブ投与を盲検下で継続した。最後の被験者が第 1 ピリオド（投与 48 週時）を完了した時点で，治験実施者及び治験実施施設に対して両ピリオドの盲検が解除された。第 2 ピリオド完了時まで，被験者は非盲検で治験薬を処方される。

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]

治療期間：第 1 ピリオド：48 週間，第 2 ピリオド：最長 5 年間

対照薬，用量 / 含量 / 濃度，投与法，ロット番号：

アダリムマブ 40 mg / 0.8 mL の注射液（皮下），バルクロット番号：[redacted]

アダリムマブに対応するプラセボの注射液（皮下），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：

第 1 ピリオド

第 1 ピリオドの追加の評価項目には，すべての来院時における次の項目（ウパダシチニブとプラセボ及びアダリムマブの比較）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%改善基準を達成した被験者の割合（以下「ACR20 / 50 / 70 反応率」），3）28 関節に基づく疾患活動性スコア（以下「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）CDAI 及び Simplified Disease Activity Index（以下「SDAI」）のベースラインからの変化量，5）DAS28（CRP），DAS28（ESR），SDAI 及び CDAI 基準に基づき LDA 及び臨床的寛解（以下「CR」）を達成した被験者の割合，6）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，7）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 以下であった被験者の割合，8）HAQ-DI のベースラインからの変化量が-0.3 以下であった被験者の割合，及び 9）ACR / EULAR の Boolean 寛解。

投与 12，26 及び 48 週時のみの追加の評価項目には，次の項目（ウパダシチニブとプラセボ及びアダリムマブの

比較）が含まれた。1）Short Form 36 項目健康調査票の身体的構成要素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）健康評価 QOL スコアのベースラインからの変化量。

投与 26 及び 48 週時のみの追加の評価項目には，次の項目（ウパダシチニブとプラセボ及びアダリムマブの比較）が含まれた。1）修正トータルシャープスコア（以下「mTSS」）のベースラインからの変化量，2）X 線画像上で関節の構造的損傷の進展が認められなかった被験者（mTSS のベースラインからの変化量が 0 以下と定義）の割合，及び 3）関節裂隙狭小化スコア及び関節骨びらんスコアのベースラインからの変化量。

第 2 ピリオド

第 2 ピリオドの投与に対する有効性評価では，投与 60，72，84，96 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，次の項目について解析する。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）CDAI 及び SDAI のベースラインからの変化量，6）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，7）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（第 1 ピリオドの定義と同様）の割合，8）HAQ-DI のベースラインからの変化量が-0.22 以下であった被験者の割合，9）HAQ-DI のベースラインからの変化量が-0.3 以下であった被験者の割合，10）副腎皮質ステロイドの併用状況（全身投与及び関節内投与），及び 11）ACR / EULAR の Boolean 寛解。

また，投与 96 週時及びそれ以降は 96 週ごとの来院時（又は早期中止来院時）に，次の項目の X 線画像上の変化を評価する。1）mTSS のベースラインからの変化量，2）X 線画像上で関節の構造的損傷の進展が認められなかった被験者（mTSS のベースラインからの変化量が 0 以下と定義）の割合，及び 3）X 線画像上の関節裂隙狭小化スコア及び関節骨びらんスコアのベースラインからの変化量。

薬物動態：

第 1 ピリオドを通して，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

追加の評価項目：2 値変数について，投与群別に頻度及び割合を示した。bDMARD による治療歴（あり / なし）の層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて，ウパダシチニブ群と対照群の間で比較した。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，投与 14，18 又は 22 週時のいずれかの時点で救援治療基準（関節の改善に基づく）に該当した被験者は，救援治療に切替え後の来院時にノンレスポンダーとして取り扱った。投与 26 週時に救援治療基準（CDAI LDA に基づく）に該当した被験者に対して，救援治療前の最後の反応により，救援治療に切替え後のデータを上書きした。救援治療への切替えの有無に関わらず，as observed（以下「AO」）データについても頻度及び割合を示した。連続変数について，投与及び bDMARD による治療歴（あり / なし）を固定因子，対応するベースライン値を共変量とした共分散分析（以下「ANCOVA」）モデルを用いて統計的推定を行った。投与 14，18，22 又は 26 週時のいずれかの時点で救援治療基準に該当した被験者に対して，最終観測値による欠測値補完法により，救援治療に切替え後のデータを上書きした。救援治療への切替えの有無に関わらず，AO データについても要約統計的に示した。

mTSS 関連の追加の評価項目：すべての mTSS 関連の評価項目について，線形外挿を用いた。救援治療への切替え又は治験薬の投与中止の有無に関わらず，すべての mTSS 関連の評価項目について，AO データの反復解析を実施した。X 線画像上で関節の構造的損傷の進展が認められなかった被験者について，投与群別に頻度及び割合を示した。mTSS のベースラインからの変化量について，投与及び bDMARD による治療歴（あり / なし）を固定因子，対応するベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて統計的推定を行った。線形外挿解析から投与群別の点推定値及び 95%信頼区間を算出した。また，ウパダシチニブ群と対照群との差の点推定値，95%信頼区間及び *P* 値を算出した。

第 2 ピリオド

治療切替え後の投与群別に要約統計量（連続変数で示した評価項目：被験者数，平均値，標準偏差，95%信頼区間，中央値，最小値，第 1 四分位，第 3 四分位及び最大値，2 値変数で示した評価項目：正規近似を用いた 95%信頼区間を伴う頻度及び割合）を示した。欠測値の補完は行わなかった。すべての有効性解析は AO 解析に基づいて実施した。

薬物動態：

適切な統計手法を用いて，血漿中ウパダシチニブ濃度を第 1 ピリオドの評価時点別に一覧にして要約した。

安全性：

救援治療基準に該当した被験者には治療の切替えが実施されたため，事象発現時に実際に受けていた（曝露された）投与に基づいて安全性解析を実施した。安全性解析には，曝露群別に以下の 2 つのグループを用いた。

1. 「全曝露」グループ
   a. アダリムマブ群（アダリムマブ 40 mg を隔週）
   b. ウパダシチニブ群（ウパダシチニブ 15 mg を 1 日 1 回）
2. 「長期投与時」グループ
   a. プラセボ→ ウパダシチニブ群（プラセボからの切替えでウパダシチニブ［15 mg を 1 日 1 回］投与された被験者）
   b. ウパダシチニブ群（ウパダシチニブ群に割り付けられ，治療の切替えを行わなかった被験者）
   c. アダリムマブ群（アダリムマブ群に割り付けられ，治療の切替えを行わなかった被験者）
   d. アダリムマブ→ ウパダシチニブ群（アダリムマブ群からの切替えでウパダシチニブ［15 mg を 1 日 1 回］投与された被験者）
   e. ウパダシチニブ→ アダリムマブ群（ウパダシチニブ群からの切替えでアダリムマブ［40 mg を隔週］を投与された被験者）

「全曝露」グループで示す結果では，ウパダシチニブ又はアダリムマブ曝露下で治験薬投与後に発現したすべての事象を集計し，包括的に要約する。

「長期投与時」グループで示す結果は，ウパダシチニブを継続して投与された被験者（ウパダシチニブ群）及びアダリムマブを継続して投与された被験者（アダリムマブ群）の割合を含む。治療の切替えを実施した被験者について，この要約では切替え前の治験薬投与下で発現した事象は集計しなかった。

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：

投与 26 から 48 週時（第 1 ピリオドの最終日）までに，MTX を投与中であり，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，関節リウマチの症状及び徴候の治療並びに身体的機能の改善において，アダリムマブと比較してウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）の投与による効果は持続した。関節の構造的関節損傷の防止に関しても，ウパダシチニブの効果は持続した。

投与 72 週時までの盲検下長期継続期間では，関節リウマチの症状及び徴候の治療並びに身体的機能の改善において，ウパダシチニブの投与による効果は持続した。全般的に，いずれの投与群でも，投与 26 週時以降の効果は維持又は継続的に改善した。本試験期間中にウパダシチニブ又はアダリムマブを投与され治療切替えを実施しなかった被験者では，投与 26 週時以降の症状及び徴候，疾患活動性並びに身体的機能において，アダリムマブ投与の被験者と比較してウパダシチニブ投与の被験者で数値的におおむね高い改善を認めた。救援治療のために投与 14 から 26 週時の間にプラセボ又はアダリムマブからウパダシチニブに切り替えた被験者，及び投与 26 週

時にプラセボからウパダシチニブに切り替えた被験者では，ウパダシチニブ切替え後の有効性は速やかに改善し，経時的に持続した。救援治療のため投与 14 週時にウパダシチニブからアダリムマブに切り替えた被験者では，アダリムマブからウパダシチニブに切り替えた被験者と比較していずれの有効性評価項目でも一貫して改善の程度は小さかったが，切替え後の有効性に改善が認められ，経時的に持続した。

薬物動態の結果：

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

安全性の結果：

本報告書のデータカットオフ日まで，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）の発現割合によって評価した，ウパダシチニブ 15 mg（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日までに死亡が 16 件（ウパダシチニブ投与下で 8 名，アダリムマブ投与下で 6 名，プラセボ投与下で 2 名）報告された。これらの死亡に至った事象の種類では，特定のパターンを認めなかった。治験責任（担当）医師により，治験薬と「関連あり」と評価された死亡に至った事象は，急性呼吸窮迫症候群（ウパダシチニブ），リステリア菌性髄膜炎（ウパダシチニブ），肺扁平上皮癌第 4 期（アダリムマブ）及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎（プラセボ）であった。

多く認められた有害事象（全曝露グループ）（いずれかの曝露群で 5 件超/100 人年）は，上気道感染，尿路感染，鼻咽頭炎，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，気管支炎，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，高血圧，関節リウマチの悪化及び注射部位反応であった。曝露期間で調整した有害事象の発現率は，上気道感染及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加ではアダリムマブ群と比較してウパダシチニブ群で高く，関節リウマチの悪化及び注射部位反応ではウパダシチニブ群と比較してアダリムマブ群で高かった。曝露期間で調整した発現率は，治験薬の投与中止に至った有害事象（ウパダシチニブ群：7.7 件/100 人年，アダリムマブ群：11.1 件/100 人年）及び重篤な有害事象（ウパダシチニブ群：12.7 件/100 人年，アダリムマブ群：15.9 件/100 人年）で，ウパダシチニブ群と比較してアダリムマブ群で高かった。

曝露期間で調整した特に注目すべき有害事象の発現率（全曝露グループ）は，いずれの曝露群でもおおむね同程度であった。ただし，帯状疱疹，リンパ球減少症，肝障害及びクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率は，アダリムマブ群と比較してウパダシチニブ群で高かった。

報告された重篤な感染症の種類は，中等症から重症の活動性関節リウマチ患者集団で予測される事象とおおむね一致していた。ウパダシチニブ群で報告された大部分の日和見感染及びアダリムマブ群で報告されたすべての日和見感染は，非重篤な粘膜へのカンジダ感染であった。この他のウパダシチニブ群で認められた日和見感染は，気管支肺アスペルギルス症，真菌性咽頭炎，播種性帯状疱疹，リステリア菌性髄膜炎及び口腔真菌感染（各 1 件）であった。重篤な日和見感染が 2 件認められ，いずれも転帰は死亡であった。このうち 1 件はウパダシチニブ群で認められたリステリア菌性髄膜炎であり，もう 1 件はプラセボ投与下で認められたニューモシスチス・イロベチイ肺炎であった。中枢神経系への影響を伴う帯状疱疹は報告されなかった。1 件の帯状疱疹で眼への影響が報告された。帯状疱疹の大部分は，1 つ又は 2 つの皮膚分節に発現し，非重篤であった。2 名（ウパダシチニブ群及びアダリムマブ群で各 1 名）で活動性結核が発現した。

悪性腫瘍が，ウパダシチニブ群で 10 件（0.7 件/100 人年）及びアダリムマブ群で 5 件（1.0 件/100 人年）報告された。非黒色腫皮膚癌が，ウパダシチニブ群で 4 件及びアダリムマブ群で 1 件に発現した。いずれの曝露群でも，リンパ腫を発現した被験者はいなかった。報告された悪性腫瘍の種類は，本試験の対象である活動性関節リウマチ患者集団で予測される事象と一致する。ウパダシチニブ群の 3 件（外陰部扁平上皮癌，結腸腺癌及び胃腺癌）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。3 名が悪性腫瘍により死亡し，この内訳は，ウパダシチニブ群で 1 名（肺癌第 4 期、細胞タイプ不明）及びアダリムマブ群で 2 名（肺扁平上皮癌第４期，遠隔転移を伴う結腸癌）であった。

主要な心血管事象（以下「MACE」）と判定された事象及び静脈血栓塞栓症と判定された事象の発現率は，ウパダシチニブ群（それぞれ，0.4 件/100 人年，0.3 件/100 人年）とアダリムマブ群（それぞれ，0.6 件/100 人年，1.0

件/100 人年）で同程度であった。MACE と判定された事象には，非致死性脳卒中（ウパダシチニブ群 1 名，アダリムマブ群 2 名），非致死性心筋梗塞（ウパダシチニブ群 3 名）及び心血管事象による死亡（ウパダシチニブ群 1 名，アダリムマブ群 1 名）を含んだ。静脈血栓塞栓症と判定された事象には，肺塞栓症（ウパダシチニブ群 2 名，アダリムマブ群 4 名），深部静脈血栓症（ウパダシチニブ群 1 名，アダリムマブ群 1 名）及び肺塞栓症と深部静脈血栓症の併発（ウパダシチニブ群 1 名）であった。

MedDRA 標準検索式「消化管穿孔」により，ウパダシチニブ群で 3 件の消化管穿孔（卵管膿瘍に関連した腹膜炎，肛門周囲膿瘍の既往を有する被験者における肛門膿瘍及び痔瘻）が同定された。治験依頼者による医学的レビューに基づき，これら 3 件のうち 2 件（腹膜炎及び肛門膿瘍）は消化管穿孔ではないと判断された。

ウパダシチニブ又はアダリムマブに曝露された被験者で発現した有害事象のうち，肝障害の大部分は肝酵素上昇であり，Hy's law の事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った貧血，好中球減少症又はリンパ球減少症は少なかった。重篤なリンパ球減少症は認められなかった。クレアチンホスホキナーゼ増加による治験薬の投与中止は認められず，その大部分は無症候性であった。

主な血液学的検査パラメータ（ヘモグロビン，リンパ球数，白血球数，好中球数及び血小板数）では，アダリムマブ群と比較してウパダシチニブ群で，グレード 3 のヘモグロビン減少及びリンパ球数減少を発現した被験者の割合が高かった。グレード 3 の好中球数減少が，ウパダシチニブ群の 14 名（1.0%）及びアダリムマブ群の 2 名（0.3%）に認められた。グレード 3 の白血球数減少が，ウパダシチニブ群の 5 名（0.4%）及びアダリムマブ群の 1 名（0.2%）に認められた。ウパダシチニブ群の 1 名のみにグレード 3 の血小板数減少が認められた。グレード 4 のリンパ球数減少が認められた被験者の割合は，アダリムマブ群と比較してウパダシチニブ群で高かった。グレード 4 のヘモグロビン減少が認められた被験者の割合は，いずれの曝露群も同程度であった。グレード 4 の好中球数減少が，ウパダシチニブ群の 4 名（0.3%）及びアダリムマブ群の 1 名（0.2%）に認められた。グレード 4 の白血球数減少及び血小板数減少は認められなかった。

グレード 3 の ALT 又は AST 増加が認められた被験者の割合は，アダリムマブ群と比較してウパダシチニブ群で数値的に高かった。グレード 4 の ALT 増加が，ウパダシチニブ群の 5 名（0.4%）及びアダリムマブ群の 3 名（0.5%）に認められた。グレード 4 の AST 増加が，ウパダシチニブ群の 3 名（0.2%）及びアダリムマブ群の 4 名（0.7%）に認められた。

グレード 3 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，アダリムマブ群と比較してウパダシチニブ群で高かった。グレード 4 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が，ウパダシチニブ群の 6 名（0.4%）及びアダリムマブ群の 1 名（0.2%）に認められた。横紋筋融解症は認められなかった。ウパダシチニブ群の 2 名で報告された激しい運動後の筋肉痛又は一過性の筋力低下を除き，ウパダシチニブ又はアダリムマブに曝露された被験者で発現したすべてのグレード 3 又は 4 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加は無症候性であった。

血清クレアチニン増加を発現した被験者はほとんど認められなかった（グレード 3：ウパダシチニブ群 1 名［0.1%未満］，アダリムマブ群 1 名［0.2%］，グレード 4：ウパダシチニブ群 1 名［0.1%未満］）。

ベースラインから投与 72 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，臨床的に意味があるとは考えられなかった。

結論：

本試験（M14-465 試験）の投与 26 から 48 週時（第 1 ピリオドの最終日）までに，MTX を一定用量で投与中であり，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，関節リウマチの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 投与（1 日 1 回）はアダリムマブよりも継続的に優れていた。線形外挿解析及び AO 解析を用いた関節の構造的損傷の防止において，ウパダシチニブによる効果の持続が示された。

第 2 ピリオドの投与 72 週時まで，関節リウマチの症状及び徴候の治療並びに身体的機能の改善において，ウパダシチニブの有効性は持続した。ウパダシチニブの安全性はアダリムマブの安全性とおおむね同程度で維持された。本試験の投与 72 週時までの有効性及び安全性の結果に基づき，ウパダシチニブ 15 mg 投与（1 日 1 回）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. 全曝露グループにおける有害事象の 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	ANY ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=579) (PYS=515.1) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 15 MG QD (N=1417) (PYS=1396.7) EVENTS (E/100PYS)
ANY ADVERSE EVENT	1542 (299.4)	3720 (266.3)
血液およびリンパ系障害		
貧血	15 (2.9)	37 (2.6)
大球性貧血	0	2 (0.1)
巨赤芽球性貧血	0	1 (<0.1)
好酸球増加症	1 (0.2)	0
低色素性貧血	1 (0.2)	0
鉄欠乏性貧血	0	3 (0.2)
白血球増加症	5 (1.0)	6 (0.4)
白血球減少症	10 (1.9)	52 (3.7)
リンパ節痛	1 (0.2)	0
リンパ節症	1 (0.2)	1 (<0.1)
リンパ球減少症	9 (1.7)	40 (2.9)
大赤血球症	1 (0.2)	5 (0.4)
単球減少症	2 (0.4)	0
好中球減少症	15 (2.9)	37 (2.6)
好中球増加症	1 (0.2)	5 (0.4)
正色素性正球性貧血	0	3 (0.2)
赤血球増加症	1 (0.2)	1 (<0.1)
脾腫	1 (0.2)	0
血小板減少症	4 (0.8)	6 (0.4)
血小板増加症	0	2 (0.1)
TOTAL EVENTS	68 (13.2)	201 (14.4)
心臓障害		
急性心筋梗塞	0	4 (0.3)
不整脈	1 (0.2)	0
上室性不整脈	1 (0.2)	0
冠動脈硬化症	0	1 (<0.1)
心房細動	2 (0.4)	0
心房粗動	1 (0.2)	0
第一度房室ブロック	0	1 (<0.1)
徐脈	0	3 (0.2)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ANY ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=579) (PYS=515.1) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 15 MG QD (N=1417) (PYS=1396.7) EVENTS (E/100PYS)
左脚ブロック	1 (0.2)	0
右脚ブロック	0	1 (<0.1)
心不全	0	2 (0.1)
急性心不全	0	1 (<0.1)
心筋症	1 (0.2)	0
チアノーゼ	0	1 (<0.1)
期外収縮	0	1 (<0.1)
高血圧性心疾患	0	1 (<0.1)
左室不全	1 (0.2)	0
左室肥大	0	3 (0.2)
心筋梗塞	0	1 (<0.1)
動悸	5 (1.0)	4 (0.3)
右室拡張	1 (0.2)	0
上室性期外収縮	0	2 (0.1)
頻脈	2 (0.4)	1 (<0.1)
心室性期外収縮	0	2 (0.1)
---	---	---
TOTAL EVENTS	16 (3.1)	29 (2.1)
先天性、家族性および遺伝性障害		
遺伝性ヘモクロマトーシス	0	1 (<0.1)
陰嚢水瘤	0	1 (<0.1)
足根三角骨	0	1 (<0.1)
包茎	0	1 (<0.1)
---	---	---
TOTAL EVENTS	0	4 (0.3)
耳および迷路障害		
耳垢栓塞	0	2 (0.1)
両耳難聴	1 (0.2)	0
感音性難聴	1 (0.2)	0
耳出血	0	1 (<0.1)
耳痛	1 (0.2)	4 (0.3)
耳管機能障害	0	1 (<0.1)
耳管閉塞	0	1 (<0.1)
中耳の炎症	0	1 (<0.1)
鼓膜穿孔	0	1 (<0.1)
回転性めまい	5 (1.0)	11 (0.8)
頭位性回転性めまい	1 (0.2)	0

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ANY ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=579) (PYS=515.1) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 15 MG QD (N=1417) (PYS=1396.7) EVENTS (E/100PYS)
TOTAL EVENTS	9 (1.7)	22 (1.6)
内分泌障害		
副腎肥大	0	1 (<0.1)
自己免疫性甲状腺炎	0	2 (0.1)
クッシング様症状	1 (0.2)	0
甲状腺腫	2 (0.4)	2 (0.1)
副甲状腺機能亢進症	1 (0.2)	0
続発性副甲状腺機能亢進症	0	1 (<0.1)
甲状腺機能低下症	1 (0.2)	6 (0.4)
TOTAL EVENTS	5 (1.0)	12 (0.9)
眼障害		
眼精疲労	0	1 (<0.1)
眼瞼炎	1 (0.2)	3 (0.2)
アレルギー性眼瞼炎	0	1 (<0.1)
白内障	6 (1.2)	5 (0.4)
核性白内障	1 (0.2)	0
霰粒腫	0	2 (0.1)
アレルギー性結膜炎	0	1 (<0.1)
糖尿病性網膜浮腫	2 (0.4)	0
糖尿病網膜症	0	1 (<0.1)
複視	1 (0.2)	1 (<0.1)
眼乾燥	1 (0.2)	2 (0.1)
内分泌性眼症	0	1 (<0.1)
上強膜炎	1 (0.2)	1 (<0.1)
眼脂	0	1 (<0.1)
眼刺激	0	1 (<0.1)
眼球浮腫	0	1 (<0.1)
眼そう痒症	0	1 (<0.1)
眼潰瘍	1 (0.2)	0
眼瞼浮腫	0	1 (<0.1)
緑内障	4 (0.8)	2 (0.1)
角膜炎	0	1 (<0.1)
流涙増加	0	1 (<0.1)
黄斑変性	0	1 (<0.1)
眼充血	0	1 (<0.1)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ANY ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=579) (PYS=515.1) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 15 MG QD (N=1417) (PYS=1396.7) EVENTS (E/100PYS)
高眼圧症	1 (0.2)	0
老視	0	1 (<0.1)
屈折障害	0	1 (<0.1)
強膜炎	0	1 (<0.1)
ぶどう膜炎	1 (0.2)	1 (<0.1)
霧視	2 (0.4)	2 (0.1)
硝子体浮遊物	0	1 (<0.1)
---	---	---
TOTAL EVENTS	22 (4.3)	37 (2.6)
胃腸障害		
腹部不快感	1 (0.2)	4 (0.3)
腹部膨満	0	2 (0.1)
腹部ヘルニア	1 (0.2)	0
腹痛	8 (1.6)	11 (0.8)
下腹部痛	0	1 (<0.1)
上腹部痛	6 (1.2)	11 (0.8)
腹部圧痛	0	2 (0.1)
酸消化性障害	0	1 (<0.1)
空気嚥下	0	1 (<0.1)
肛門びらん	0	1 (<0.1)
裂肛	0	2 (0.1)
痔瘻	0	1 (<0.1)
アフタ性潰瘍	0	6 (0.4)
口唇炎	0	1 (<0.1)
慢性胃炎	1 (0.2)	3 (0.2)
便秘	7 (1.4)	9 (0.6)
齲歯	4 (0.8)	7 (0.5)
横隔膜ヘルニア	0	1 (<0.1)
下痢	24 (4.7)	43 (3.1)
憩室	4 (0.8)	1 (<0.1)
腸憩室	0	1 (<0.1)
口内乾燥	0	2 (0.1)
十二指腸潰瘍	0	2 (0.1)
十二指腸炎	0	1 (<0.1)
消化不良	2 (0.4)	8 (0.6)
小腸炎	0	1 (<0.1)
腸ヘルニア	1 (0.2)	0

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ANY ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=579) (PYS=515.1) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 15 MG QD (N=1417) (PYS=1396.7) EVENTS (E/100PYS)
心窩部不快感	1 (0.2)	0
びらん性食道炎	0	1 (<0.1)
食中毒	1 (0.2)	8 (0.6)
胃潰瘍	0	4 (0.3)
胃炎	7 (1.4)	23 (1.6)
びらん性胃炎	1 (0.2)	1 (<0.1)
胃腸出血	1 (0.2)	0
胃食道逆流性疾患	5 (1.0)	10 (0.7)
歯肉嚢胞	0	1 (<0.1)
歯肉痛	0	2 (0.1)
痔出血	0	1 (<0.1)
痔核	3 (0.6)	7 (0.5)
裂孔ヘルニア	3 (0.6)	3 (0.2)
口の感覚鈍麻	1 (0.2)	0
鼠径ヘルニア	0	3 (0.2)
過敏性腸症候群	2 (0.4)	3 (0.2)
虚血性小腸炎	1 (0.2)	0
大腸ポリープ	1 (0.2)	5 (0.4)
口腔内潰瘍形成	1 (0.2)	8 (0.6)
粘液便	0	1 (<0.1)
悪心	14 (2.7)	30 (2.1)
嚥下痛	2 (0.4)	2 (0.1)
食道炎	0	5 (0.4)
口腔粘膜水疱形成	0	1 (<0.1)
口腔内痛	1 (0.2)	0
膵脂肪変性	0	1 (<0.1)
歯周病	0	2 (0.1)
直腸炎	0	1 (<0.1)
直腸出血	0	1 (<0.1)
唾液腺腫大	1 (0.2)	0
口内炎	0	6 (0.4)
舌潰瘍	0	2 (0.1)
歯痛	1 (0.2)	9 (0.6)
臍ヘルニア	0	1 (<0.1)
嘔吐	9 (1.7)	12 (0.9)
---	---	---
TOTAL EVENTS	115 (22.3)	277 (19.8)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ANY ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=579) (PYS=515.1) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 15 MG QD (N=1417) (PYS=1396.7) EVENTS (E/100PYS)
一般・全身障害および投与部位の状態		
投与部位紅斑	2 (0.4)	0
医薬品副作用	0	1 (<0.1)
適用部位そう痒感	1 (0.2)	0
無力症	6 (1.2)	7 (0.5)
胸部不快感	2 (0.4)	0
胸痛	2 (0.4)	9 (0.6)
悪寒	2 (0.4)	5 (0.4)
死亡	1 (0.2)	2 (0.1)
薬物不耐性	7 (1.4)	4 (0.3)
顔面浮腫	2 (0.4)	0
疲労	4 (0.8)	12 (0.9)
冷感	1 (0.2)	0
重力性浮腫	0	1 (<0.1)
インフルエンザ様疾患	0	13 (0.9)
注射部位内出血	0	2 (0.1)
注射部位皮膚炎	1 (0.2)	0
注射部位紅斑	5 (1.0)	1 (<0.1)
注射部位血腫	0	2 (0.1)
注射部位刺激感	1 (0.2)	0
注射部位疼痛	1 (0.2)	2 (0.1)
注射部位丘疹	1 (0.2)	0
注射部位そう痒感	4 (0.8)	0
注射部位発疹	18 (3.5)	0
注射部位反応	27 (5.2)	1 (<0.1)
注射部位蕁麻疹	1 (0.2)	0
倦怠感	1 (0.2)	1 (<0.1)
腫瘤	0	1 (<0.1)
微石症	1 (0.2)	0
小結節	3 (0.6)	1 (<0.1)
非心臓性胸痛	0	3 (0.2)
末梢性浮腫	5 (1.0)	4 (0.3)
疼痛	7 (1.4)	4 (0.3)
末梢腫脹	3 (0.6)	2 (0.1)
発熱	5 (1.0)	30 (2.1)
突然死	0	1 (<0.1)
腫脹	1 (0.2)	0
----------	----------	----------

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ANY ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=579) (PYS=515.1) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 15 MG QD (N=1417) (PYS=1396.7) EVENTS (E/100PYS)
TOTAL EVENTS	115 (22.3)	109 (7.8)
肝胆道系障害		
胆道仙痛	1 (0.2)	0
胆道ジスキネジア	1 (0.2)	0
胆嚢炎	0	1 (<0.1)
急性胆嚢炎	2 (0.4)	1 (<0.1)
慢性胆嚢炎	0	1 (<0.1)
胆石症	6 (1.2)	7 (0.5)
胆汁うっ滞	0	1 (<0.1)
薬物性肝障害	1 (0.2)	0
胆嚢ポリープ	1 (0.2)	0
脂肪肝	3 (0.6)	8 (0.6)
肝炎	1 (0.2)	0
中毒性肝炎	1 (0.2)	1 (<0.1)
肝腫大	0	2 (0.1)
肝脾腫大	0	1 (<0.1)
肝毒性	0	1 (<0.1)
過形成性胆嚢症	0	1 (<0.1)
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.2)	4 (0.3)
---	---	---
TOTAL EVENTS	18 (3.5)	29 (2.1)
免疫系障害		
アレルギー性浮腫	1 (0.2)	0
薬物過敏症	1 (0.2)	5 (0.4)
過敏症	2 (0.4)	1 (<0.1)
免疫不全症	0	1 (<0.1)
サルコイドーシス	1 (0.2)	0
季節性アレルギー	3 (0.6)	6 (0.4)
続発性アミロイドーシス	1 (0.2)	0
---	---	---
TOTAL EVENTS	9 (1.7)	13 (0.9)
感染症および寄生虫症		
膿瘍	0	1 (<0.1)
四肢膿瘍	1 (0.2)	5 (0.4)
口腔膿瘍	0	1 (<0.1)
ダニ皮膚炎	0	2 (0.1)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ANY ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=579) (PYS=515.1) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 15 MG QD (N=1417) (PYS=1396.7) EVENTS (E/100PYS)
膿疱性ざ瘡	0	1 (<0.1)
急性副鼻腔炎	1 (0.2)	10 (0.7)
肛門膿瘍	0	1 (<0.1)
肛門感染	0	1 (<0.1)
虫垂炎	0	4 (0.3)
無症候性細菌尿	1 (0.2)	4 (0.3)
異型肺炎	0	1 (<0.1)
細菌性下痢	1 (0.2)	0
細菌性膣症	0	2 (0.1)
細菌尿	3 (0.6)	0
バルトリン腺炎	0	1 (<0.1)
体部白癬	1 (0.2)	2 (0.1)
ボレリア感染	0	1 (<0.1)
乳房膿瘍	2 (0.4)	0
細気管支炎	0	2 (0.1)
気管支炎	37 (7.2)	90 (6.4)
細菌性気管支炎	0	4 (0.3)
ウイルス性気管支炎	2 (0.4)	1 (<0.1)
気管支肺アスペルギルス症	0	1 (<0.1)
カンピロバクター胃腸炎	0	2 (0.1)
カンジダ感染	0	2 (0.1)
蜂巣炎	8 (1.6)	14 (1.0)
子宮頚管炎	1 (0.2)	0
慢性扁桃炎	1 (0.2)	1 (<0.1)
結膜炎	5 (1.0)	9 (0.6)
ウイルス性結膜炎	1 (0.2)	2 (0.1)
膀胱炎	4 (0.8)	16 (1.1)
涙嚢炎	0	1 (<0.1)
皮膚糸状菌症	0	1 (<0.1)
爪の皮膚糸状菌症	1 (0.2)	0
憩室炎	2 (0.4)	1 (<0.1)
耳感染	2 (0.4)	4 (0.3)
眼内炎	1 (0.2)	0
感染性腸炎	0	1 (<0.1)
精巣上体炎	1 (0.2)	0
丹毒	4 (0.8)	4 (0.3)
遊走性紅斑	0	1 (<0.1)
大腸菌性腎盂腎炎	1 (0.2)	0

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ANY ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=579) (PYS=515.1) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 15 MG QD (N=1417) (PYS=1396.7) EVENTS (E/100PYS)
大腸菌性尿路感染	0	1 (<0.1)
眼感染	1 (0.2)	1 (<0.1)
眼瞼感染	0	1 (<0.1)
卵管膿瘍	0	1 (<0.1)
毛包炎	2 (0.4)	4 (0.3)
真菌感染	2 (0.4)	6 (0.4)
真菌性咽頭炎	0	1 (<0.1)
皮膚真菌感染	2 (0.4)	5 (0.4)
せつ	3 (0.6)	6 (0.4)
胃腸炎	8 (1.6)	49 (3.5)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.2)	9 (0.6)
消化器カンジダ症	0	1 (<0.1)
真菌性消化管感染	1 (0.2)	0
消化管感染	0	1 (<0.1)
ウイルス性消化管感染	0	1 (<0.1)
陰部ヘルペス	0	1 (<0.1)
陰部単純ヘルペス	1 (0.2)	1 (<0.1)
歯肉膿瘍	1 (0.2)	0
歯肉炎	0	1 (<0.1)
ヘリコバクター性胃炎	0	3 (0.2)
ヘリコバクター感染	1 (0.2)	1 (<0.1)
ヘルペス性皮膚炎	0	1 (<0.1)
単純ヘルペス	2 (0.4)	10 (0.7)
ヘルペスウイルス感染	0	2 (0.1)
帯状疱疹	5 (1.0)	37 (2.6)
播種性帯状疱疹	0	1 (<0.1)
麦粒腫	0	3 (0.2)
膿痂疹	0	1 (<0.1)
切開部位感染	0	1 (<0.1)
咬傷感染	1 (0.2)	1 (<0.1)
感染性皮膚潰瘍	1 (0.2)	1 (<0.1)
感染	0	1 (<0.1)
感染性大腸炎	0	1 (<0.1)
インフルエンザ	12 (2.3)	38 (2.7)
注射部位膿瘍	0	2 (0.1)
腎感染	0	1 (<0.1)
喉頭炎	3 (0.6)	6 (0.4)
ウイルス性喉頭炎	0	1 (<0.1)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ANY ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=579) (PYS=515.1) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 15 MG QD (N=1417) (PYS=1396.7) EVENTS (E/100PYS)
潜伏結核	11 (2.1)	25 (1.8)
限局性感染	1 (0.2)	4 (0.3)
下気道感染	3 (0.6)	10 (0.7)
肺感染	1 (0.2)	2 (0.1)
リステリア菌性髄膜炎	0	1 (<0.1)
爪感染	0	1 (<0.1)
鼻膿瘍	1 (0.2)	0
鼻ヘルペス	0	1 (<0.1)
鼻咽頭炎	34 (6.6)	119 (8.5)
食道カンジダ症	0	4 (0.3)
爪真菌症	2 (0.4)	1 (<0.1)
眼部単純ヘルペス	0	2 (0.1)
眼帯状疱疹	0	1 (<0.1)
口腔カンジダ症	3 (0.6)	4 (0.3)
口腔真菌感染	0	1 (<0.1)
口腔ヘルペス	18 (3.5)	30 (2.1)
精巣炎	1 (0.2)	0
中耳炎	0	4 (0.3)
急性中耳炎	0	4 (0.3)
慢性中耳炎	0	1 (<0.1)
爪囲炎	3 (0.6)	6 (0.4)
歯周炎	1 (0.2)	6 (0.4)
腹膜炎	0	1 (<0.1)
扁桃周囲膿瘍	1 (0.2)	1 (<0.1)
咽頭炎	12 (2.3)	44 (3.2)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.2)	2 (0.1)
咽頭扁桃炎	1 (0.2)	1 (<0.1)
肺炎	11 (2.1)	29 (2.1)
処置後感染	1 (0.2)	0
術後創感染	1 (0.2)	0
シュードモナス感染	0	2 (0.1)
肺結核	0	1 (<0.1)
歯髄炎	0	1 (<0.1)
化膿性分泌物	0	1 (<0.1)
腎盂腎炎	1 (0.2)	0
急性腎盂腎炎	0	2 (0.1)
慢性腎盂腎炎	0	4 (0.3)
膿尿	1 (0.2)	3 (0.2)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ANY ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=579) (PYS=515.1) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 15 MG QD (N=1417) (PYS=1396.7) EVENTS (E/100PYS)
膿疱性皮疹	0	1 (<0.1)
気道感染	11 (2.1)	19 (1.4)
ウイルス性気道感染	9 (1.7)	19 (1.4)
鼻炎	10 (1.9)	15 (1.1)
ロタウイルス感染	0	1 (<0.1)
卵管卵巣炎	0	1 (<0.1)
敗血症	1 (0.2)	3 (0.2)
敗血症性ショック	0	1 (<0.1)
唾液腺炎	1 (0.2)	0
副鼻腔炎	17 (3.3)	29 (2.1)
細菌性副鼻腔炎	1 (0.2)	0
皮膚感染	0	1 (<0.1)
軟部組織感染	1 (0.2)	0
ブドウ球菌感染	2 (0.4)	0
皮下組織膿瘍	0	5 (0.4)
股部白癬	1 (0.2)	1 (<0.1)
白癬感染	2 (0.4)	2 (0.1)
足部白癬	0	12 (0.9)
癜風	0	1 (<0.1)
扁桃炎	7 (1.4)	8 (0.6)
細菌性扁桃炎	0	1 (<0.1)
歯膿瘍	1 (0.2)	10 (0.7)
歯感染	6 (1.2)	12 (0.9)
気管炎	2 (0.4)	12 (0.9)
気管気管支炎	2 (0.4)	4 (0.3)
トリコモナス症	1 (0.2)	0
結核	1 (0.2)	0
上気道感染	35 (6.8)	160 (11.5)
細菌性上気道感染	2 (0.4)	1 (<0.1)
尿路感染	48 (9.3)	121 (8.7)
尿路性敗血症	2 (0.4)	1 (<0.1)
腟感染	3 (0.6)	5 (0.4)
水痘	0	1 (<0.1)
ウイルス感染	4 (0.8)	6 (0.4)
ウイルス性上気道感染	4 (0.8)	5 (0.4)
外陰部膿瘍	0	1 (<0.1)
外陰部腟カンジダ症	0	3 (0.2)
外陰腟真菌感染	2 (0.4)	2 (0.1)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ANY ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=579) (PYS=515.1) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 15 MG QD (N=1417) (PYS=1396.7) EVENTS (E/100PYS)
外陰部腟炎	0	1 (<0.1)
創傷感染	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	414 (80.4)	1180 (84.5)
傷害、中毒および処置合併症		
事故	0	1 (<0.1)
麻酔による気道合併症	0	1 (<0.1)
術後貧血	0	2 (0.1)
動物咬傷	2 (0.4)	0
足関節部骨折	1 (0.2)	2 (0.1)
節足動物咬傷	1 (0.2)	4 (0.3)
節足動物刺傷	0	2 (0.1)
咬刺傷	0	1 (<0.1)
第2度熱傷	0	1 (<0.1)
軟骨損傷	0	1 (<0.1)
挫傷	2 (0.4)	21 (1.5)
頭蓋脳損傷	1 (0.2)	0
椎骨脱臼	1 (0.2)	0
薬剤誤投与	1 (0.2)	0
上顆炎	1 (0.2)	1 (<0.1)
眼挫傷	0	1 (<0.1)
転倒	12 (2.3)	23 (1.6)
大腿骨頚部骨折	0	1 (<0.1)
腓骨骨折	0	2 (0.1)
足骨折	0	10 (0.7)
前腕骨折	1 (0.2)	1 (<0.1)
骨折	1 (0.2)	0
手骨折	0	1 (<0.1)
頭部損傷	1 (0.2)	0
股関節部骨折	0	4 (0.3)
上腕骨骨折	0	3 (0.2)
損傷	1 (0.2)	0
関節脱臼	1 (0.2)	3 (0.2)
関節損傷	0	5 (0.4)
裂傷	1 (0.2)	2 (0.1)
靱帯損傷	0	1 (<0.1)
靱帯断裂	1 (0.2)	0

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ANY ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=579) (PYS=515.1) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 15 MG QD (N=1417) (PYS=1396.7) EVENTS (E/100PYS)
靭帯捻挫	3 (0.6)	10 (0.7)
四肢圧挫損傷	0	1 (<0.1)
四肢損傷	5 (1.0)	5 (0.4)
口唇損傷	0	1 (<0.1)
腰椎骨折	2 (0.4)	0
半月板損傷	1 (0.2)	3 (0.2)
筋断裂	0	2 (0.1)
肉離れ	1 (0.2)	2 (0.1)
中毒	0	1 (<0.1)
外傷後疼痛	0	3 (0.2)
処置による疼痛	1 (0.2)	3 (0.2)
橈骨骨折	1 (0.2)	5 (0.4)
肋骨骨折	1 (0.2)	3 (0.2)
交通事故	1 (0.2)	2 (0.1)
皮膚擦過傷	0	2 (0.1)
皮膚損傷	0	1 (<0.1)
皮膚瘢痕拘縮	0	1 (<0.1)
軟部組織損傷	0	3 (0.2)
脊椎骨折	1 (0.2)	0
ストレス骨折	0	1 (<0.1)
縫合部離開	0	1 (<0.1)
滑膜断裂	1 (0.2)	1 (<0.1)
腱断裂	1 (0.2)	4 (0.3)
熱傷	0	4 (0.3)
脛骨骨折	3 (0.6)	2 (0.1)
歯牙破折	2 (0.4)	10 (0.7)
各種物質毒性	0	2 (0.1)
外傷性潰瘍	0	1 (<0.1)
尺骨骨折	1 (0.2)	1 (<0.1)
上肢骨折	1 (0.2)	1 (<0.1)
有毒性刺傷	0	1 (<0.1)
創傷	1 (0.2)	2 (0.1)
手首関節骨折	1 (0.2)	1 (<0.1)
---	---	---
TOTAL EVENTS	57 (11.1)	174 (12.5)
臨床検査		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	31 (6.0)	108 (7.7)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ANY ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=579) (PYS=515.1) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 15 MG QD (N=1417) (PYS=1396.7) EVENTS (E/100PYS)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	22 (4.3)	83 (5.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.4)	9 (0.6)
血中ビリルビン増加	2 (0.4)	1 (<0.1)
血中カルシウム減少	0	1 (<0.1)
血中クロール減少	1 (0.2)	0
血中コレステロール減少	0	1 (<0.1)
血中コレステロール増加	1 (0.2)	9 (0.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	0	1 (<0.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	11 (2.1)	78 (5.6)
血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加	0	1 (<0.1)
血中クレアチニン異常	1 (0.2)	0
血中クレアチニン増加	5 (1.0)	19 (1.4)
血中ブドウ糖異常	0	1 (<0.1)
血中ブドウ糖増加	5 (1.0)	6 (0.4)
血中免疫グロブリンM減少	0	1 (<0.1)
血中エストロゲン減少	1 (0.2)	0
血中リン減少	1 (0.2)	1 (<0.1)
血中カリウム減少	3 (0.6)	0
血中カリウム増加	0	1 (<0.1)
血圧異常	1 (0.2)	0
血圧上昇	2 (0.4)	5 (0.4)
収縮期血圧上昇	0	1 (<0.1)
血中トリグリセリド増加	1 (0.2)	6 (0.4)
血中尿素増加	2 (0.4)	2 (0.1)
血中尿酸増加	6 (1.2)	3 (0.2)
尿中血陽性	1 (0.2)	0
体温上昇	2 (0.4)	1 (<0.1)
骨密度減少	0	1 (<0.1)
心雑音	0	1 (<0.1)
胸部X線異常	0	1 (<0.1)
心電図QT間隔異常	1 (0.2)	0
心電図QT延長	1 (0.2)	0
好酸球数増加	1 (0.2)	0
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (<0.1)
全身健康状態異常	0	1 (<0.1)
ヘモグロビン減少	6 (1.2)	9 (0.6)
心拍数減少	0	1 (<0.1)
心拍数増加	0	1 (<0.1)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ANY ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=579) (PYS=515.1) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 15 MG QD (N=1417) (PYS=1396.7) EVENTS (E/100PYS)
肝酵素上昇	9 (1.7)	17 (1.2)
高比重リポ蛋白減少	0	2 (0.1)
高比重リポ蛋白増加	0	3 (0.2)
脂質異常	0	1 (<0.1)
肝機能検査値上昇	0	9 (0.6)
低比重リポ蛋白減少	0	1 (<0.1)
低比重リポ蛋白増加	0	2 (0.1)
リンパ球数減少	0	2 (0.1)
平均赤血球容積増加	0	4 (0.3)
単球数減少	0	1 (<0.1)
筋酵素上昇	1 (0.2)	0
結核菌群検査	0	1 (<0.1)
結核菌群検査陽性	2 (0.4)	4 (0.3)
マイコプラズマ検査陽性	0	1 (<0.1)
好中球数減少	1 (0.2)	4 (0.3)
好中球数増加	0	1 (<0.1)
尿中亜硝酸塩陽性	0	1 (<0.1)
血小板数減少	0	1 (<0.1)
血小板数増加	0	2 (0.1)
総蛋白増加	0	1 (<0.1)
赤血球数減少	0	3 (0.2)
赤血球数増加	0	1 (<0.1)
血沈亢進	0	2 (0.1)
トランスアミナーゼ上昇	0	13 (0.9)
尿検査	0	1 (<0.1)
尿検査異常	2 (0.4)	2 (0.1)
尿中白血球エステラーゼ	0	1 (<0.1)
尿中白血球エステラーゼ陽性	1 (0.2)	2 (0.1)
尿路造影異常	0	1 (<0.1)
体重減少	4 (0.8)	6 (0.4)
体重増加	15 (2.9)	41 (2.9)
白血球数減少	1 (0.2)	2 (0.1)
尿中白血球陽性	0	3 (0.2)
---	---	---
TOTAL EVENTS	146 (28.3)	491 (35.2)
代謝および栄養障害		
炭水化物不耐症	1 (0.2)	0

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ANY ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=579) (PYS=515.1) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 15 MG QD (N=1417) (PYS=1396.7) EVENTS (E/100PYS)
食欲減退	0	5 (0.4)
糖尿病	9 (1.7)	9 (0.6)
コントロール不良の糖尿病	0	2 (0.1)
脂質異常症	2 (0.4)	18 (1.3)
水分過負荷	0	1 (<0.1)
体液貯留	2 (0.4)	0
耐糖能障害	0	4 (0.3)
痛風	1 (0.2)	0
高カルシウム血症	0	1 (<0.1)
高コレステロール血症	6 (1.2)	28 (2.0)
高血糖	3 (0.6)	16 (1.1)
高カリウム血症	0	4 (0.3)
高脂血症	5 (1.0)	18 (1.3)
高トリグリセリド血症	3 (0.6)	27 (1.9)
高尿酸血症	4 (0.8)	7 (0.5)
低カルシウム血症	0	1 (<0.1)
低コレステロール血症	0	1 (<0.1)
低血糖	1 (0.2)	0
低カリウム血症	6 (1.2)	11 (0.8)
低マグネシウム血症	0	1 (<0.1)
低リン酸血症	1 (0.2)	1 (<0.1)
鉄欠乏	2 (0.4)	0
2型糖尿病	4 (0.8)	1 (<0.1)
ビタミンB12欠乏	0	1 (<0.1)
ビタミンD欠乏	1 (0.2)	9 (0.6)
---	---	---
TOTAL EVENTS	51 (9.9)	166 (11.9)
筋骨格系および結合組織障害		
後天性鉤爪趾	0	1 (<0.1)
足関節インピンジメント	0	1 (<0.1)
関節痛	20 (3.9)	21 (1.5)
関節炎	8 (1.6)	7 (0.5)
関節障害	1 (0.2)	1 (<0.1)
環軸椎不安定	0	1 (<0.1)
背部痛	13 (2.5)	39 (2.8)
骨痛	0	1 (<0.1)
滑液包炎	6 (1.2)	9 (0.6)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ANY ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=579) (PYS=515.1) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 15 MG QD (N=1417) (PYS=1396.7) EVENTS (E/100PYS)
頚部脊柱管狭窄症	0	1 (<0.1)
肋軟骨炎	0	1 (<0.1)
外骨腫	0	1 (<0.1)
線維筋痛	0	3 (0.2)
側腹部痛	0	4 (0.3)
足変形	1 (0.2)	6 (0.4)
鼡径部痛	0	2 (0.1)
出血性関節症	1 (0.2)	0
椎間板圧迫	1 (0.2)	0
椎間板変性症	1 (0.2)	2 (0.1)
椎間板突出	2 (0.4)	1 (<0.1)
関節滲出液	2 (0.4)	2 (0.1)
関節可動域低下	1 (0.2)	2 (0.1)
関節硬直	1 (0.2)	0
関節腫脹	2 (0.4)	4 (0.3)
靱帯障害	0	1 (<0.1)
腰部脊柱管狭窄症	2 (0.4)	0
中足骨痛	0	1 (<0.1)
混合性結合組織病	1 (0.2)	0
筋萎縮	1 (0.2)	0
筋拘縮	0	3 (0.2)
筋痙縮	7 (1.4)	13 (0.9)
筋緊張	0	1 (<0.1)
筋力低下	1 (0.2)	2 (0.1)
筋骨格系胸痛	0	6 (0.4)
筋骨格痛	6 (1.2)	7 (0.5)
筋骨格硬直	0	1 (<0.1)
筋肉痛	4 (0.8)	6 (0.4)
肋間筋肉痛	0	1 (<0.1)
筋膜疼痛症候群	0	3 (0.2)
ミオパチー	0	1 (<0.1)
頚部痛	4 (0.8)	4 (0.3)
変形性関節症	9 (1.7)	21 (1.5)
骨壊死	1 (0.2)	2 (0.1)
骨減少症	4 (0.8)	2 (0.1)
骨粗鬆症	2 (0.4)	12 (0.9)
骨粗鬆症性骨折	0	1 (<0.1)
四肢痛	2 (0.4)	9 (0.6)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ANY ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=579) (PYS=515.1) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 15 MG QD (N=1417) (PYS=1396.7) EVENTS (E/100PYS)
顎痛	1 (0.2)	1 (<0.1)
関節周囲炎	0	2 (0.1)
関節周囲障害	1 (0.2)	0
足底筋膜炎	2 (0.4)	1 (<0.1)
多発性関節炎	0	1 (<0.1)
関節リウマチ	40 (7.8)	44 (3.2)
リウマトイド結節	0	1 (<0.1)
肩回旋筋腱板症候群	2 (0.4)	7 (0.5)
仙腸骨炎	0	1 (<0.1)
側弯症	1 (0.2)	1 (<0.1)
シェーグレン症候群	1 (0.2)	1 (<0.1)
変形性脊椎症	2 (0.4)	3 (0.2)
脊椎痛	1 (0.2)	1 (<0.1)
脊椎すべり症	1 (0.2)	2 (0.1)
滑液嚢腫	0	3 (0.2)
滑膜炎	2 (0.4)	2 (0.1)
腱障害	1 (0.2)	0
腱炎	2 (0.4)	4 (0.3)
腱鞘炎	1 (0.2)	0
狭窄性腱鞘炎	1 (0.2)	1 (<0.1)
弾発指	0	1 (<0.1)
椎骨病変	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	164 (31.8)	284 (20.3)
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）		
胃腺癌	0	1 (<0.1)
結腸腺癌	0	1 (<0.1)
血管筋脂肪腫	0	1 (<0.1)
肛門性器疣贅	0	1 (<0.1)
基底細胞癌	1 (0.2)	2 (0.1)
唾液腺の良性新生物	0	1 (<0.1)
脳血管腫	1 (0.2)	0
遠隔転移を伴う結腸癌	1 (0.2)	0
子宮内膜腺癌	0	1 (<0.1)
乳腺線維腺腫	0	1 (<0.1)
肝臓血管腫	1 (0.2)	0

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ANY ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=579) (PYS=515.1) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 15 MG QD (N=1417) (PYS=1396.7) EVENTS (E/100PYS)
皮膚血管腫	1 (0.2)	0
肺大細胞癌	1 (0.2)	0
喉頭癌	0	1 (<0.1)
脂肪腫	0	2 (0.1)
肺癌第4期、細胞タイプ不明	0	1 (<0.1)
肺扁平上皮癌第4期	1 (0.2)	0
悪性黒色腫	1 (0.2)	1 (<0.1)
メラノサイト性母斑	1 (0.2)	1 (<0.1)
髄膜腫	0	1 (<0.1)
皮膚乳頭腫	0	2 (0.1)
皮膚有棘細胞癌	0	1 (<0.1)
外陰部扁平上皮癌	0	1 (<0.1)
舌の良性新生物	0	1 (<0.1)
子宮平滑筋腫	1 (0.2)	6 (0.4)
TOTAL EVENTS	10 (1.9)	27 (1.9)
神経系障害		
異痛症	0	1 (<0.1)
無嗅覚	0	1 (<0.1)
自律神経失調	0	1 (<0.1)
自律神経ニューロパチー	1 (0.2)	0
灼熱感	0	1 (<0.1)
手根管症候群	3 (0.6)	3 (0.2)
馬尾症候群	0	1 (<0.1)
脳出血	1 (0.2)	0
脳梗塞	0	1 (<0.1)
頚髄神経根障害	0	2 (0.1)
頚腕症候群	2 (0.4)	1 (<0.1)
認知障害	0	1 (<0.1)
脱髄	1 (0.2)	0
浮動性めまい	7 (1.4)	8 (0.6)
異常感覚	0	1 (<0.1)
味覚異常	1 (0.2)	1 (<0.1)
本態性振戦	0	1 (<0.1)
顔面麻痺	0	1 (<0.1)
頭痛	21 (4.1)	45 (3.2)
知覚過敏	0	1 (<0.1)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ANY ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=579) (PYS=515.1) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 15 MG QD (N=1417) (PYS=1396.7) EVENTS (E/100PYS)
過眠症	0	1 (<0.1)
感覚鈍麻	0	3 (0.2)
肋間神経痛	0	1 (<0.1)
腰髄神経根障害	0	3 (0.2)
記憶障害	2 (0.4)	4 (0.3)
片頭痛	3 (0.6)	4 (0.3)
重症筋無力症	2 (0.4)	0
神経根圧迫	0	1 (<0.1)
神経痛	1 (0.2)	0
末梢性ニューロパチー	1 (0.2)	1 (<0.1)
神経毒性	0	1 (<0.1)
錯感覚	3 (0.6)	9 (0.6)
対麻痺	1 (0.2)	0
梨状筋症候群	1 (0.2)	1 (<0.1)
ヘルペス後神経痛	1 (0.2)	3 (0.2)
神経根障害	0	1 (<0.1)
坐骨神経痛	5 (1.0)	13 (0.9)
痙攣発作	0	3 (0.2)
傾眠	0	1 (<0.1)
脊髄出血	1 (0.2)	0
失神	1 (0.2)	1 (<0.1)
一過性全健忘	0	1 (<0.1)
一過性脳虚血発作	0	1 (<0.1)
振戦	1 (0.2)	1 (<0.1)
三叉神経痛	0	2 (0.1)
---	---	---
TOTAL EVENTS	60 (11.6)	127 (9.1)
妊娠、産褥および周産期の状態		
自然流産	0	3 (0.2)
---	---	---
TOTAL EVENTS	0	3 (0.2)
製品の問題		
医療機器バッテリー問題	0	1 (<0.1)
医療機器破損	0	2 (0.1)
---	---	---
TOTAL EVENTS	0	3 (0.2)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ANY ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=579) (PYS=515.1) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 15 MG QD (N=1417) (PYS=1396.7) EVENTS (E/100PYS)
精神障害		
抑うつ気分を伴う適応障害	0	2 (0.1)
感情障害	0	1 (<0.1)
不安	3 (0.6)	10 (0.7)
不安障害	0	3 (0.2)
錯乱状態	0	1 (<0.1)
譫妄	1 (0.2)	0
うつ病	5 (1.0)	19 (1.4)
幻覚	0	1 (<0.1)
不眠症	8 (1.6)	7 (0.5)
リビドー減退	1 (0.2)	1 (<0.1)
パニック発作	0	2 (0.1)
睡眠障害	0	2 (0.1)
自殺念慮	0	1 (<0.1)
---	---	---
TOTAL EVENTS	18 (3.5)	50 (3.6)
腎および尿路障害		
急性腎障害	0	2 (0.1)
急性腎前性腎不全	0	1 (<0.1)
高窒素血症	3 (0.6)	1 (<0.1)
ビリルビン尿	1 (0.2)	0
膀胱頚部硬化症	1 (0.2)	0
膀胱脱	2 (0.4)	0
膀胱痙縮	0	1 (<0.1)
尿路結石	0	1 (<0.1)
慢性腎臓病	0	1 (<0.1)
間質性膀胱炎	0	1 (<0.1)
非感染性膀胱炎	0	1 (<0.1)
排尿困難	0	5 (0.4)
糖尿	0	1 (<0.1)
血尿	5 (1.0)	8 (0.6)
水腎症	0	1 (<0.1)
白血球尿	2 (0.4)	4 (0.3)
下部尿路症状	0	1 (<0.1)
尿意切迫	0	1 (<0.1)
腎結石症	3 (0.6)	4 (0.3)
ネフローゼ症候群	1 (0.2)	0

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ANY ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=579) (PYS=515.1) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 15 MG QD (N=1417) (PYS=1396.7) EVENTS (E/100PYS)
頻尿	0	1 (<0.1)
蛋白尿	6 (1.2)	5 (0.4)
腎仙痛	2 (0.4)	2 (0.1)
腎嚢胞	0	2 (0.1)
腎障害	0	1 (<0.1)
腎不全	1 (0.2)	2 (0.1)
腎機能障害	1 (0.2)	0
尿管結石症	0	1 (<0.1)
尿失禁	1 (0.2)	0
尿閉	0	1 (<0.1)
---	---	---
TOTAL EVENTS	29 (5.6)	49 (3.5)
生殖系および乳房障害		
腺筋症	0	1 (<0.1)
無月経	2 (0.4)	2 (0.1)
亀頭包皮炎	1 (0.2)	0
良性前立腺肥大症	1 (0.2)	3 (0.2)
乳房線維化	1 (0.2)	0
乳房腫瘤	0	1 (<0.1)
乳房痛	2 (0.4)	0
子宮頚部上皮異形成	0	3 (0.2)
子宮頚部白斑症	1 (0.2)	0
膀胱瘤	0	1 (<0.1)
月経困難症	0	1 (<0.1)
子宮頚外反	0	1 (<0.1)
子宮内膜増殖症	0	4 (0.3)
子宮内膜肥厚	0	1 (<0.1)
子宮内膜症	1 (0.2)	1 (<0.1)
勃起不全	2 (0.4)	3 (0.2)
線維嚢胞性乳腺疾患	1 (0.2)	1 (<0.1)
月経過多	4 (0.8)	5 (0.4)
不規則月経	0	1 (<0.1)
卵巣嚢胞	2 (0.4)	4 (0.3)
多嚢胞性卵巣	1 (0.2)	0
閉経後出血	0	1 (<0.1)
前立腺炎	0	2 (0.1)
前立腺腫大	0	1 (<0.1)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ANY ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=579) (PYS=515.1) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 15 MG QD (N=1417) (PYS=1396.7) EVENTS (E/100PYS)
直腸瘤	1 (0.2)	0
子宮頚部びらん	0	1 (<0.1)
子宮出血	0	2 (0.1)
子宮位置異常	0	1 (<0.1)
子宮ポリープ	0	2 (0.1)
子宮脱	1 (0.2)	0
腟分泌物	0	2 (0.1)
腟出血	1 (0.2)	4 (0.3)
女性外陰部潰瘍	0	1 (<0.1)
---	---	---
TOTAL EVENTS	22 (4.3)	50 (3.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
急性呼吸窮迫症候群	0	2 (0.1)
アレルギー性気管支炎	0	1 (<0.1)
アレルギー性副鼻腔炎	1 (0.2)	1 (<0.1)
喘息	3 (0.6)	9 (0.6)
気管支反応性亢進	0	1 (<0.1)
気管支痙攣	0	1 (<0.1)
カタル	3 (0.6)	4 (0.3)
慢性閉塞性肺疾患	2 (0.4)	6 (0.4)
咳嗽	16 (3.1)	47 (3.4)
発声障害	1 (0.2)	1 (<0.1)
呼吸困難	2 (0.4)	6 (0.4)
労作性呼吸困難	0	2 (0.1)
肺気腫	0	2 (0.1)
鼻出血	2 (0.4)	5 (0.4)
喀血	0	4 (0.3)
特発性肺線維症	1 (0.2)	0
間質性肺疾患	1 (0.2)	1 (<0.1)
喉頭閉塞	0	1 (<0.1)
肺嚢胞	1 (0.2)	0
鼻閉	0	4 (0.3)
鼻乾燥	0	1 (<0.1)
鼻粘膜びらん	1 (0.2)	0
鼻中隔弯曲	0	2 (0.1)
鼻中隔障害	1 (0.2)	0
鼻甲介肥大	0	1 (<0.1)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ANY ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=579) (PYS=515.1) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 15 MG QD (N=1417) (PYS=1396.7) EVENTS (E/100PYS)
口腔咽頭痛	2 (0.4)	13 (0.9)
副鼻腔分泌過多	2 (0.4)	0
胸水	0	2 (0.1)
胸膜線維症	0	1 (<0.1)
湿性咳嗽	1 (0.2)	2 (0.1)
肺うっ血	0	1 (<0.1)
肺塞栓症	4 (0.8)	5 (0.4)
肺線維症	1 (0.2)	1 (<0.1)
肺腫瘤	2 (0.4)	2 (0.1)
呼吸障害	0	1 (<0.1)
気道うっ血	3 (0.6)	1 (<0.1)
リウマチ肺	0	1 (<0.1)
アレルギー性鼻炎	5 (1.0)	6 (0.4)
鼻漏	2 (0.4)	5 (0.4)
副鼻腔うっ血	3 (0.6)	1 (<0.1)
非感染性副鼻腔炎	0	1 (<0.1)
睡眠時無呼吸症候群	0	2 (0.1)
くしゃみ	1 (0.2)	0
変色痰	0	1 (<0.1)
扁桃結石	0	1 (<0.1)
上気道うっ血	1 (0.2)	0
上気道の炎症	0	1 (<0.1)
上気道咳症候群	1 (0.2)	2 (0.1)
声帯肥厚	0	1 (<0.1)
喘鳴	1 (0.2)	1 (<0.1)
TOTAL EVENTS	64 (12.4)	154 (11.0)
皮膚および皮下組織障害		
ざ瘡	0	4 (0.3)
光線角化症	0	1 (<0.1)
脱毛症	6 (1.2)	6 (0.4)
血管浮腫	1 (0.2)	1 (<0.1)
褥瘡性潰瘍	1 (0.2)	0
皮膚嚢腫	2 (0.4)	2 (0.1)
皮膚炎	8 (1.6)	5 (0.4)
ざ瘡様皮膚炎	0	4 (0.3)
アレルギー性皮膚炎	5 (1.0)	2 (0.1)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ANY ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=579) (PYS=515.1) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 15 MG QD (N=1417) (PYS=1396.7) EVENTS (E/100PYS)
アトピー性皮膚炎	0	4 (0.3)
接触皮膚炎	0	1 (<0.1)
びまん性脱毛症	2 (0.4)	0
薬疹	1 (0.2)	0
皮膚乾燥	2 (0.4)	3 (0.2)
異汗性湿疹	0	1 (<0.1)
斑状出血	0	1 (<0.1)
湿疹	5 (1.0)	3 (0.2)
紅斑	1 (0.2)	6 (0.4)
結節性紅斑	2 (0.4)	0
剥脱性発疹	0	1 (<0.1)
汗腺炎	0	1 (<0.1)
多汗症	1 (0.2)	2 (0.1)
過角化	0	1 (<0.1)
間擦疹	0	1 (<0.1)
爪変色	0	1 (<0.1)
爪乾癬	0	1 (<0.1)
寝汗	0	1 (<0.1)
爪痛	0	1 (<0.1)
爪甲脱落症	1 (0.2)	0
丘疹	1 (0.2)	0
痒疹	0	2 (0.1)
そう痒症	8 (1.6)	8 (0.6)
アレルギー性そう痒症	1 (0.2)	0
全身性そう痒症	2 (0.4)	1 (<0.1)
乾癬	1 (0.2)	1 (<0.1)
発疹	10 (1.9)	19 (1.4)
全身性皮疹	1 (0.2)	1 (<0.1)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.2)	3 (0.2)
丘疹性皮疹	0	3 (0.2)
そう痒性皮疹	0	2 (0.1)
酒さ	3 (0.6)	4 (0.3)
痂皮	1 (0.2)	0
脂漏性皮膚炎	1 (0.2)	1 (<0.1)
皮膚灼熱感	1 (0.2)	0
皮膚剥脱	0	4 (0.3)
皮膚病変	0	4 (0.3)
皮膚腫瘤	0	1 (<0.1)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ANY ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=579) (PYS=515.1) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 15 MG QD (N=1417) (PYS=1396.7) EVENTS (E/100PYS)
皮膚浮腫	0	1 (<0.1)
皮膚局面	2 (0.4)	0
皮膚反応	1 (0.2)	0
皮膚腫脹	1 (0.2)	0
皮膚潰瘍	4 (0.8)	2 (0.1)
うっ滞性皮膚炎	1 (0.2)	0
中毒性皮疹	1 (0.2)	0
蕁麻疹	4 (0.8)	2 (0.1)
TOTAL EVENTS	83 (16.1)	113 (8.1)
社会環境		
歯科補てつ物使用者	0	1 (<0.1)
家庭内ストレス	0	2 (0.1)
閉経	0	1 (<0.1)
TOTAL EVENTS	0	4 (0.3)
外科および内科処置		
人工流産	1 (0.2)	0
乳房形成	0	1 (<0.1)
抜歯	0	1 (<0.1)
TOTAL EVENTS	1 (0.2)	2 (0.1)
血管障害		
動脈硬化症	0	2 (0.1)
血圧変動	0	1 (<0.1)
深部静脈血栓症	1 (0.2)	3 (0.2)
潮紅	1 (0.2)	3 (0.2)
血腫	3 (0.6)	2 (0.1)
ほてり	2 (0.4)	2 (0.1)
高血圧	29 (5.6)	72 (5.2)
高血圧クリーゼ	1 (0.2)	3 (0.2)
低血圧	3 (0.6)	3 (0.2)
リンパ浮腫	0	2 (0.1)
起立性低血圧	1 (0.2)	1 (<0.1)
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.2)	0
末梢静脈疾患	1 (0.2)	6 (0.4)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ANY ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=579) (PYS=515.1) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 15 MG QD (N=1417) (PYS=1396.7) EVENTS (E/100PYS)
静脈炎	1 (0.2)	1 (<0.1)
レイノー現象	1 (0.2)	1 (<0.1)
リウマチ性血管炎	0	1 (<0.1)
血栓性静脈炎	0	2 (0.1)
表在性血栓性静脈炎	1 (0.2)	1 (<0.1)
静脈瘤	0	2 (0.1)
静脈瘤破裂	0	1 (<0.1)
血管炎	0	1 (<0.1)
TOTAL EVENTS	46 (8.9)	110 (7.9)

NOTE: TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS ANY ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG AND UP TO 30 DAYS AFTER THE LAST DOSE OF PLACEBO OR ABT-494 AND 70 DAYS FOR ADALIMUMAB, IF SUBJECTS DISCONTINUED PREMATURELY FROM THE STUDY. E/100PYS = EVENTS PER 100 PATIENT-YEARS.

Program Source Code: /deshmax/SDA/ABT-494/RA/CSR/M14-465/V/14.3/PCMS_RUN/m14465aepy_all.sas

相互参照：M14-465 試験 CSR W72 Table 14.3__1.2.1.1

表 2. 全曝露グループにおける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	ANY ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=579) (PYS=515.1) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 15 MG QD (N=1417) (PYS=1396.7) EVENTS (E/100PYS)
ANY ADVERSE EVENT	506 (98.2)	1312 (93.9)
血液およびリンパ系障害		
貧血	8 (1.6)	23 (1.6)
巨赤芽球性貧血	0	1 (<0.1)
鉄欠乏性貧血	0	2 (0.1)
白血球増加症	0	3 (0.2)
白血球減少症	7 (1.4)	47 (3.4)
リンパ節症	0	1 (<0.1)
リンパ球減少症	8 (1.6)	30 (2.1)
大赤血球症	0	1 (<0.1)
単球減少症	2 (0.4)	0
好中球減少症	14 (2.7)	30 (2.1)
好中球増加症	0	2 (0.1)
正色素性正球性貧血	0	2 (0.1)
血小板減少症	4 (0.8)	6 (0.4)
血小板増加症	0	1 (<0.1)
---	---	---
TOTAL EVENTS	43 (8.3)	149 (10.7)
心臓障害		
急性心筋梗塞	0	1 (<0.1)
心房細動	1 (0.2)	0
心不全	0	1 (<0.1)
心筋症	1 (0.2)	0
動悸	1 (0.2)	3 (0.2)
頻脈	0	1 (<0.1)
---	---	---
TOTAL EVENTS	3 (0.6)	6 (0.4)
耳および迷路障害		
中耳の炎症	0	1 (<0.1)
鼓膜穿孔	0	1 (<0.1)
回転性めまい	0	3 (0.2)
---	---	---

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ANY ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=579) (PYS=515.1) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 15 MG QD (N=1417) (PYS=1396.7) EVENTS (E/100PYS)
TOTAL EVENTS	0	5 (0.4)
内分泌障害		
甲状腺機能低下症	0	1 (<0.1)
TOTAL EVENTS	0	1 (<0.1)
眼障害		
複視	1 (0.2)	0
眼乾燥	0	1 (<0.1)
眼瞼浮腫	0	1 (<0.1)
緑内障	1 (0.2)	0
角膜炎	0	1 (<0.1)
老視	0	1 (<0.1)
ぶどう膜炎	0	1 (<0.1)
霧視	1 (0.2)	1 (<0.1)
TOTAL EVENTS	3 (0.6)	6 (0.4)
胃腸障害		
腹部膨満	0	1 (<0.1)
腹痛	3 (0.6)	3 (0.2)
上腹部痛	3 (0.6)	6 (0.4)
空気嚥下	0	1 (<0.1)
アフタ性潰瘍	0	2 (0.1)
口唇炎	0	1 (<0.1)
慢性胃炎	1 (0.2)	1 (<0.1)
便秘	0	3 (0.2)
下痢	4 (0.8)	11 (0.8)
十二指腸潰瘍	0	1 (<0.1)
消化不良	0	4 (0.3)
胃潰瘍	0	1 (<0.1)
胃炎	1 (0.2)	7 (0.5)
胃腸出血	1 (0.2)	0
胃食道逆流性疾患	0	3 (0.2)
歯肉痛	0	1 (<0.1)
鼠径ヘルニア	0	2 (0.1)
過敏性腸症候群	0	1 (<0.1)
虚血性小腸炎	1 (0.2)	0

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ANY ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=579) (PYS=515.1) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 15 MG QD (N=1417) (PYS=1396.7) EVENTS (E/100PYS)
口腔内潰瘍形成	1 (0.2)	0
粘液便	0	1 (<0.1)
悪心	4 (0.8)	13 (0.9)
嚥下痛	2 (0.4)	0
食道炎	0	2 (0.1)
口腔粘膜水疱形成	0	1 (<0.1)
膵脂肪変性	0	1 (<0.1)
歯周病	0	1 (<0.1)
口内炎	0	3 (0.2)
舌潰瘍	0	1 (<0.1)
嘔吐	1 (0.2)	4 (0.3)
TOTAL EVENTS	22 (4.3)	76 (5.4)
一般・全身障害および投与部位の状態		
投与部位紅斑	2 (0.4)	0
適用部位そう痒感	1 (0.2)	0
無力症	1 (0.2)	3 (0.2)
胸痛	0	1 (<0.1)
悪寒	1 (0.2)	2 (0.1)
薬物不耐性	0	1 (<0.1)
顔面浮腫	2 (0.4)	0
疲労	0	4 (0.3)
インフルエンザ様疾患	0	3 (0.2)
注射部位皮膚炎	1 (0.2)	0
注射部位紅斑	5 (1.0)	1 (<0.1)
注射部位血腫	0	1 (<0.1)
注射部位刺激感	1 (0.2)	0
注射部位疼痛	1 (0.2)	2 (0.1)
注射部位丘疹	1 (0.2)	0
注射部位そう痒感	4 (0.8)	0
注射部位発疹	18 (3.5)	0
注射部位反応	27 (5.2)	1 (<0.1)
注射部位蕁麻疹	1 (0.2)	0
倦怠感	1 (0.2)	0
末梢性浮腫	1 (0.2)	1 (<0.1)
疼痛	2 (0.4)	0
末梢腫脹	2 (0.4)	2 (0.1)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ANY ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=579) (PYS=515.1) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 15 MG QD (N=1417) (PYS=1396.7) EVENTS (E/100PYS)
発熱	1 (0.2)	11 (0.8)
TOTAL EVENTS	73 (14.2)	33 (2.4)
肝胆道系障害		
胆道ジスキネジア	1 (0.2)	0
慢性胆嚢炎	0	1 (<0.1)
胆石症	0	1 (<0.1)
胆汁うっ滞	0	1 (<0.1)
薬物性肝障害	1 (0.2)	0
脂肪肝	0	1 (<0.1)
中毒性肝炎	1 (0.2)	1 (<0.1)
肝脾腫大	0	1 (<0.1)
高トランスアミナーゼ血症	0	4 (0.3)
TOTAL EVENTS	3 (0.6)	10 (0.7)
免疫系障害		
アレルギー性浮腫	1 (0.2)	0
薬物過敏症	1 (0.2)	0
過敏症	1 (0.2)	0
免疫不全症	0	1 (<0.1)
季節性アレルギー	0	1 (<0.1)
TOTAL EVENTS	3 (0.6)	2 (0.1)
感染症および寄生虫症		
四肢膿瘍	0	2 (0.1)
ダニ皮膚炎	0	1 (<0.1)
膿疱性ざ瘡	0	1 (<0.1)
急性副鼻腔炎	1 (0.2)	6 (0.4)
無症候性細菌尿	1 (0.2)	2 (0.1)
異型肺炎	0	1 (<0.1)
細菌性下痢	1 (0.2)	0
細菌性膣症	0	1 (<0.1)
細菌尿	3 (0.6)	0
バルトリン腺炎	0	1 (<0.1)
体部白癬	0	1 (<0.1)
乳房膿瘍	1 (0.2)	0

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ANY ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=579) (PYS=515.1) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 15 MG QD (N=1417) (PYS=1396.7) EVENTS (E/100PYS)
気管支炎	11 (2.1)	31 (2.2)
気管支肺アスペルギルス症	0	1 (<0.1)
カンピロバクター胃腸炎	0	1 (<0.1)
カンジダ感染	0	2 (0.1)
蜂巣炎	3 (0.6)	7 (0.5)
結膜炎	1 (0.2)	2 (0.1)
膀胱炎	2 (0.4)	8 (0.6)
涙嚢炎	0	1 (<0.1)
皮膚糸状菌症	0	1 (<0.1)
爪の皮膚糸状菌症	1 (0.2)	0
憩室炎	0	1 (<0.1)
精巣上体炎	1 (0.2)	0
丹毒	3 (0.6)	2 (0.1)
大腸菌性腎盂腎炎	1 (0.2)	0
大腸菌性尿路感染	0	1 (<0.1)
眼感染	0	1 (<0.1)
毛包炎	1 (0.2)	2 (0.1)
真菌感染	0	2 (0.1)
真菌性咽頭炎	0	1 (<0.1)
皮膚真菌感染	1 (0.2)	0
せつ	2 (0.4)	1 (<0.1)
胃腸炎	0	11 (0.8)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (<0.1)
消化器カンジダ症	0	1 (<0.1)
真菌性消化管感染	1 (0.2)	0
陰部ヘルペス	0	1 (<0.1)
陰部単純ヘルペス	1 (0.2)	1 (<0.1)
歯肉膿瘍	1 (0.2)	0
ヘリコバクター性胃炎	0	2 (0.1)
ヘルペス性皮膚炎	0	1 (<0.1)
単純ヘルペス	2 (0.4)	8 (0.6)
ヘルペスウイルス感染	0	1 (<0.1)
帯状疱疹	5 (1.0)	29 (2.1)
播種性帯状疱疹	0	1 (<0.1)
麦粒腫	0	1 (<0.1)
膿痂疹	0	1 (<0.1)
切開部位感染	0	1 (<0.1)
咬傷感染	1 (0.2)	0

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ANY ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=579) (PYS=515.1) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 15 MG QD (N=1417) (PYS=1396.7) EVENTS (E/100PYS)
感染性皮膚潰瘍	1 (0.2)	0
感染性大腸炎	0	1 (<0.1)
インフルエンザ	6 (1.2)	17 (1.2)
喉頭炎	2 (0.4)	1 (<0.1)
潜伏結核	8 (1.6)	18 (1.3)
限局性感染	0	3 (0.2)
下気道感染	3 (0.6)	4 (0.3)
肺感染	1 (0.2)	2 (0.1)
リステリア菌性髄膜炎	0	1 (<0.1)
爪感染	0	1 (<0.1)
鼻咽頭炎	12 (2.3)	45 (3.2)
食道カンジダ症	0	2 (0.1)
爪真菌症	1 (0.2)	0
眼部単純ヘルペス	0	2 (0.1)
眼帯状疱疹	0	1 (<0.1)
口腔カンジダ症	2 (0.4)	1 (<0.1)
口腔ヘルペス	13 (2.5)	20 (1.4)
精巣炎	1 (0.2)	0
中耳炎	0	2 (0.1)
急性中耳炎	0	2 (0.1)
爪囲炎	1 (0.2)	1 (<0.1)
歯周炎	0	4 (0.3)
扁桃周囲膿瘍	0	1 (<0.1)
咽頭炎	3 (0.6)	12 (0.9)
肺炎	5 (1.0)	23 (1.6)
シュードモナス感染	0	1 (<0.1)
肺結核	0	1 (<0.1)
急性腎盂腎炎	0	2 (0.1)
慢性腎盂腎炎	0	3 (0.2)
膿尿	0	1 (<0.1)
膿疱性皮疹	0	1 (<0.1)
気道感染	6 (1.2)	10 (0.7)
ウイルス性気道感染	1 (0.2)	4 (0.3)
鼻炎	3 (0.6)	4 (0.3)
敗血症	0	2 (0.1)
敗血症性ショック	0	1 (<0.1)
唾液腺炎	1 (0.2)	0
副鼻腔炎	8 (1.6)	13 (0.9)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ANY ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=579) (PYS=515.1) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 15 MG QD (N=1417) (PYS=1396.7) EVENTS (E/100PYS)
細菌性副鼻腔炎	1 (0.2)	0
皮膚感染	0	1 (<0.1)
ブドウ球菌感染	1 (0.2)	0
皮下組織膿瘍	0	4 (0.3)
股部白癬	0	1 (<0.1)
白癬感染	0	1 (<0.1)
足部白癬	0	3 (0.2)
扁桃炎	3 (0.6)	4 (0.3)
歯膿瘍	0	4 (0.3)
歯感染	2 (0.4)	1 (<0.1)
気管炎	1 (0.2)	5 (0.4)
気管気管支炎	2 (0.4)	2 (0.1)
結核	1 (0.2)	0
上気道感染	9 (1.7)	54 (3.9)
細菌性上気道感染	2 (0.4)	1 (<0.1)
尿路感染	21 (4.1)	46 (3.3)
尿路性敗血症	2 (0.4)	1 (<0.1)
腟感染	0	2 (0.1)
ウイルス感染	1 (0.2)	0
ウイルス性上気道感染	4 (0.8)	3 (0.2)
外陰部腟カンジダ症	0	1 (<0.1)
外陰部腟炎	0	1 (<0.1)
TOTAL EVENTS	173 (33.6)	483 (34.6)
傷害、中毒および処置合併症		
麻酔による気道合併症	0	1 (<0.1)
挫傷	0	2 (0.1)
薬剤誤投与	1 (0.2)	0
転倒	0	1 (<0.1)
靭帯捻挫	0	1 (<0.1)
四肢損傷	1 (0.2)	0
橈骨骨折	1 (0.2)	0
歯牙破折	0	2 (0.1)
各種物質毒性	0	1 (<0.1)
TOTAL EVENTS	3 (0.6)	8 (0.6)
臨床検査		

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ANY ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=579) (PYS=515.1) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 15 MG QD (N=1417) (PYS=1396.7) EVENTS (E/100PYS)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	20 (3.9)	79 (5.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	16 (3.1)	63 (4.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.4)	1 (<0.1)
血中ビリルビン増加	0	1 (<0.1)
血中カルシウム減少	0	1 (<0.1)
血中クロール減少	1 (0.2)	0
血中コレステロール増加	0	3 (0.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7 (1.4)	57 (4.1)
血中クレアチニン異常	1 (0.2)	0
血中クレアチニン増加	4 (0.8)	10 (0.7)
血中免疫グロブリンM減少	0	1 (<0.1)
血中カリウム減少	2 (0.4)	0
血中カリウム増加	0	1 (<0.1)
血圧上昇	0	1 (<0.1)
血中トリグリセリド増加	0	3 (0.2)
血中尿素増加	2 (0.4)	2 (0.1)
血中尿酸増加	4 (0.8)	0
心電図QT延長	1 (0.2)	0
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (<0.1)
ヘモグロビン減少	3 (0.6)	6 (0.4)
肝酵素上昇	7 (1.4)	10 (0.7)
高比重リポ蛋白減少	0	1 (<0.1)
高比重リポ蛋白増加	0	1 (<0.1)
脂質異常	0	1 (<0.1)
肝機能検査値上昇	0	8 (0.6)
低比重リポ蛋白増加	0	1 (<0.1)
単球数減少	0	1 (<0.1)
筋酵素上昇	1 (0.2)	0
結核菌群検査陽性	1 (0.2)	1 (<0.1)
好中球数減少	0	2 (0.1)
赤血球数減少	0	2 (0.1)
血沈亢進	0	1 (<0.1)
トランスアミナーゼ上昇	0	10 (0.7)
尿中白血球エステラーゼ	0	1 (<0.1)
体重減少	0	1 (<0.1)
体重増加	3 (0.6)	16 (1.1)
白血球数減少	1 (0.2)	1 (<0.1)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ANY ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=579) (PYS=515.1) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 15 MG QD (N=1417) (PYS=1396.7) EVENTS (E/100PYS)
TOTAL EVENTS	76 (14.8)	288 (20.6)
代謝および栄養障害		
食欲減退	0	3 (0.2)
糖尿病	1 (0.2)	0
脂質異常症	1 (0.2)	10 (0.7)
高コレステロール血症	2 (0.4)	16 (1.1)
高カリウム血症	0	1 (<0.1)
高脂血症	0	9 (0.6)
高トリグリセリド血症	1 (0.2)	18 (1.3)
高尿酸血症	1 (0.2)	0
低コレステロール血症	0	1 (<0.1)
低カリウム血症	1 (0.2)	0
低マグネシウム血症	0	1 (<0.1)
低リン酸血症	0	1 (<0.1)
鉄欠乏	1 (0.2)	0
2型糖尿病	1 (0.2)	0
TOTAL EVENTS	9 (1.7)	60 (4.3)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	0	1 (<0.1)
関節炎	0	1 (<0.1)
背部痛	0	3 (0.2)
滑液包炎	0	1 (<0.1)
関節滲出液	1 (0.2)	1 (<0.1)
関節硬直	1 (0.2)	0
筋痙縮	0	1 (<0.1)
筋力低下	0	1 (<0.1)
筋骨格系胸痛	0	1 (<0.1)
筋肉痛	1 (0.2)	1 (<0.1)
骨壊死	1 (0.2)	0
骨減少症	1 (0.2)	0
骨粗鬆症	0	1 (<0.1)
四肢痛	0	1 (<0.1)
関節リウマチ	7 (1.4)	0
滑膜炎	1 (0.2)	0
椎骨病変	1 (0.2)	0

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ANY ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=579) (PYS=515.1) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 15 MG QD (N=1417) (PYS=1396.7) EVENTS (E/100PYS)
TOTAL EVENTS	14 (2.7)	13 (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）		
胃腺癌	0	1 (<0.1)
結腸腺癌	0	1 (<0.1)
肛門性器疣贅	0	1 (<0.1)
肝臓血管腫	1 (0.2)	0
肺大細胞癌	1 (0.2)	0
肺扁平上皮癌第4期	1 (0.2)	0
メラノサイト性母斑	1 (0.2)	1 (<0.1)
外陰部扁平上皮癌	0	1 (<0.1)
子宮平滑筋腫	0	1 (<0.1)
TOTAL EVENTS	4 (0.8)	6 (0.4)
神経系障害		
異痛症	0	1 (<0.1)
無嗅覚	0	1 (<0.1)
自律神経ニューロパチー	1 (0.2)	0
灼熱感	0	1 (<0.1)
手根管症候群	1 (0.2)	0
脳出血	1 (0.2)	0
脱髄	1 (0.2)	0
浮動性めまい	0	2 (0.1)
異常感覚	0	1 (<0.1)
味覚異常	0	1 (<0.1)
頭痛	3 (0.6)	16 (1.1)
知覚過敏	0	1 (<0.1)
記憶障害	1 (0.2)	2 (0.1)
片頭痛	1 (0.2)	1 (<0.1)
重症筋無力症	1 (0.2)	0
神経毒性	0	1 (<0.1)
錯感覚	2 (0.4)	1 (<0.1)
ヘルペス後神経痛	0	1 (<0.1)
痙攣発作	0	1 (<0.1)
傾眠	0	1 (<0.1)
TOTAL EVENTS	12 (2.3)	32 (2.3)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ANY ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=579) (PYS=515.1) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 15 MG QD (N=1417) (PYS=1396.7) EVENTS (E/100PYS)
妊娠、産褥および周産期の状態		
自然流産	0	2 (0.1)
TOTAL EVENTS	0	2 (0.1)
精神障害		
不安	1 (0.2)	0
錯乱状態	0	1 (<0.1)
うつ病	1 (0.2)	2 (0.1)
リビドー減退	0	1 (<0.1)
TOTAL EVENTS	2 (0.4)	4 (0.3)
腎および尿路障害		
急性腎前性腎不全	0	1 (<0.1)
ビリルビン尿	1 (0.2)	0
慢性腎臓病	0	1 (<0.1)
間質性膀胱炎	0	1 (<0.1)
排尿困難	0	2 (0.1)
血尿	2 (0.4)	3 (0.2)
白血球尿	1 (0.2)	3 (0.2)
蛋白尿	2 (0.4)	4 (0.3)
腎不全	0	1 (<0.1)
TOTAL EVENTS	6 (1.2)	16 (1.1)
生殖系および乳房障害		
腺筋症	0	1 (<0.1)
無月経	1 (0.2)	0
亀頭包皮炎	1 (0.2)	0
良性前立腺肥大症	0	1 (<0.1)
子宮内膜増殖症	0	1 (<0.1)
子宮内膜症	1 (0.2)	0
勃起不全	0	2 (0.1)
月経過多	1 (0.2)	3 (0.2)
卵巣嚢胞	0	1 (<0.1)
子宮頚部びらん	0	1 (<0.1)
子宮ポリープ	0	1 (<0.1)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ANY ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=579) (PYS=515.1) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 15 MG QD (N=1417) (PYS=1396.7) EVENTS (E/100PYS)
腟出血	0	1 (<0.1)
TOTAL EVENTS	4 (0.8)	12 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
急性呼吸窮迫症候群	0	1 (<0.1)
アレルギー性副鼻腔炎	1 (0.2)	0
喘息	0	2 (0.1)
気管支痙攣	0	1 (<0.1)
カタル	2 (0.4)	3 (0.2)
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (<0.1)
咳嗽	2 (0.4)	15 (1.1)
呼吸困難	0	1 (<0.1)
喀血	0	1 (<0.1)
口腔咽頭痛	0	5 (0.4)
副鼻腔分泌過多	2 (0.4)	0
胸膜線維症	0	1 (<0.1)
肺塞栓症	1 (0.2)	2 (0.1)
肺線維症	0	1 (<0.1)
肺腫瘤	1 (0.2)	1 (<0.1)
気道うっ血	0	1 (<0.1)
アレルギー性鼻炎	2 (0.4)	0
鼻漏	1 (0.2)	0
副鼻腔うっ血	2 (0.4)	1 (<0.1)
くしゃみ	1 (0.2)	0
喘鳴	0	1 (<0.1)
TOTAL EVENTS	15 (2.9)	38 (2.7)
皮膚および皮下組織障害		
脱毛症	1 (0.2)	4 (0.3)
血管浮腫	1 (0.2)	0
皮膚炎	0	1 (<0.1)
ざ瘡様皮膚炎	0	3 (0.2)
アレルギー性皮膚炎	4 (0.8)	1 (<0.1)
アトピー性皮膚炎	0	3 (0.2)
びまん性脱毛症	2 (0.4)	0
薬疹	1 (0.2)	0
湿疹	2 (0.4)	2 (0.1)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ANY ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=579) (PYS=515.1) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 15 MG QD (N=1417) (PYS=1396.7) EVENTS (E/100PYS)
紅斑	0	2 (0.1)
結節性紅斑	2 (0.4)	0
汗腺炎	0	1 (<0.1)
爪変色	0	1 (<0.1)
爪痛	0	1 (<0.1)
丘疹	1 (0.2)	0
そう痒症	4 (0.8)	3 (0.2)
全身性そう痒症	2 (0.4)	0
発疹	3 (0.6)	10 (0.7)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (<0.1)
丘疹性皮疹	0	1 (<0.1)
酒さ	1 (0.2)	2 (0.1)
脂漏性皮膚炎	1 (0.2)	0
皮膚剥脱	0	1 (<0.1)
皮膚病変	0	1 (<0.1)
皮膚腫瘤	0	1 (<0.1)
皮膚反応	1 (0.2)	0
皮膚腫脹	1 (0.2)	0
中毒性皮疹	1 (0.2)	0
蕁麻疹	1 (0.2)	1 (<0.1)
---	---	---
TOTAL EVENTS	29 (5.6)	40 (2.9)
血管障害		
深部静脈血栓症	1 (0.2)	0
潮紅	0	1 (<0.1)
ほてり	1 (0.2)	1 (<0.1)
高血圧	5 (1.0)	14 (1.0)
高血圧クリーゼ	0	1 (<0.1)
低血圧	0	2 (0.1)
静脈炎	1 (0.2)	1 (<0.1)
血栓性静脈炎	0	2 (0.1)
表在性血栓性静脈炎	1 (0.2)	0
---	---	---
TOTAL EVENTS	9 (1.7)	22 (1.6)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ANY ADALIMUMAB 40 MG EOW (N=579) (PYS=515.1) EVENTS (E/100PYS)	ANY ABT-494 15 MG QD (N=1417) (PYS=1396.7) EVENTS (E/100PYS)

NOTE: TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT IS DEFINED AS ANY ADVERSE EVENT WITH AN ONSET DATE ON OR AFTER THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG AND UP TO 30 DAYS AFTER THE LAST DOSE OF PLACEBO OR ABT-494 AND 70 DAYS FOR ADALIMUMAB, IF SUBJECTS DISCONTINUED PREMATURELY FROM THE STUDY. 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/M14-465/V/14.3/PCMS_RUN/m14465aepy_all.sas

相互参照：M14-465 試験 CSR W72 Table 14.3__1.3.1

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
帯状疱疹				X
股関節部骨折	X			

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

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: N/A	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BILATERAL HALLUX	[redacted]20[redacted]
CHICKEN POX	19[redacted]
CUSHING SYNDROME SECONDARY TO CORTICOSTEROIDS	[redacted]20[redacted]
D7 AND D9 PARTIAL COLLPASE	[redacted]20[redacted]
DIFFUSE PULMONARY INFILTRATES	[redacted]20[redacted]
DISLIPIDEMIA	20[redacted]
DORSAL KYPHOSIS	[redacted]20[redacted]
INSOMNIA	[redacted]20[redacted]
LEUKOCYTOSIS	[redacted]20[redacted]
OVERWEIGHT	[redacted]20[redacted]
POST-MENOPAUSAL	19[redacted]
THROMBOCYTOSIS	[redacted]20[redacted]
GASTROINTESTINAL: CHOLECYSTECTOMY	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)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 188	188
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 189	[redacted]20[redacted] / 336	148
ABT-494 PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 337		

Other Medications - Medications 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]	ONGOING
PREDNISONE	5.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	336
METHOTREXATE	25.0 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	504
CLONAZEPAM	1.0 MG	QD	-154	ONGOING
TRAMADOL	10 ML	TID	-28	337
NAPROXEN	500 MG	BID	-28	504
PAMIDRONIC ACID	90.0 MG	OTHER (EVERY THREE MONTHS)	-24	ONGOING
TRIDERM	1 APPLICATION	BID	158	166

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 158
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	166
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: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	LEFT HIP FRACTURE
Preferred term	股関節部骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 221
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	238
Duration of AE	18 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 FELL DOWN WHICH CAUSED THE 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，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，プラセボ群にランダム化され，投与 189 日目にウパダシチニブ 15 mg 群に移行した。BMI は 26.5（過体重と判断された），喫煙者（1 箱／日を 44 年間），非飲酒者であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），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。メトトレキサート（以下「MTX」）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は帯状疱疹及び股関節部骨折を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 158 日目，被験者は T2 領域の単一の皮膚分節に帯状疱疹を発現した。経口抗ウイルス薬を投与することなく本事象は消失した。治療薬として，外用薬の Triderm が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及び 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 166 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。

Clinical Course of Event 2:

投与 221 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は転倒し左股関節部を骨折した。投与 225 日目，被験者は入院し，同日に左股関節の骨接合術を行った。治療薬として dicasone complex，ヒドロコルチゾン，ketorolac，calmador，dipyrone，ラニチジン，メトクロプラミド，paracetamol，ピコスルファートナトリウム，cefadroxil，dioxaflex gesic，クレキサン，ジクロフェナクが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及び prednisone であった。本事象のため治験薬の皮下投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 211 日目），投与 239 日目に投与が再開された。本事象のため治験薬の経口投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 222 日目），投与 238 日目に投与が再開された。投与 227 日目，被験者は退院した。投与 238 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，股関節部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，転倒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
股関節部骨折	X	X		
リンパ球減少症				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
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
POSMENOPAUSAL	20[redacted]
GASTROINTESTINAL: APPENDECTOMY	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, P20Y 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 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 336	336
ABT-494 PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 337	[redacted]20[redacted] / 504	168

Other Medications - Medications 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]	505
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	505
OXAGESIC	2 TABLET	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	7.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	505
IBUPROFEN	600 MG	TID	57	61
AMOXICILLIN W/CLAVULANATE POTASSIUM	1 G	BID	57	64
HYZAAR	1 TABLET	QD	169	ONGOING

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] / 57
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	70
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

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	HIP FRACTURE
Preferred term	股関節部骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 504
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	553 (49 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	50 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 FELL OFF AFTER TAKING A SHOWER
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。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（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者はリンパ球減少症及び股関節部骨折を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 57 日目，被験者はリンパ球減少症を発現した。被験者は咽頭炎の併発があり，amoxicillin with clavulanate が投与された。関連する臨床検査値を下表に示す。本事象のため投与された治療薬の報告はなかった。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX，ジクロフェナク／paracetamol，及び prednisone であった。投与 43 日目，本事象のため治験薬の皮下投与は中断され，投与 71 日目に投与が再開された。投与 57 日目，本事象のため治験薬の経口投与は中断され，投与 64 日目に投与が再開された。投与 70 日目，リンパ球数はベースライン値を超える値まで増加し，リンパ球減少症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 504 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）はシャワー中に浴槽で転倒し，股関節部を骨折した。投与 505 日目，股関節の痛み及び機能障害により入院した。股関節手術を行った。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 508 日目，被験者は退院し，投与 553 日目（最終投与後 49 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，股関節部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，転倒による外傷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: 0.8 - 3.00 × 10^9/L:
Day 1 (Baseline)	1.11
Day 57	0.74
Day 70	1.67

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
裂孔ヘルニア	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
CHOLECYSTITIS	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
APPENDECTOMY	20[redacted]
CESAREAN	19[redacted]
POST MENOSPAUSAL	19[redacted]
GASTROINTESTINAL: HERNIA	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 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 336	336
ABT-494 PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 337		

Other Medications - Medications 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
PREDNISONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
NAPROXEN	500 MG	BID	-228	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	-228	ONGOING
METHOTREXATE	25 MG	EVERY WEEK	-198	433
CEFALOTIN	1 G	QD	435	435
KETOROLAC	30 MG	QD	435	435

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ABDOMINAL HIATAL HERNIA
Preferred term	裂孔ヘルニア
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 435
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	436
Duration of AE	2 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	AE PERIUMBILICAL ABDOMINAL 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，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。体容量指数（以下「BMI」）は 31.2（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～），虫垂切除術及び胆嚢炎であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は裂孔ヘルニアを発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 435 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は，裂孔ヘルニアを発現し，臍周囲部の腹痛により入院となった。手術が行われたが，術式や結果については報告されなかった。治療薬として，セファロチン及び ketorolac が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及び prednisone であった。本事象のため治験薬の皮下投与は投与 421 日目に中断され，投与 449 日目に投与が再開された。本事象のため治験薬の経口投与は投与 427 日目に中断され，投与 445 日目に投与が再開された。投与 436 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，裂孔ヘルニア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，肥満及び被験者の年齢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
転倒	X	X		
関節損傷	X	X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo to ABT-494 15 mg QD	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
POS MENOPAUSAL	19[redacted]
GASTROINTESTINAL: CHOLECYSTECTOMY	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT KNEE OSTEOSISTENSIS	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT KNEE OSTEOSISTENSIS	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT KNEE OSTEOSISTENSIS	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P40Y 0.75 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)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 126	126
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 127	[redacted]20[redacted] / 338	212
ABT-494 PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 339		

Other Medications - Medications 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	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
OXAGESIC	2 TABLET	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

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

Event Description	RIGHT KNEE TRAUMATISM DUE TO FALL
Preferred term	転倒; 関節損傷
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 435
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	513
Duration of AE	79 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	ARTHROSIS AND TRAUMATISM
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，プラセボ群にランダム化され，投与 127 日目にウパダシチニブ 15 mg 群に移行した。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），及び骨接合（20[redacted] 年～）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。被験者は転倒及び関節損傷を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 435 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は転倒による右膝の外傷を発現した。被験者は先行して右膝の外傷（消失）を発現していた。外傷専門外科医による評価で，被験者は関節症と診断され，可能な限り早急に手術を受けるよう勧められた。投与 513 日目，被験者は関節症，疼痛，機能障害の症状のため入院し，右膝の人工膝関節全置換術が行われた。治療薬としてシプロフロキサシンが投与された。併用関節リウマチ治療薬は，MTX であった。本事象のため治験薬の皮下投与は中止された（最終投与日は投与 492 日目）。本事象のため治験薬の経口投与

は中止された（最終投与日は投与 506 日目）。投与 513 日目，本事象は消失したと判断された。投与 532 日目，被験者は退院した。

治験責任医師及び治験依頼者は，転倒及び関節損傷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，転倒による予期しない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
子宮頚部癌	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo to ABT-494 15 mg QD	5[redacted]	FEMALE	WHITE

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
GASTROINTESTINAL: APPENDECTOMY	19[redacted]
GASTROINTESTINAL: CHOLECYSTECTOMY	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P40Y 0.2 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)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 83	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
DICLOFENAC	150 MG	QD	-125	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	-125	ONGOING
PARACETAMOL	1000 MG	QD	-125	ONGOING

METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-103	ONGOING
MEPREDNISONE	6 MG	QD	-48	ONGOING
OMEPRAZOLE	40 MG	QD	-27	ONGOING
EUGYNON	1 TABLET	QD	1	ONGOING

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

Event Description	INVASIVE CERVICAL CARCINOMA
Preferred term	子宮頚部癌
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 82
Age at AE Onset	5[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	YES
SAE Criteria	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，プラセボ群にランダム化された。体容量指数（以下「BMI」）は 24.0（標準体重と判断された），喫煙者（0.2 箱／日を 40 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（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は子宮頚部癌を発現したが，癌の家族歴はなかった。

Clinical Course of Event 1:

投与 82 日目，被験者は浸潤型悪性子宮頚部癌第 4B 期を発現した。関連する併用薬はジクロフェナク，meprednisone，MTX，paracetamol 及び eugynon であった。本事象のために投与された治療薬及び画像検査の結果は報告されなかった。本事象のため治験薬の皮下投与及び経口投与は中止された（皮下投与の最終投与日は投与 69 日目，経口投与の最終投与日は投与 83 日目）。最終診察時点で，本事象は未消失と判断された。その他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，子宮頚部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，本事象の診断時の治験薬の投与期間は 3 ヵ月間であり，時間

的な関連性は考えにくいことを挙げた。また，この他にリスク因子として被験者の年齢及び喫煙歴（0.2 箱／日を 40 年間）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]	ABT-494 15 mg QD	2[redacted]	FEMALE	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 (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 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 336	336
ABT-494 PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 337	[redacted]20[redacted] / 491	155

Other Medications - Medications 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]	99
PREDNISONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	99

FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	491
DROSPIRENONE W/ETHINYLESTRADIOL	1 TABLET	QD	Y: 20[redacted]	99
NAPROXEN	500 MG	QD	-66	99

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ABORTION, SPONTANEOUS
Preferred term	自然流産
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 105
Age at AE Onset	2[redacted]
AE Stopped Rx Day	105
Duration of AE	1 DAY
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	IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，2[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 28.5（過体重と判断された），非喫煙者，非飲酒者であった。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（以下「MTX」）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は自然流産を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 105 日目，被験者は妊娠初期（第 1 期）に自然流産を発現した。スクリーニング時の血清妊娠検査は陰性であった。投与 99 日目，中央検査機関による尿及び血清妊娠検査は陽性であり，治験実施医療機関及び被験者は，妊娠を把握した。被験者は，週末の間に経口ホルモン避妊薬を内服していなかった。投与 105 日目の血清妊娠検査（ヒト絨毛性ゴナドトロピン β 分画）は 17.19 mIU/mL（基準範囲：158～31795 mIU/mL）であった。本事象のために投与された治療薬は報告されなかった。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及び prednisone であった。本事象のため治験薬の皮下投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 85 日目），投与 114 日目に投与が再開された。また，本事象のため治験薬の経口投与は中断され（中断前の最終投与

日は投与 99 日目），投与 114 日目に投与が再開された。投与 105 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，自然流産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，妊娠初期（第 1 期）の自然流産はよくあることであり，胚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。

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
靭帯捻挫	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
HYPERTENSION: ARTERIAL HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
GENITOURINARY: CAESAREAN SECTION	[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 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 335	335
ABT-494 PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 336		

Other Medications - Medications 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	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING

ENALAPRIL	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DROSPIRENONE W/ETHINYLESTRADIOL	1 TABLET	QD	-30	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	208	304
PARACETAMOL	500 MG	BID	305	330
PREDNISONE	10 MG	QD	305	353
CIPROFLOXACIN	500 MG	BID	323	330
DICLOFENAC	75 MG	BID	323	330

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	RIGHT ANKLE SPRAIN
Preferred term	靭帯捻挫
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 323
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	323
Duration of AE	1 DAY
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	SURGICAL RESOLUTION OF RIGHT ANKLE SPRAIN
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～）及び動脈性高血圧症であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は靭帯捻挫を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 323 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は，右足首を捻挫し，入院した。被験者は，足首の痛みを訴えた。被験者は，以前にも転倒により右足首を捻挫したが，投与 305 日目に消失していた。治療薬として，ジクロフェナク及びシプロフロキサシンが投与された。右足関節固定術は成功し，術後に合併症は認められなかった。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及び prednisone であった。治験薬の経口投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 315 日目），

投与 336 日目に投与が再開された。治験薬の皮下投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 295 日目），投与 336 日目に投与が再開された。投与 323 日目の時点で，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，靱帯捻挫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，靱帯捻挫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，外傷に関連している可能性を挙げた。

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
自然流産	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo to ABT-494 15 mg QD	2[redacted]	FEMALE	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, P9Y 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)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 100	100
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 101	[redacted]20[redacted] / 338	238
ABT-494 PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 339	[redacted]20[redacted] / 364	26

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
DROSPIRENONE W/ETHINYLESTRADIOL	1 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	-56	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	213	355

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	SPONTANEOUS ABORTION
Preferred term	自然流産
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 382 (18 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	2[redacted]
AE Stopped Rx Day	382 (18 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
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，2[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，プラセボ群にランダム化され，投与 101 日目にウパダシチニブ 15 mg 群に移行した。喫煙者（1 箱／日を 9 年間），非飲酒者であった。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（以下「MTX」）（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，副腎皮質ステロイド（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:

被験者（発現時の年齢 2[redacted] 歳）は妊娠初期に流産し，投与 382 日目（最終投与後 18 日目）に入院となった。スクリーニング時の血清妊娠検査は陰性であった。被験者は，膣出血により来院し，自然流産した。投与 366 日目，治験実施医療機関は妊娠について初めて把握した。妊娠は，尿妊娠検査及び血清妊娠検査結果に基づいて実施した超音波検査により確定した（投与 367

日目のヒト絨毛性ゴナドトロピン測定値は 1091.0 mIU/mL（閉経前の基準値：陰性< 5.0，ボーダーライン 5.0～24.9，陽性≥ 25.0）。治療薬は報告されなかった。併用薬は，ドロスピレノン・エチニルエストラジオール配合避妊薬であった。被験者は，妊娠前の 2～3 日間経口避妊薬を服用していなかったことを報告した。関連する併用関節リウマチ治療薬は，prednisone であった。妊娠により治験薬の皮下投与及び経口投与は中止された（皮下投与の最終投与日は投与 353 日目，経口投与の最終投与日は投与 364 日目）。投与 382 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，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，自然流産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，妊娠初期の自然流産はよくあることであり，胚胎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。その他，母体の喫煙も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
口腔真菌感染				X
肺炎	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo to ABT-494 15 mg QD	6[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
EYE DISEASE/DISORDER: OCCULAR HEMORRAHAGE	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
MYOCARDIAL INFARCTION	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BRONCHIECTASIA	[redacted]20[redacted]
FATIGUE	[redacted]20[redacted]
HIATAL HERNIA	20[redacted]
HYPERCHOLESTEROLEMIA	20[redacted]
NAUSEA ONE DAY AFTER METHOTREXATE	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: DISCAL HERNIA SURGERY	[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)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted] / 1	[redacted] / 124	124
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 125	[redacted] / 335	211
ABT-494 PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 336		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
PRAVASTATIN	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ACETYLCYSTEINE	600 MG	QD	Y: 20[redacted]	287
METFORMIN	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BISOPROLOL	2.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	-140	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	8 MG	QD	-131	258
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	-112	664
LEKOVIT CA	1000/800 MG/IU	QD	-52	ONGOING
PANTOPRAZOLE	40 MG	QD	-18	294
PARACETAMOL	500 MG	BID	15	ONGOING
LOSARTAN	75 MG	QD	170	ONGOING
CARBOCISTEINE	UNK UNK	QD	226	257
CEFDITOREN	400 MG	QD	226	257
LEVOFLOXACIN	500 MG	QD	226	257
BREO ELLIPTA	1 INHALATION	QD	226	258
FLUCONAZOLE	200 MG	QD	226	265
CODEINE	10 CC	OTHER (TID PRN)	226	270
METHYLPREDNISOLONE	UNK NOT SPECIFIED	OTHER (NOT SPECIFIED)	247	252
METHYLPREDNISOLONE	2 MG	QD	336	419
MOXIFLOXACIN	400 MG	QD	364	373
MOXIFLOXACIN	400 MG	QD	403	412
STOMATOLOGICAL PREPARATIONS	UNK ML	BID	403	412

STOMATOLOGICAL PREPARATIONS	UNK ML	PRN	403	413

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

Event Description	LEFT BASAL PNEUMONIA
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 247
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	257
Duration of AE	11 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

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	MYCOSIS IN THE MOUTH
Preferred term	口腔真菌感染
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 403
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	413
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

* 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，プラセボ群にランダム化され，投与 125 日目にウパダシチニブ 15 mg 群に移行した。非喫煙者であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），気管支拡張症，心筋梗塞，高コレステロール血症及び高血圧症であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は肺炎及び口腔真菌感染を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 247 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は，左肺底部に肺炎を発現し，発熱，咳嗽，呼吸困難及び高血圧症の症状が認められたため，入院した。胸部 X 線検査で心臓後部に肺胞浸潤影が認められた。胸部コンピュータ断層撮影検査で L11 に肺病変と考えられる陰影を認めた。関連する臨床検査値を下表に示す。スパイロメトリー検査では，努力性肺活量（以下「FVC」）が 69%，1 秒量（以下「FEV1」）が 58%，FEV1/FVC が 61%，努力性呼気流量（25%～75%）が 35%であった。心電図検査の結果は洞調律であった。治療薬として，酸素，Breo Ellipta，セフジトレン，レボフロキサシン，フルコナゾール，コデイン，カルボシステイン及びメチル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，MTX 及びメチルプレドニゾロンであった。本事象のため治験薬の皮下投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 237 日目），投与 258 日目に投与が再開された。本事象のため治験薬の経口投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 248 日目），投与 258 日目に投与が再開された。投与 252 日目，被験者は退院し，投与 257 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。

Clinical Course of Event 2:

投与 403 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は，口腔真菌感染を発現した。咽頭炎及び口腔内潰瘍を併発していた。関連する臨床検査値を下表に示す。治療としてマウスウォッシュを使用した。併用薬は，MTX，メチルプレドニゾロン及び avelox であった。口腔真菌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 413 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，口腔真菌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	Hemoglobin Reference Range: 125 - 170 G/L	White Blood Cells Reference Range: 3.8 - 10.7 10^9/L	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^9/L	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^9/L
Day 1 (Baseline)	132	13.9	1.00	12.09
Day 209	137	10.3	1.91	7.31
Day 247	138	13.1	Not Provided	Not Provided
Day 258	143	15.8	1.98	12.32

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^9/L	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^9/L
Day 419	1.64	5.50

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]	Adalimumab 40 mg EOW	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
CHOLECYSTITIS: CHOLECYSTECTOMY	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CARDIOVASCULAR: VARICOSE VEIN SURGERY	19[redacted]
GENITOURINARY: QUIRURGICAL STERILIZATION	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)
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 97	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
CALCIUM	500 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	2 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	500 MG	PRN	5	ONGOING
BENZYLPENICILLIN	4000000 IU	QID	72	77
CLOXACILLIN	1 G	QID	72	77

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

Event Description	RIGHT LEG CELLULITIS
Preferred term	蜂巣炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 72
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	83
Duration of AE	12 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	PROBABLY BACTERIAL 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，アダリムマブ 40 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（以下「MTX」）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は蜂巣炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 72 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は右下肢に蜂巣炎を発現し，治療のため入院した。入院の 1 週間前，被験者は右下肢に疼痛及び紅斑を発現した。治療薬として，ベンジルペニシリン，クロキサシリン，アモキシシリン及びクラブラン酸が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及び prednisone であった。治験薬の皮下投与は隔週であり，蜂巣炎はその間に発現したため投与が中断されることはなかった。蜂巣炎のため治験薬の経口投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 72 日目），投与 78 日目に投与が再開された。投与 83 日目，蜂巣炎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「関連なし」と判断した。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。

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
結核菌群検査陽性				X
ぶどう膜炎	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 mg QD to Adalimumab 40 mg EOW	6[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
EYE DISEASE/DISORDER: PANUVEITIS OF RIGHT EYE	20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: SENILE CATARACT	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
OSTEOPENIA	[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 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 182	182
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 183	[redacted]20[redacted] / 336	154
ADALIMUMAB PERIOD 2 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 337		

Other Medications - Medications 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	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
PANTOPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	1000 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
VITAMINS, OTHER COMBINATIONS	2 TABLETS	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISOLONE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	293
PARACETAMOL	500 MG	BID	-35	ONGOING
ATROPINE	1 GTT	OTHER (TWO TIMES PER WEEK)	302	308
DEXAMETHASONE W/NEOMYCIN	1 GTT	QID	302	308
PREDNISOLONE	60 MG	QD	302	308
DICLOFENAC	1 GTT	QID	302	317
DEXAMETHASONE W/NEOMYCIN	1 GTT	TID	309	317
PREDNISOLONE	40 MG	QD	309	317
PROPYLENE GLYCOL	1 DROP	TID	317	ONGOING
PREDNISOLONE	20 MG	QD	317	328
PREDNISOLONE	15 MG	QD	328	334
DICLOFENAC	1 GTT	QID	328	434
PREDNISOLONE	10 MG	QD	335	350

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

Event Description	PANUVEITIS OF RIGH EYE
Preferred term	ぶどう膜炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 284
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	343
Duration of AE	60 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	IN PATINET MEDICAL HISTRORY ON 20[redacted] HE HAD FIRST PANUVEITIS OF RIGHT EYE.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	QUANTIFERON POSITIVE
Preferred term	結核菌群検査陽性
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 337
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，ウパダチシニブ 15 mg 群にランダム化され，投与 183 日目にアダリムマブ 40 mg 群に移行した。非喫煙者であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），老人性白内障及び右眼の全ぶどう膜炎（20[redacted] 年）であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者はぶどう膜炎を発現し，結核菌群検査が陽性であった。

Clinical Course of Event 1:

投与 284 日目，被験者は右眼の全ぶどう膜炎が再発し，投与 293 日目に入院した。被験者は，10 日前に霧状に右眼の視界がかすんでいることに気づいたと報告した。入院中に，必要な全眼科検査を両眼で実施した。右眼の全ぶどう膜炎と診断され，治療が開始された。手術は行われなかった。治療薬として，プレドニゾロン，アトロピン，ジクロフェナク，プロピレン及び dexamethasone with neomycin が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及び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 343 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，ぶどう膜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，既存の右眼の全ぶどう膜炎の再発の可能性が高いことを挙げた。その他，既存の関節リウマチをリスク因子として挙げた。リウマチと炎症性眼疾患との間には関連性が認められている。

Clinical Course of Event 2:

投与 337 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は，結核菌検査が陽性であった。スクリーニング時の結核菌検査では陰性であった。被験者に，既知の結核のリスク因子は認められなかった。胸部 X 線検査の結果は正常であり，活動性結核の徴候や結核の既往を示す所見はみられなかった。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。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，結核菌群検査陽性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
結腸腺癌	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Adalimumab 40 mg EOW to ABT-494 15 mg QD	6[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	20[redacted]
PERIPHERAL VASCULAR DISEASE-ARTERIAL: BYPASS SURGERY ON THE LEG	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
FOOT INJURY WITH CONSEQUENT AMPUTATION OF THE THUMB PART	19[redacted]
WAR INJURIES: A GLUTEUS AREA-A RIGID WOUND WITH A METAL BODY AND PROSTHETIC WOUND LEFT UPPER ARM	19[redacted]
GASTROINTESTINAL: APENDECTOMIA	19[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)
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 126	126
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 127	[redacted]20[redacted] / 211	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
ACETYLSALICYLIC ACID	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PENTOXIFYLLINE	400 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
PANTOPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOSINOPRIL	10 MG	QD	-230	ONGOING
DICLOFENAC	50 MG	QD	-115	ONGOING

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

Event Description	SIGNET RING CELL CARCINOMA COLONIS RECTOSYGMOIDEI
Preferred term	結腸腺癌
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 212 (1 DAY 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	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）の白人男性であり，アダリムマブ 40 mg 群にランダム化され，投与 127 日目にウパダシチニブ 15 mg 群に移行した。喫煙者（1 箱／日を 40 年間），少量飲酒者（2 杯未満／日）であった。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～）を使用中であった。被験者は結腸腺癌を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 212 日目（最終投与後 1 日目），被験者は直腸 S 状結腸印環細胞癌（ステージ III）を発現し，便秘，体重減少，食欲喪失，粘液や黒色の血が混じった軟便，胃痛及びリンパ節肥大の症状が認められたため，入院した。腹部コンピュータ断層撮影検査で S 状結腸の遠位部及び直腸近位部の大部分に浸潤性の突出が認められた。遠位大腸内視鏡検査で直腸から 19 cm にわたって円形新生物が認められた。新生物から 7 つの生検検体を採取し，直腸 S 状結腸印環細胞癌が確定した。治療薬は報告されなかった。悪性腫瘍の家族歴はなかった。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX であった。本事象のため治験薬の皮下投与及び経口投与は中止された（皮下投与の最終投与日は投与 224 日目，経口投与の最終投与日は投与 211 日目）。被験者は，術前の化学療法及び放射線療法の適応となり翌日退院した。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，結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，結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，年齢，喫煙及び飲酒を含むリスク因子を挙げた。また，本事象の発現時の治験薬の投与期間はわずか 5 ヵ月間であり，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
リステリア菌性髄膜炎	X	X	X	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
HYPERTENSION	20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	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 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 336	336
ABT-494 PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 337	[redacted]20[redacted] / 482	146

Other Medications - Medications 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 (FIVE DAYS IN WEEK)	Y: 20[redacted]	482
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	482
RANITIDINE	150 MG	QD	Y: 20[redacted]	486
ENALAPRIL	5 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
MELOXICAM	15 MG	QD	Y: 20[redacted]	486
CEFTRIAXONE	2 KG	BID	482	483
ENOXAPARIN	40 MG	QD	482	486
PANTOPRAZOLE	40 MG	QD	482	486
SODIUM CHLORIDE	500 ML	BID	482	486

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

Event Description	MENINGOENCEPHALITIS ACUTA (LYSTERIA MONOCITOGENES)
Preferred term	リステリア菌性髄膜炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 482
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	486 (4 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	5 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, DEATH OF SUBJECT

* 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。BMI は 27.7（過体重と判断された），非喫煙者，非飲酒者であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），骨粗鬆症及び高血圧であった。メトトレキサート（以下「MTX」）

及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者はリステリア菌性髄膜炎を発現し，死亡した。

Clinical Course of Event 1:

投与 482 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は，急性髄膜脳炎（*Listeria monocytogenes*）を発現し，入院した。入院 4 日前に，不安，頭痛，体温上昇を伴う嘔吐，特定不能の意識及び行動障害，並びに散発性の腹痛の症状が認められ，腹痛は入院日に悪化した。被験者の妻は，被験者は疑わしい食品を口にしておらず，動物と接触していないと述べた。頭部コンピュータ断層撮影検査により，急性出血及びその他の病因は除外された。投与 483 日目，腰椎穿刺及び血液の細菌培養で *Listeria monocytogenes* が確認された。投与 483 日目，被験者は挿管され，人工呼吸器が装着された。被験者の徐脈は心静止に移行した。心蘇生術が行われ，成功した。関連する臨床検査結果を下表に示す。治療薬として，セフトリアキソン，アンピシリン，バンコマイシン，マンニトール，フロセミド，ドパミン，塩化ナトリウム及びメロペネムが投与された。併用薬は，MTX，メチルプレドニゾロン，エナラプリル及びメロキシカムであった。これらの治療は 2 日間にわたり行われたが，被験者は昏睡状態のままで，瞳孔反応はなかった。投与 486 日目（最終投与後 4 日目），再び心肺機能蘇生術が行われたが，成功しなかった。被験者の死亡が確認された。治験薬の最終投与日は投与 482 日目だった。

治験責任医師及び治験依頼者は，リステリア菌性髄膜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: ≤ 2.87 mg/L**	**Neutrophils Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^9/L**	**Feritin Reference Range: 17.9 - 464 ng/mL**	**Creatinine Reference Range: 0.5 - 1.3 mg/dL**	**Urea Reference Range: 1.4 - 8.6 mmol/L**	**Erythrocyte Sedimentation Rate Reference Range: Not Reported mm/h**	**Creatine Kinase Reference Range: 39 - 308 U/L**
Screening (Day –33)	31.20	4.58	Not Reported	1.3	10.2	84	128
Baseline (Day 1)	Not Reported	5.18	Not Reported	1.1	5.3	84	146
Day 482	234.5 (Reference Range: 0.0 - 5.0 mg/L)	Not Reported	Not Reported	121 (Reference Range: 58 - 110 umol/L)	15.7 (Reference Range: 3.2 - 7.1 mmol/L)	Not Reported	871 (Reference Range: 123 - 243 IU/mL)
Day 483	Not Reported	9.21 (Reference Range: 1.9 - 7.6 × 10^9/L)	> 5000	Not Reported	Not Reported	105 Reference Range: 1 - 10 mm/h	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
蜂巣炎	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 mg QD to Adalimumab 40 mg EOW	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DEGENERATIVE DISC DISEASE: DISCOPATHIA C5/C6,L2/L3, L3/L4, L4/L5	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	20[redacted]
OSTEOPOROSIS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
POSTMENOPAUSAL	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 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 182	182
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 183	[redacted]20[redacted] / 336	154
ADALIMUMAB PERIOD 2 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 337		

Other Medications - Medications 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	OTHER (THREE DAY50 UG, FOUR DAY 25 UG)	Y: 20[redacted]	ONGOING
ALENDRONIC ACID	70 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	OTHER (FIVE DAY IN WEEK)	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALCIUM	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
MAGNESIUM	300 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PANTOPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SPIRONOLACTONE	25 MG	OTHER (OTHER DAY)	Y: 20[redacted]	ONGOING
VERAPAMIL	40 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
LISINOPRIL	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MELOXICAM	15 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	-37	ONGOING
CLINDAMYCIN	900 MG	TID	466	475

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

Event Description	PHLEGMONA HAND LEFT
Preferred term	蜂巣炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 466
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	INSECT BITE
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，投与 183 日目にアダリムマブ 40 mg 群に移行した。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～）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は蜂巣炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 466 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は左手に蜂巣炎を発現し，体温上昇，腫脹，疼痛及び左手の発赤の症状により入院した。入院前日に被験者は蜘蛛に刺された。C 反応性タンパクは 201 mg/L であった（基準範囲：< 0.5 mg/L）。治療薬として，クリンダマイシン，シプロフロキサシン，メトロニダゾール及びメチル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，MTX 及び 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 482 日目，被験者は退院し，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，蜂巣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，報告された虫刺され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
心不全	X	X		
腎不全				X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Adalimumab 40 mg EOW to ABT-494 15 mg QD	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	20[redacted]
IMMUNE DEFICIENCY DISEASE: B12 VITAMIN	20[redacted]
OBESITY	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS	20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
PERIPHERAL VASCULAR DISEASE-VENOUS: VARICOSE VEINS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DYSLIPIDEMIA	[redacted]20[redacted]
FASTING GLUCOSE INCREASE	[redacted]20[redacted]
GASTRITIS	20[redacted]
INTERMITTENT TACHYCARDIA	[redacted]20[redacted]
MENOPAUSAL	20[redacted]
SPONTANEOUS ABORTION	19[redacted]
SPONTANEOUS ABORTION	19[redacted]
SPONTANEOUS ABORTION	19[redacted]
GENITOURINARY: CYSTOCELE	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)
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted] / 1	[redacted] / 96	96
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 97	[redacted] / 335	239
ABT-494 PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 336	[redacted] / 424	89

Other Medications - Medications 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]	ONGOING
ENALAPRIL	20 MG	BID	Y: 20[redacted]	412
PARACETAMOL	500 MG	QID	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEKOVIT CA	500 MG + 400UI MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ALENDRONIC ACID	70 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
CYANOCOBALAMIN	5000 IU	OTHER (1X PER MONTH)	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	25 MG	EVERY WEEK	-286	ONGOING
SIMVASTATIN	20 MG	QD	98	ONGOING
PREDNISONE	7.5 MG	QD	252	ONGOING
ATENOLOL	25 MG	QD	295	412
CIPROFIBRATE	100 MG	QD	350	388
FUROSEMIDE	40 MG	BID	411	ONGOING
ATENOLOL	25 MG	BID	413	ONGOING
ENALAPRIL	5 MG	BID	413	425
SPIRONOLACTONE	25 MG	QD	413	435

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

Event Description	CARDIAC INSUFFICIENCY
Preferred term	心不全
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 398
Age at AE Onset	6[redacted]

AE Stopped Rx Day	440 (16 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	43 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

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	LOSS OF RENAL FUNCTION
Preferred term	腎不全
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 425 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	461 (37 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	37 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，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，アダリムマブ 40 mg 群にランダム化され，投与 97 日目にウパダシチニブ 15 mg 群に移行した。BMI は 52.2（病的肥満），非喫煙者及び非飲酒者であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），高血圧症，脂質異常症，閉経，間欠性頻脈，空腹時高血糖及び静脈瘤であり，心疾患の家族歴があった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は心不全及び腎不全を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 398 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は，呼吸困難及び起坐呼吸の症状を呈する心機能不全を発現し，両側肺底部ラ音の症状により投与 416 日目に入院した。被験者は先行して発現した脂質異常症の増悪が未消失であった。臨床検査及び診断手順の詳細についての報告はなく，病院から詳細な情報は入手できなかった。治療薬として，フロセミド，エナラプリル及びスピロノラクトンが投与された。関連する併用薬は，ciprofibrate，アテノロール，ヒドロクロロチアジド及びシンバスタチンであった。併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及び prednisone であった。心不全のため治験薬の皮下投与及び経口投与は中止された（皮下投与の最終投与日は投与 405 日目，経口投与の最終投与日は投与 424 日目）。被験者は投与 420 日目に退院し，心不全は投与 440 日目（最終投与後 16 日目）に消失したと判断された。

治験責任医師は，心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，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，年齢や既存の高血圧症及び肥満を含むリスク因子を挙げた。

Clinical Course of Event 2:

投与 425 日目（最終投与後 1 日目），被験者は腎機能低下を発現した。無症候性であった。血清クレアチニン及び血中尿素窒素（以下「BUN」）は投与 412 日目に既に上昇していたが，投与 425 日目に更に上昇した。関連する臨床検査値を下表に示す。腎不全の発現前に治験薬の皮下投与及び経口投与は中止されていた（皮下投与の最終投与日は投与 405 日目，経口投与の最終投与日は投与 424 日目）。治療薬は報告されなかった。併用薬は，ヒドロクロロチアジド，MTX，prednisone，フロセミド，スピロノラクトン，アテノロール及びエナラプリルであった。投与 461 日目（最終投与後 37 日目），血清クレアチニン及び BUN は正常に復し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，腎不全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 Reference Range: 31 - 101 umol/L	BUN Reference Range: 1.4 - 8.6 mmol/L	Potassium Reference Range: 3.4 - 5.4 mmol/L
1	62	7.5	4.3
412	115	13.6	Not reported
425	186	30.3	6.3
440	203	19.3	5.0
461	88	7.5	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
子宮平滑筋腫	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 mg QD to Adalimumab 40 mg EOW	4[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: ANEMIA SECONDARY TO MENOMETRORRHAGIA	20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DYSPEPSIA	20[redacted]
GENITOURINARY: CAESAREAN	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 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 155	155
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 156	[redacted]20[redacted] / 329	174
ADALIMUMAB PERIOD 2 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 330		

Other Medications - Medications 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	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	473
AMLODIPINE	5 MG	QD	-174	ONGOING
LEKOVIT CA	500 MG	BID	-35	ONGOING
LOW-CEILING DIURETICS AND POTASSIUM-SPARING A	25 + 5 MG	QD	82	ONGOING
IRON	100 MG	BID	104	ONGOING
NAEMIS	2.5 + 1.5 MG	QD	304	470
COBALDOZE	120 MG	QD	386	ONGOING
MEFENAMIC ACID	500 MG	TID	386	ONGOING
AZITHROMYCIN	500 MG	QD	386	391
FEXOFENADINE	120 MG	QD	386	391

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	UTERINE MYOMATOSIS
Preferred term	子宮平滑筋腫
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 386
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	472
Duration of AE	87 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	UTERINE MYOMATOSIS RELATED TO PREVIOUS VAGINAL BLEEDING
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，投与 156 日目にアダリムマブ 40 mg 群に移行した。BMI は 35.0（肥満と判断された）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），過長過多不規則月経に続発する貧血であった。メトトレキサート（以下「MTX」）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は子宮平滑筋腫を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 386 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は子宮平滑筋腫を発現した。投与 470 日目，子宮平滑筋腫のため予定されていた子宮摘出術及び腟出血の症状のため，被験者は入院した。腟出血の症状は，投与 281 日目に既に認められていた。投与 470 日目，子宮全摘出術が行われた。組織病理学検査で平滑筋腫，腺筋症，子宮内膜ポリープ，増殖期の子宮内膜，子宮頚部正常，卵巣嚢胞腺腫，卵胞嚢胞及び卵管正常が認められた。治療薬としてメフェナム酸，paracetamol 及び dipyrone が投与された。併用薬は，MTX，prednisone，noripurum，nomegestrol 及び combiron であった。本事象のため治験薬の皮下投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 456 日目），投与 498 日目に投与が再開された。投与 472 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，子宮平滑筋腫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，一般の女性集団によく見られる事象であることを挙げ，その他の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
胃腸炎	X	X		X
汗腺炎		X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo to ABT-494 15 mg QD	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DEPRESSION: FEELING DEPRESSED	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CONSTIPATION	20[redacted]
DYSPEPSIA	20[redacted]
GASTRITIS	20[redacted]
HELICOBACTER PYLORI	20[redacted]
MENOPAUSE	20[redacted]
MICROSCOPIC HEMATURIA	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, P4Y 3 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)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 184	184
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 185	[redacted]20[redacted] / 259	75

Other Medications - Medications 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	500.00 MG	BID	-70	ONGOING
VITAMIDYNE A AND D	320 + 1200 IU	QD	-70	ONGOING
FOLIC ACID	10.00 MG	EVERY WEEK	-70	295
PREDNISONE	5 MG	BID	117	263
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	212	233
TANDRILAX	1 TABLET	PRN	233	239
AMOXICILLIN	500 MG	TID	240	253
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	254	260
CLOBETASOL	0.5 MG/G	OTHER (NOT SPECIFIED)	263	276

EVENT #1: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	NEUTROPHILIC ECCRINE HIDRADENITIS
Preferred term	汗腺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 242
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	292 (33 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	51 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	ACUTE GASTROENTERITIS
Preferred term	胃腸炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 265 (6 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	276 (17 DAYS AFTER LAST TREATMENT)

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	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，プラセボ群にランダム化され，投与 185 日目にウパダシチニブ 15 mg 群に移行した。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），胃炎，ヘリコバクター・ピロリ菌感染，消化不良及び便秘であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は汗腺炎及び胃腸炎を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 242 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は，手掌及びかかとに好中球性エクリン汗腺炎を発現したが，全身症状は見られなかった。左手掌の生検を行った結果，好中球性エクリン汗腺炎と認められ，皮膚科医により確定診断された。治療薬としてクロベタゾールが投与された。投与 265 日目（最終投与後 6 日目），被験者は急性胃腸炎を発現し，嘔吐，下痢，右季肋部の腹痛，心拍数 120 拍/分及び腋窩温 38.2°C により入院した。超音波検査の所見は正常であった。尿培養検査，尿細胞診及び好気性菌・真菌血液培養検査の結果は，全て陰性であった。C 反応性タンパクは 32.9 mg/L であった（基準範囲：0～5 mg/L）。治療薬として，静脈内輸液，アルベンダゾール，イベルメクチン，セフェピム，metamizole，メトクロプラミド，トラマドール，メトロニダゾール，モルヒネ，オンダンセトロン，ヒドロコルチゾン及びアモキシシリン／クラブラン酸が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及び prednisone であった。汗腺炎及び胃腸炎のため治験薬の皮下投与及び経口投与は中止された（皮下投与の最終投与日は投与 213 日目，経口投与の最終投与日は投与 259 日目）。投与 260 日目，好中球性エクリン汗腺炎のため MTX 投与は中止された。投与 269 日目，被験者は退院した。投与 276 日目（最終投与後 17 日目），胃腸炎は消失したと判断された。投与 292 日目（最終投与後 33 日目），好中球性エクリン汗腺炎は消失したと判断された。

治験責任医師は，汗腺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，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，胃腸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，一般集団でウイルス感染はよくみられることを挙げた。

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
白内障	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Adalimumab 40 mg EOW	6[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DIABETES MELLITUS	20[redacted]
HYPERTENSION	19[redacted]
NEPHROLITHIASIS	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BILATERAL ENDOPROSTHESIS OF THE KNEE	20[redacted]
DIABETIC NEUROPATHY	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)
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 336	336
ADALIMUMAB PERIOD 2 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 337		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
NEBIVOLOL	5 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
RAMIPRIL	5 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
GLIMEPIRIDE	2 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	0.4 MG	OTHER (TID, 6 DAYS A WEEK)	-240	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	-240	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	OTHER (3 TIMES A DAY: 3 TABLETS IN THE MORNING, 2 TABLETS AT NOON AND 1 TABLET IN THE EVENING)	-150	ONGOING
OFLOXACIN	3MG/ML DROP	OTHER (FIRST WEEK 10 TIMES A DAY, SECOND WEEK 5 TIMES A DAY, THIRD AND FORTH WEEKS 3 TIMES A DAY)	476	504
TOBRADEX	3MG/1MG DROP	OTHER (FIRST WEEK 10 TIMES A DAY, SECOND WEEK 5 TIMES A DAY, THIRD AND FORTH WEEK 3 TIMES A DAY)	476	504
OFLOXACIN	3MG/1MG DROPS	OTHER (FIRST WEEK 10 TIMES A DAY, SECOND WEEK 5 TIMES A DAY, THIRD AND FORTH WEEK 3 TIMES A DAY)	562	590
TOBRADEX	3MG/1MG DROP	OTHER (FIRST WEEK 10 TIMES A DAY, SECOND WEEK 5 TIMES A DAY, THIRD AND FORTH WEEK 3 TIMES A DAY)	562	590

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	NUCLEAR SENILE CATARACT OF THE RIGHT EYE.
Preferred term	白内障
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 476
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	476
Duration of AE	1 DAY
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	THE MOST LIKELY CAUSE IS THE PATIENT'S AGE. ANOTHER FACTOR THAT MAY HAS CONTIBUTED TO THE CONDITINS IS THE HISTORY OF CORTICOSTEROIDS USE AND HISTORY OF DIABETES MELLITUS.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	SENILE NUCLEAR CATARACT OF THE LEFT EYE
Preferred term	白内障
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 562
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	562
Duration of AE	1 DAY
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	THE MOST LIKELY CAUSE IS THE PATIENT'S AGE. ANOTHER FACTOR THAT MAY HAS CONTIBUTED TO THE CONDITINS IS THE HISTORY OF CORTICOSTEROIDS USE AND HISTORY OF DIABETES MELLITUS.
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，アダリムマブ 40 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，高血圧症及び糖尿病性ニューロパチーであった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は白内障（2 回）を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 476 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は，右眼の老人性核白内障（1 回目）を発現した。治療薬として，tobradex 及びオフロキサシンが投与された。超音波乳化吸引術及び眼内レンズ挿入術を行った。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及び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 476 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，白内障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，糖尿病及び経口ステロイドの長期使用を含むリスク因子を挙げた。

Clinical Course of Event 2:

投与 562 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は，左眼の老人性核白内障（2 回目）を発現し，霧視が認められたため，入院した。超音波乳化吸引術及び眼内レンズ挿入術により病態は解消した。治療薬として，tobradex 及びオ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，MTX 及び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 562 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，白内障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，糖尿病及び経口ステロイドの長期使用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
基底細胞癌	X			X
舌の良性新生物	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo to ABT-494 15 mg QD	6[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
SKIN ABNORMALITY (SUCH AS MOLE) ON THE LEFT LOWER LEG (LEFT SHIN)	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)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 184	184
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 185	[redacted]20[redacted] / 336	152
ABT-494 PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 337		

Other Medications - Medications 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	0.8 MG	OTHER (TWICE A DAY, SIX DAYS A WEEK)	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
AMLODIPINE	5 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
VALSARTAN	160 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING

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

Event Description	BASAL CELL CARCINOMA ON THE LEFT LOWER LEG (LEFT SHIN)
Preferred term	基底細胞癌
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 48
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	66
Duration of AE	19 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	HOSPITALIZATION IN ORDER TO BE PERFORMED NECESSARY BIOPSY.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	BENIGN TONGUE LESION
Preferred term	舌の良性新生物
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 521
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	524
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	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，6[redacted] 歳（登録時）の白人男性であり，プラセボ群にランダム化され，投与 185 日目にウパダシチニブ 15 mg 群に移行した。関連する病歴は，関節リウマチ（19[redacted] 年～）及び左下腿の皮膚異常（20[redacted] 年～）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。被験者は基底細胞癌及び舌の良性新生物を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 48 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は左下腿に基底細胞癌を発現し，入院した。被験者はスクリーニング時に左下腿の皮膚異常を有していた。投与 48 日目，左下腿の皮膚異常に対して皮膚生検が行われ，基底細胞癌と診断された。その後，根治的切除術が行われ，被験者は腫瘍科を紹介された。浸潤範囲は全て切除され，基底細胞癌の残存はないと判断された。また，腫瘍科は施行された処置で基底細胞癌は消失したと判断し，更なる治療は必要ないと診断した。本事象のために投与された治療薬は報告されなかった。被験者に皮膚癌の家族歴はなく，本事象に対するその他の既知のリスク因子はなかった。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX であった。本事象のため治験薬の皮下投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 43 日目），投与 71 日目に投与が再開された。また，本事象のため治験薬の経口投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 57 日目），投与 70 日目に投与が再開された。投与 50 日目，被験者は退院した。投与 66 日目，基底細胞癌は消失したと判断された。本事象の消失以降，被験者に悪性腫瘍の徴候はなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は，基底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，スクリーニング時に左下腿の皮膚異常を有していたことを挙げた。

Clinical Course of Event 2:

投与 521 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は舌の右側に良性病変が発現し，耳鼻咽喉科専門医のすすめで入院した。病変サイズが増大し，わずかに舌の動きに影響があったが，痛みはなかった。20[redacted] 年 [redacted] 月（日付不明），被験者は歯科医を受診し平坦病変が発見されたことを報告した。検査では，舌の右側がわずかに盛り上がり，赤く，不均一な粘膜を認め，舌の下面にも少し認められた。頚部のコンピュータ断層撮影検査では，臨床的に関連するリンパ節症はなかったが，頚部の右中央部に 1 つのみのリンパ節（12.5 mm 以下）及び左頚部に別の 1 つの結節（8.5 mm 以下）を認めた。肺の上半分と縦隔を含め全般に重要な所見は認められなかった。部分的舌切除による生検で悪性の徴候はなかったが，肉芽組織で満たされた粘膜潰瘍，角化症，

乳頭腫，扁平上皮の軽度異形成が認められ，切除線はなかった。本事象のために投与された治療薬は報告されなかった。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 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 524 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，舌の良性新生物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，舌の良性新生物には通常ヒトパピローマウイルス感染が関連することを挙げた。

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
冠動脈硬化症	X		X	X
高血圧性心疾患	X		X	X
心筋梗塞	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
MIGRAINE HEADACHE	[redacted]20[redacted]
OBESITY: BMI 31,58	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DIPHTHERIA	19[redacted]
INSULIN RESISTANCE	[redacted]20[redacted]
LATENT TB	[redacted]20[redacted]
MENOPAUSE	19[redacted]
TINNITUS OCCASIONAL	20[redacted]
TRANSIENT ATAXIA	20[redacted]
GENITOURINARY: SALPINGECTOMY BILATERAL	19[redacted]
PULMONARY: TRACHEOSTOMY FOR DIPHTHERIA	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, P39Y 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 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 237	237

Other Medications - Medications 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 TABLESPOON	QD	Y: 20[redacted]	238
CELECOXIB	200 MG	QD	Y: 20[redacted]	238
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	238
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	238
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	238
PREDNISONE	10 MG	QD	-217	238
CAFFEINE	33 MG	PRN	-154	238
PARACETAMOL	400 MG	PRN	-154	238
METFORMIN	850 MG	QD	-124	238
PARACETAMOL	500 MG	QD	-124	238
LOSARTAN	50 MG	BID	143	238

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

Event Description	MYOCARDIAL INFARCTION, ATHEROSCLEROTIC CORONARIOPATHY, ATHEROMATOUS HYPERTENSIVE DISEASE
Preferred term	冠動脈硬化症; 高血圧性心疾患; 心筋梗塞
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 238 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	238 (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	MYOCARDIAL INFARCTION
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，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 31.58（肥満），元喫煙者（2 箱／日を 39 年間，20[redacted] 年に禁煙），非飲酒者であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及びインスリン抵抗性であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は高血圧性心疾患，冠動脈硬化症及び心筋梗塞を発現し，死亡した。

Clinical Course of Event 1:

投与 238 日目（最終投与後 1 日目），被験者は心筋梗塞を発現し，死亡した。被験者は高血圧を有していた。被験者の娘に電話連絡したところ，「高血圧クリーゼによる心臓発作」を起こし，死亡したとのことであった。被験者は入院していなかった。剖検は行われなかった。主な死因は心筋梗塞で，副次的な死因は「アテローム動脈硬化性冠動脈障害」であると判断された。被験者の娘と連絡が途絶えたため，詳細な情報は入手できなかった。関連する併用薬は，MTX，prednisone，ロサルタン，メトホルミン，カフェイン，paracetamol，オメプラゾール，セレコキシブ，葉酸及びカルシウムであった。治験薬の皮下投与の最終投与日は投与 225 日目，経口投与の最終投与日は投与 237 日目であった。

治験責任医師及び治験依頼者は，心筋梗塞，高血圧性心疾患及び冠動脈硬化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，高血圧，や喫煙歴（2 箱／日を 39 年間）を含むリスク因子に加えて，既存の肥満や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
後天性鉤爪趾	X			
足変形	X			
関節脱臼	X			
半月板損傷	X			
変形性関節症	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Adalimumab 40 mg EOW to ABT-494 15 mg QD	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPOTHYROIDISM: SECONDARY TO PARTIAL THYROIDECTOMY	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ALLERGY TO CHLORAMPHENICOL	20[redacted]
MENOPAUSE	20[redacted]
SJOGREN'S SYNDROME	20[redacted]
METABOLIC: PARTIAL THYROIDECTOMY FOR BENIGN NODULES	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)
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 182	182

ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 183	[redacted]20[redacted] / 336	154
ABT-494 PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 337		

Other Medications - Medications 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	450 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CELECOXIB	200 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	175 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVOTHYROXINE	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CELECOXIB	200 MG	BID	270	274
PARACETAMOL	1 G	TID	270	274
RIVAROXABAN	10 MG	QD	270	279

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	RIGHT HAND MIDDLE FINGER ARTHROSIS, RIGHT KNEE MENISCAL INJURY, RIGHT FOOT ARTHROSIC HALLUX VALGUS, MULTIPLE METATAROSOFALANGICA DISLOCATION RIGHT FOOT
Preferred term	足変形; 関節脱臼; 半月板損傷; 変形性関節症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 270
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	337
Duration of AE	68 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	PROGRAMED SURGERY WITHOUT KNOWLEDGE OF THE SITE
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	CLAW TOES, FLAT VALGUS LEFT FOOT
Preferred term	後天性鉤爪趾; 足変形
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 340
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	341
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 CALLED TODAY TO INFORM US OFF ELECTIVE 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，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにアダリムマブ 40 mg 群にランダム化され，投与 183 日目にウパダシチニブ 15 mg 群に移行した。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び閉経（20[redacted] 年～）であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は足変形，関節脱臼，半月板損傷，変形性関節症及び後天性鉤爪趾を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 270 日目，被験者は，右手中指の関節症，右膝半月板損傷，右足外反母趾及び右足第 2，3，4，5 趾の中足趾節間関節脱臼が発現し，手術のため入院した。痛み及び変形の症状があった。右中指遠位指節間関節固定術，右膝関節鏡検査，右母趾中足骨指関節固定術，第 2～5 趾中足骨頭切除術及び第 2 趾節骨切除の固定を行った。足変形，関節脱臼，半月板損傷，変形性関節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 337 日目，足変形，関節脱臼，半月板損傷，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，足変形，関節脱臼，半月板損傷及び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，外傷手術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，既存の関節リウマチを挙げた。

Clinical Course of Event 2:

投与 340 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は，左足に鉤爪趾及び外反母趾を発現し，手術のため入院した。左足鉤爪趾の二重関節固定術による矯正及び内側二重固定術を行った。被験

者の状態は良好で，術後の合併症はなかった。治療薬として，Ultracet，リバーロキサバン及びケトプロフェンが投与された。関連する関節リウマチ治療薬は，MTX 及び prednisone であった。関連する併用薬は，カルシウム及びビタミン D であった。後天性鉤爪趾及び足変形のため治験薬の皮下投与が中断されることはなかった。治験薬の経口投与は投与 338 日目に中断され，投与 341 日目に投与が再開された。投与 341 日目，後天性鉤爪趾及び足変形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，後天性鉤爪趾及び足変形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。

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
靭帯捻挫		X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Adalimumab 40 mg EOW to ABT-494 15 mg QD	5[redacted]	MALE	WHITE

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DEEP VEIN THROMBOSIS	[redacted]20[redacted]
RIGHT LEG CELLULITIS	[redacted]20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: HERNIA INGUINAL LEFT	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (ONGOING, P38Y 3 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)
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 182	182
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 183	[redacted]20[redacted] / 224	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
PREDNISONE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CELECOXIB	200 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALCIUM	500 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	400 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	12.5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
HYDROCHLOROTHIAZIDE	50 MG	QD	16	228
METFORMIN	850 MG	QD	211	ONGOING
CYCLOBENZAPRINE	5 MG	QD	224	227
CELECOXIB	200 MG	QD	224	228
LOSARTAN	50 MG	QD	226	ONGOING
AMOXICILLIN	125 MG	BID	226	227
CLAVULANIC ACID	875 MG	BID	226	227
PARACETAMOL	325 MG	PRN	226	227
TRAMADOL	37.5 MG	PRN	226	227

EVENT #1: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	RIGHT LEG SPRAIN
Preferred term	靭帯捻挫
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 224
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	YES
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	RIGHT LEG CELLULITIS
Preferred term	蜂巣炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 226 (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	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	HOSPITALIZATION HISTORY OF DEEP VEIN THROMBOSIS AND RIGHT LEG CELLULITIS
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）の白人男性であり，アダリムマブ 40 mg 群にランダム化され，投与 183 日目にウパダシチニブ 15 mg 群に移行した。喫煙者（3 箱／日を 38 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），深部静脈血栓症及び右脚の蜂巣炎であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は靭帯捻挫及び蜂巣炎を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 224 日目，被験者は右脚を捻挫した。投与 226 日目（最終投与後 2 日目），被験者は右脚の蜂巣炎を発現し，投与 236 日目に入院した。被験者は下肢の浮腫及び糖尿病を有していた。治療薬として，clavulanic acid，アモキシシリン，セフトリアキソン，クリンダマイシン及びメトロニダゾールが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及び prednisone であった。右脚の捻挫のため治験薬の皮下投与及び経口投与は中止された（皮下投与の最終投与日は投与 211 日目，経口投与の最終投与日は投与 224 日目）。投与 256 日目，被験者は退院し，最終診察時点で，靭帯捻挫及び蜂巣炎は未消失と判断された。

治験責任医師は，靭帯捻挫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，蜂巣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，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，糖尿病及び蜂巣炎の発現 2 日前に起こった右脚の捻挫に至った外傷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
肺大細胞癌	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 mg QD to Adalimumab 40 mg EOW	6[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: ANEMIA	[redacted]20[redacted]
BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA	[redacted]20[redacted]
DEPRESSION: MEDICATION TAKEN	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: OCULAR CATARACT EYE RIGHT	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION: LOSARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE HYPERTENSION UNCONTROLLED	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
HALLUX VALGUS LEFT	20[redacted]
HEMORRHOID	[redacted]20[redacted]
HEMORRHOID	[redacted]20[redacted]
LEFT KNEE FREPLACEMENT	20[redacted]
RIGHT KNEE FREPLACEMENT	20[redacted]
SEXUAL DYSFUNCTION	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (ONGOING, P46Y 0.5 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)
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 156	156
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 157	[redacted]20[redacted] / 338	182
ADALIMUMAB PERIOD 2 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 339	[redacted]20[redacted] / 423	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
PARACETAMOL	1 G	BID	Y: 19[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	Y: 19[redacted]	583
OMEPRAZOLE	20 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	25 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	515
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
IRON	330 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
TRAMADOL	80 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LOSARTAN	50 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
SILDENAFIL	50 MG	OTHER (BIWEEKLY)	Y: 20[redacted]	ONGOING
SERTRALINE	50 MG	QD	Y: 20[redacted]	413
HYDROCHLOROTHIAZIDE	25 MG	QD	-260	ONGOING
AMLODIPINE	5 MG	QD	127	ONGOING
ATORVASTATIN	20 MG	QD	247	ONGOING
DUTASTERIDE	0.5 MG	QD	344	ONGOING
TAMSULOSIN	0.4 MG	QD	344	ONGOING

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

Event Description	LUNG CANCER LARGE CELL CARCINOMA
Preferred term	肺大細胞癌
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 418
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	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）の白人男性であり，ウパダチシニブ 15 mg 群にランダム化され，投与 157 日目にアダリムマブ 40 mg 群に移行した。喫煙者（0.5 箱／日を 46 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（19[redacted] 年～）であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）及び副腎皮質ステロイド（19[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は肺大細胞癌を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 418 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は，無症候性肺癌を発現した。被験者には，本事象に関連する家族歴はなかった。胸部 X 線検査で結節状陰影が認められた。コンピュータ断層撮影検査で右後上葉区に直径 29 × 32 mm の境界が明瞭な空洞化結節を認めた。気管支擦過細胞診で悪性新生物細胞の徴候は認められなかった。気管支鏡検査で上葉後肺尖区に粘膜肥厚を認めた。陽電子放射断層撮影検査で糖代謝が亢進した右上葉に空洞性腫瘤を認めた。胸部 X 線再検査を実施したところ，右上葉区に空洞性病変が確認され，壁厚は肥厚していたが，病変の大きさは若干減少していた。最終的に肺生検を行い，大細胞肺癌と診断された。治療薬として，アモキシシリン及び clavulanic acid があった。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及び prednisone であった。本事象により治験薬の皮下投与及び経口投与は中止された（皮下投与の最終投与日は投与 423 日目，経口投与の最終投与日は投与 428 日目）。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，肺大細胞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，肺大細胞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，喫煙及び被験者の年齢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
帯状疱疹	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Adalimumab 40 mg EOW to ABT-494 15 mg QD	4[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DIABETES MELLITUS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
INTRAUTERINE DEVICE	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)
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 182	182
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 183	[redacted]20[redacted] / 336	154
ABT-494 PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 337		

Other Medications - Medications 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	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALCIUM	325 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	400 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	500 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
TRAMADOL	10 DROPPS	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
METFORMIN	850 MG	BID	-18	ONGOING

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

Event Description	HERPES ZOSTER FACIAL
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 242
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	261
Duration of AE	20 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，4[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，アダリムマブ 40 mg 群にランダム化され，投与 183 日目にウパダシチニブ 15 mg 群に移行した。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。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は帯状疱疹を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 242 日目，被験者は眼周囲の単一の皮膚分節（右側 V1）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，トブラマイシン及びプレガバリンが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，prednisone 及び MTX であった。治験薬の皮下投与は投与 239 日目に行われ，次回の投与は投与 267 日目であった。本事象のため治験薬の経口投与は投与 248 日目に中断され，投与 261 日目に再開された。投与 261 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 × 10^9/L	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^9/L
Day 1 (Baseline)	2.99	7.10
Day 211	3.15	5.34
Day 256	2.92	5.29

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
錯乱状態	X			
感染性大腸炎	X	X		X
神経毒性	X			
痙攣発作	X			
各種物質毒性	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]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CERVICAL LEEP (CARCINOMA IN SITU)	[redacted]20[redacted]
DRY EYE	[redacted]20[redacted]
MENOPAUSE	[redacted]20[redacted]
GASTROINTESTINAL: APPENDICECTOMY	[redacted]19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P45Y 1.6 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 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 179	179

Other Medications - Medications 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	10 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
HYDROCHLOROTHIAZIDE	25 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LOSARTAN	50 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
ALENDRONIC ACID	70 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALCIUM	500 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	400 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CELECOXIB	200 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
TRAMADOL	10 DROPS	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
ARTIFICIAL TEARS	2 DROPS	OTHER (EACH 4 HOURS)	Y: 20[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	500 G	PRN	-65	ONGOING
OMEPRAZOLE	40 MG	QD	180	181
DEXTROSE AND SODIUM CHLORIDE INJECTION	80 CC	QD	180	183
CEFTRIAXONE	2 G	QD	180	186
METRONIDAZOLE	500 MG	TID	180	186
DALTEPARIN	5000 IU	QD	180	187
HYDROCORTISONE	50 MG	TID	180	187
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	182	187
MORPHINE	20 MG	QD	183	185
DIAZEPAM	10 MG	OTHER (SINGLE DOSE)	186	187
NEUROBION	10000 MCG	OTHER (SINGLE DOSE)	186	187
PHENYTOIN	750 MG	OTHER (SINGLE DOSE)	186	187
THIAMINE	300 MG	OTHER (SINGLE DOSE)	186	187

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

Event Description	INFECTIOUS PANCOLITIS
Preferred term	感染性大腸炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 180 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	203 (24 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	24 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	STILL UNKNOW
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	OPIOID NEUROTOXICITY SYNDROME WITH CONFUSION AND CONVULSIONS
Preferred term	錯乱状態; 神経毒性; 痙攣発作; 各種物質毒性
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 186 (7 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	203 (24 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	18 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，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 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～）及び高血圧であった。メトト

レキサート（以下「MTX」）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は感染性大腸炎，錯乱状態，神経毒性，痙攣発作及び各種物質毒性を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 180 日目（最終投与後 1 日目），被験者は下痢及び嘔吐を伴う急性腹症の症状があり，感染性汎大腸炎を発現し，入院した。腹部コンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査で結腸の浮腫を伴う大腸炎の徴候が認められた。治療薬としてモルヒネ，セフトリアキソン，メトロニダゾール，ヒドロコルチゾン，クリンダマイシン並びに dextrose 及び塩化ナトリウム注射剤が投与された。投与 186 日目（最終投与後 7 日目），被験者は投与 183～185 日目に汎大腸炎の症状に対して投与されたモルヒネにより，錯乱状態，痙攣及び各種物質毒性を伴うオピオイド神経毒性症候群を発現した。被験者は神経科の集中治療室に移された。脳 CT 検査及び腰椎穿刺の所見は正常であった。脳核磁気共鳴画像法検査で病理学的に重要な脳の構造変化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 neurobion，ジアゼパム，チアミン及びフェニトインが投与された。関連する併用薬は，モルヒネ，MTX，prednisone 及びトラマドールであった。感染性大腸炎のため治験薬の皮下投与及び経口投与は中止された（皮下投与の最終投与日は投与 155 日目，経口投与の最終投与日は投与 179 日目）。投与 203 日目（最終投与後 24 日目），感染性大腸炎は消失したと判断された。投与 203 日目（最終投与後 24 日目），被験者は退院し，錯乱状態，神経毒性，痙攣発作及び各種物質毒性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，感染性大腸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，錯乱状態，神経毒性，痙攣発作及び各種物質毒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，錯乱状態，神経毒性，痙攣発作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，他の病因として，被験者がモルヒネを使用中であったリスク因子を挙げた。また，ヤヌスキナーゼ阻害とオピオイド神経毒性症候群との関連を説明できる妥当な機序は存在しない。

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 (Baseline)	1.70	8.27
Day 155	1.97	4.04
Day 212	2.00	5.32

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]	Adalimumab 40 mg EOW	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ASTHMA	[redacted]20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DREPESSION	[redacted]20[redacted]
MENOPAUSIA	20[redacted]
GENITOURINARY: CAESAREAN SECTION	[redacted]19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: HIP PROSTHESIS	[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)
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 127	127

Other Medications - Medications 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: 19[redacted]	ONGOING
CALCIUM	500 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	400 IU	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	500 MG	PRN	Y: 19[redacted]	ONGOING
TRAMADOL	10 DROPS	PRN	Y: 19[redacted]	ONGOING
CELECOXIB	200 MG	QD	Y: 19[redacted]	508
PREDNISONE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	181
HYDROCHLOROTHIAZIDE	25 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LOSARTAN	50 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SALBUTAMOL	2 PUFF	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ATORVASTATIN	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	17.5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	181
LORATADINE	10 MG	QD	-351	ONGOING
CLONAZEPAM	2 MG	QD	-47	434
SERTRALINE	50 MG	QD	-47	434
HYDROCORTISONE	100 MG	OTHER (ONCE)	132	132
KETOROLAC	30 MG	OTHER (ONCE)	132	132
PARACETAMOL	1 G	OTHER (ONCE)	132	132
SODIUM CHLORIDE	500 CC	OTHER (ONCE)	132	132

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

Event Description	SELF-LIMITED FEBRILE STATE
Preferred term	発熱
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 132 (5 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	155 (28 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
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	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，アダリムマブ 40 mg 群にランダム化された。病歴は，関節リウマチ（19[redacted] 年～）であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（19[redacted] 年～）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は発熱を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 132 日目（最終投与後 5 日目），被験者は自然治癒性の発熱状態を発現し，感染症の疑いのため翌日に入院した。入院時のバイタルサインは，体温 38.9°C，心拍数 125 拍/分，血圧 135/61 mmHg，酸素飽和度 99%であった。関連する臨床検査値を下表に示す。腰椎穿刺及び尿の培養検査は陰性であった。治療薬として，生理食塩水，ketorolac，paracetamol 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治療薬は，MTX 及び prednisone であった。本事象のため治験薬の皮下投与は中止された（最終投与日は投与 127 日目）。また，本事象のため治験薬の経口投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 127 日目），投与 149 日目に投与が再開された。その後，投与 154 日目に中止された。投与 155 日目（最終投与後 28 日目），被験者は身体評価が正常になった後に退院し，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，発熱は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Creatinine Reference Range: Not Provided	White Blood Cell Reference Range: Not Provided	Neutrophils Reference Range: Not Provided	Lymphocytes Reference Range: Not Provided
Day 133	0.83 mg/dL	11.8 × 10^3/uL	74.6%	15.9%

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Platelets Reference Range: Not Provided	Erythrocyte Sedimentation Rate Reference Range: Not Provided
Day 133	302 × 10^3/uL	46 mm/h

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 15 mg QD	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
CHOLELITHIASIS	20[redacted]
DEPRESSION: IN TREATMENT	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
INTERVENOUS VENOUS VARICES IN BOTH EXTREMITIES	19[redacted]
MENOPAUSE	20[redacted]
GENITOURINARY: CESAREA	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P31Y 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 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 335	335
ABT-494 PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 336		

Other Medications - Medications 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	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	500 MG	QD	Y: 20[redacted]	169
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
DULOXETINE	60 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALCIUM	325 MG	QD	-16	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	400 IU	QD	-16	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	WORSENING OF CHOLELITHIASIS
Preferred term	胆石症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 167
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	168
Duration of AE	2 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	NONE
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 ピリオドにウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。BMI は 30.0（肥満と判断された），非飲酒者であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），胆石症であった。メトトレキサート（以下「MTX」）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は胆石症の増悪を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 167 日目，被験者は腹痛を伴う胆石症の増悪を発現し，入院した。その後，胆石症の病歴を理由に胆嚢切除が行われた。治療薬として paracetamol が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及び prednisone であった。本事象のため治験薬の皮下投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 156 日目），投与 188 日目に投与が再開された。また，本事象のため治験薬の経口投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 162 日目），投与 170 日目に投与が再開された。投与 167 日目，本事象は消失したと判断され，被験者は翌日に退院した。

治験責任医師及び治験依頼者は，胆石症の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
肺炎	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Adalimumab 40 mg EOW	7[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DIABETES MELLITUS	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
MENOPAUSE	19[redacted]
GASTROINTESTINAL: CHOLECISTECTOMY	19[redacted]
GENITOURINARY: CESAREA	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: CESAREA	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: CESAREA	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)
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 336	336
ADALIMUMAB PERIOD 2 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 337		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
PARACETAMOL	500 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	Y: 19[redacted]	328
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
ENALAPRIL	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALCIUM	325 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	400 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

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

Event Description	PNEUMONIA
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 322
Age at AE Onset	8[redacted]
AE Stopped Rx Day	337
Duration of AE	16 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，7[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，アダリムマブ 40 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（19[redacted] 年～）及び糖尿病であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）及び副腎皮質ステロイド（19[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 322 日目，被験者（発現時の年齢 8[redacted] 歳）は，肺炎を発現し，投与 329 日目，右半胸郭部の痛み，呼吸困難，体温上昇（測定せず）及び食欲不振の症状が認められたため，入院した。

関連する臨床検査値を下表に示す。入院時の胸部 X 線検査で右肺底部に陰影が認められた。治療薬として，セフトリアキソン，prednisone，Duovent，paracetamol 及びセフロキシムが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及び prednisone であった。本事象のため治験薬の皮下投与は投与 330 日目に中断され，投与 337 日目に投与が再開された。本事象のため治験薬の経口投与は投与 323 日目に中断され，投与 337 日目に投与が再開された。投与 332 日目，被験者は退院し，投与 337 日目に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: 0.80 - 3.00 × 10^9/L	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^9/L
Day 1 (Baseline)	1.14	3.69
Day 296	1.91	3.92
Day 337	2.36	3.98

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
自然流産	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 mg QD	2[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
GENITOURINARY: CESAREAN	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: MAMOPLASTY	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 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 126	126

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
CALCITRIOL	0.25 MG	QD	-355	ONGOING
ESOMEPRAZOLE	20 MG	QD	-355	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	-355	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-355	ONGOING

PREDNISOLONE	5 MG	QD	-355	ONGOING
INTRAVAGINAL CONTRACEPTIVES	NA NA	OTHER (NA)	-171	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	SPONTANEOUS ABORTION, WITHOUT COMPLICATIONS
Preferred term	自然流産
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 142 (16 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	2[redacted]
AE Stopped Rx Day	143 (17 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	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，2[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 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 20.5（標準体重と判断された），非喫煙者であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），帝王切開（20[redacted] 年）であった。メトトレキサート（以下「MTX」）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は自然流産を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 142 日目（最終投与後 16 日目），被験者は自然流産を発現した。スクリーニング時の血清妊娠検査は陰性であり，被験者は治験に組入れられた。しかし，被験者は組入れ前から経膣避妊薬を中止しており（20[redacted] 年 [redacted] 月，日付不明），治験中の避妊方法はコンドームの使用のみであった。最終月経日は投与 119 日目であった。投与 127 日目，18 週時の来院日に治験実施医療機関は，妊娠を把握した。投与 127 日目，中央検査機関による血清妊娠検査は陽性であった。妊娠のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 126 日目）。投与 142 日目，被験者は前日に始まった自然発症の膣出血のため救急治療室を受診し，自然流産と診断された。被験者に合併症はなく，医学的介入は行われなかった。同日の血清妊娠検査は陰性であった。経膣超音波検査でも妊娠の徴候は認められなかった。本事象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，MTX，プレドニゾロン及びコンドームの殺精子剤であった。妊娠のため治験薬の皮下投与及び経口投与は中止された（皮下投与の最終投与日は投与 113 日目，経口投与の最終投与日は投与 126 日目）。投与 143 日目（最終投与後 17 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，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，自然流産は一般女性ではよくあることであり，染色体異常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
肺炎	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo to ABT-494 15 mg QD	4[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERLIPIDEMIA: CONDITION ALREADY TREATED AND CLOSED WITH DATE OF 20[redacted].	20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
SLEEP APNEA	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
PITIARIASIS VERSICOLOR: DESQUAMATIVE ERYTHEMATOUS PLAQUE AND OTHER LIGHT BROWN IN THORAX, ARMS AND BACK	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 INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 182	182
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 183	[redacted]20[redacted] / 310	128

Other Medications - Medications 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]	ONGOING
LOSARTAN	50 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	-249	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-249	ONGOING
PREDNISOLONE	10 MG	QD	-249	315

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] / 309
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	324 (14 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	16 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，4[redacted] 歳（登録時）の白人男性であり，プラセボ群にランダム化され，投与 183 日目にウパダシチニブ 15 mg 群に移行した。BMI は 30.1（肥満と判断された），非喫煙者及び非飲酒者であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），睡眠時無呼吸症候群及び高血圧であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は肺炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 309 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は，肺炎を発現し，投与 282 日目から継続する咳嗽の症状により入院した。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多葉性肺炎の診断に一致する結果が示された。気管支ファイバースコープ検査の所見は正

常であり，気管支肺胞洗浄液のグラム染色検査は陰性であった。治療薬として，ピペラシリン／タゾバクタムが投与された。結核菌ポリメラーゼ連鎖反応検査の結果は陰性であった。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及びプレドニゾロンであった。本事象のため治験薬の皮下投与及び経口投与は中止された（皮下投与の最終投与日は投与 295 日目，経口投与の最終投与日は投与 310 日目）。投与 324 日目（最終投与後 14 日目）に被験者は退院し，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 × 10^9/L	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^9/L
Day 1 (Baseline)	1.75	5.44
Day 300	1.97	8.58
Day 349	2.43	8.03

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
腱断裂	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 mg QD	4[redacted]	MALE	WHITE

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
SMALL RIGHT SUPRAHIIAR FIBROATELECTASIC TRACT	[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 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 336	336
ABT-494 PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 337		

Other Medications - Medications 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	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	-235	ONGOING

METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-235	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	100 MG	PRN	330	ONGOING
LOSARTAN	50 MG	QD	337	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	MYOTENDINOUS RUPTURE OF THE GASTROCNEMIUS
Preferred term	腱断裂
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 507
Age at AE Onset	4[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	ABOUT PHYSICAL EFFORT
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 15 mg 群にランダム化された。BMI は 34.6（肥満と判断された）であった。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」）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は腱断裂を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 507 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は，活動中に腓腹筋の筋腱間断裂を発現した。投与 511 日目，浮腫及び右下肢の疼痛の症状が認められ，被験者は入院した。被験者は肥満及びデスクワーク中心の生活のリスク因子があった。超音波検査で右腓腹筋の近位筋腱間接合部に 53 mL の血腫を伴う断裂が認められた。静脈のドップラー心エコー検査では深部静脈血栓症の徴候は認められなかった。治療薬としてアセトアミノフェン及びナプロキセンが投与された。併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及び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 508 日目，被験者は退院し，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，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，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
腸憩室	X			
脂肪肝				X
肝腫大				X

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

Medical History*	Onset Date
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]
TUBERCULOSIS: TB LATENTE	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
APPENDECTOMY	[redacted]20[redacted]
GASTRITIS	20[redacted]
HYPERTRIGLICERIDERMY	[redacted]20[redacted]
POS MENOPAUSAL	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P45Y 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)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted] / 1	[redacted] / 182	182
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 183	[redacted] / 341	159
ABT-494 PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 342		

Other Medications - Medications 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	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISOLONE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-245	335
CIPROFLOXACIN	100 MG	OTHER (UNKNOWN)	338	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	342	ONGOING
METOCLOPRAMIDE	10 MG	OTHER (SINGLE DOSE)	352	352
RANITIDINE	100 MG	OTHER (SINGLE DOSES)	352	352
TRAMADOL	100 MG	OTHER (SINGLE DOSE)	352	352

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	DIVERTICULAR DISEASE OF THE COLON
Preferred term	腸憩室
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 349
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	355
Duration of AE	7 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	IDIOPATHIC

Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	HEPATIC STEATOSIS
Preferred term	脂肪肝
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 352
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

EVENT #3: EVENT OF INTEREST*

Event Description	HEPATOMEGALY
Preferred term	肝腫大
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 352
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，プラセボ群にランダム化され，投与 183 日目にウパダシチニブ 15 mg 群に移行した。BMI は 26.8，喫煙者（1 箱／日を 45 年間），非飲酒者であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），虫垂切除，胃炎及び高トリグリセリド血症であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は腸憩室，脂肪肝及び肝腫大を発現した。

Clinical Course of Events 1, 2 and 3:

投与 349 日目に，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は，脂肪肝，肝腫大及び大腸の憩室症を発現し，右腸骨領域の灼熱痛，悪心，頭痛，食欲不振，心窩部痛及び発熱の症状が認められた。投与 352 日目，被験者は発熱の症状があり，腹膜刺激症状の原因を調べるために入院した。腹部 X 線検査で腸閉塞の症状は認められなかった。腹部コンピュータ断層撮影検査で憩室炎の徴候は認められなかったが，脂肪肝及び肝腫大が確認された。脂肪肝又は肝腫大に関連した症状は認められなかった。被験者は，時々飲酒していることを報告した。総ビリルビンは，基準範囲内であった。C 反応性タンパクは 42.97 mg/L であった（基準範囲：0～5 mg/L）。その他の臨床検査値を下表に示す。大腸内視鏡検査は行わなかった。治療薬として，シプロフロキサシン，トラマドール，メトクロプラミド及びラニチジンがあった。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及びプレドニゾロンであった。腸憩室，脂肪肝及び肝腫大のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 355 日目，被験者は退院し，腸憩室は消失したと判断された。最終診察時点で，肝腫大及び脂肪肝は未消失と判断された。

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，喫煙及び過体重を含むリスク因子を挙げた。

治験責任医師は，脂肪肝及び肝腫大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
Day 1 (Baseline)	19	19
Day 293	46	33
Day 342	32	24

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
虫垂炎	X			X
卵管膿瘍	X			X
腹膜炎	X			X
尿路感染	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
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CARDIOMEGALY	[redacted]20[redacted]
POSTMENOPAUSE	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: TUBECTOMY	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: CAESAREAN SECTION	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: CAESAREAN SECTION	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: CAESAREAN SECTION	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, P21Y 1 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 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 344	344
ABT-494 PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 345		

Other Medications - Medications 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]	15
PREDNISOLONE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	15
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	10
PARACETAMOL	1 G	QD	Y: 20[redacted]	15
FOLIC ACID	1 MG	QD	30	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	30	ONGOING
PREDNISOLONE	10 MG	QD	30	ONGOING
METOCLOPRAMIDE	10 MG	BID	228	260

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

Event Description	PERI APPENDICITIS
Preferred term	虫垂炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 15
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	18
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	UNKNOWN
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 OVARIAN TUBE ABSCESS
Preferred term	卵管膿瘍
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 15
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	18
Duration of AE	4 DAYS
Severity	MODERATE

Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	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 OF INTEREST*

Event Description	PERITONITIS
Preferred term	腹膜炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 15
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	24
Duration of AE	10 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

EVENT #4: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	COMPLICATED URINARY INFECTION
Preferred term	尿路感染
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 256
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	266
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	ECOLI 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，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。閉経後であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），卵管切除，帝王切開であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は腹膜炎，卵管膿瘍，虫垂炎及び尿路感染を発現した。

Clinical Course of Events 1, 2, and 3:

投与 15 日目，被験者は強い上腹部痛及び急性腹症を伴う腹膜炎，右卵巣管膿瘍及び虫垂炎を発現し，翌日に入院した。投与 16 日目，卵管摘除，腹腔鏡検査及び虫垂切除が行われた。投与 20 日目，残存している腹膜炎のため 2 度目の腹腔鏡検査が行われた。治療薬としてドキシサイクリン及びメトロニダ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，プレドニゾロン及び MTX であった。虫垂炎，卵管膿瘍及び腹膜炎のため治験薬の皮下投与が中断されることはなかったが，治験薬の経口投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 16 日目），投与 38 日目に投与が再開された。投与 18 日目，右卵巣管膿瘍及び虫垂炎は消失したと判断された。投与 24 日目，腹膜炎は消失したと判断され，被験者は退院した。

治験責任医師及び治験依頼者は，腹膜炎及び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，卵管膿瘍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，卵管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，卵管膿瘍は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Clinical Course of Event 4:

投与 256 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は尿路感染を発現した。投与 259 日目，被験者は下腹部に放散する両側の腰痛，排尿困難，倦怠感，多尿，発熱及び悪寒の自覚症状により入院した。尿培養検査では E.coli 陽性であった。治療薬として，メトクロプラミド，paracetamol，ジクロフェナク，トラマドール，エノキサパリン，オメプラゾール，アズトレオナム及びシプロ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，MTX 及びプレドニゾロンであった。治験薬の皮下投与は隔週であり，尿路感染はその間に発現したため，皮下投与が中断されることはなかった。本事象のため治験薬の経口投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 256 日目），投与 266 日目に投与が再開された。投与 264 日目，被験者は退院した。投与 266 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，尿路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，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 × 10^9/L	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^9/L
Day 1 (Baseline)	1.48	8.20
Day 15	1.93	8.55
Day 30	1.66	4.77
Day 253	1.06	7.37
Day 295	1.63	10.48

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
アレルギー性浮腫		X		
膣出血	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 mg QD to Adalimumab 40 mg EOW	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
CHOLECYSTITIS: CHOLECYSTECTOMY	20[redacted]
OBESITY	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
RED EYE	[redacted]20[redacted]
SAFENECTOMY BILATERAL	19[redacted]
SAFENECTOMY BILATERAL	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: POMEROY	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, P17Y 0.2 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 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 100	100
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 101	[redacted]20[redacted] / 101	1

Other Medications - Medications 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: 19[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
CALCIUM CARBONATE	600 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	200 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
HYALURONIC ACID	1 DROP	TID	-123	ONGOING
VITAMINS	1 GOTA	TID	-123	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	-117	ONGOING
RANITIDINE	300 MG	QD	101	ONGOING
LORATADINE	10 MG	BID	113	ONGOING

EVENT #1: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	ALLERGY EDEMA ON FACE
Preferred term	アレルギー性浮腫
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 113 (12 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	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	VAGINAL HEMORRHAGE
Preferred term	膣出血
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 131 (30 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	133 (32 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	OTHER
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，投与 101 日目にアダリムマブ 40 mg 群に移行した。BMI は 32.1（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（19[redacted] 年～），両側伏在静脈切除術，卵管結紮であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者はアレルギー性浮腫及び膣出血を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 113 日目（最終投与後 12 日目），被験者は顔面のアレルギー性浮腫を発現した。治療薬としてロラタジンが投与された。アレルギー性浮腫のため治験薬の皮下投与及び経口投与は中止された（皮下投与の最終投与日は投与 101 日目，経口投与の最終投与日は投与 125 日目）。最終診察時点で，アレルギー性浮腫は未消失と判断された。

治験責任医師は，アレルギー性浮腫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 131 日目（最終投与後 30 日目），被験者は膣出血を発現し，入院した。膣出血のために投与された治療薬は報告されなかった。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及び prednisone であった。膣出血の発現前に治験薬の皮下投与及び経口投与は中止されていた（皮下投与の最終投与日は投与 101 日目，経口投与の最終投与日は投与 125 日目）。投与 133 日目（最終投与後 32 日目），被験者は退院し，膣出血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，膣出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，他の病因として，膣出血は更年期に近い女性にはよくあることを挙げた。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
蜂巣炎	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Adalimumab 40 mg EOW	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
GASTROINTESTINAL BLEED: GASTRITIS	[redacted]19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
POMEROY	19[redacted]
RAFIA TENDON BILATERAL PATELAR	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (BEFORE)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, P30Y 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)
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 335	335
ADALIMUMAB PERIOD 2 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 336		

Other Medications - Medications 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	600 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	200 ML	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	500 MG	TID	Y: 19[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	Y: 19[redacted]	58
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	17.5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	58
CIPROFLOXACIN	500 MG	BID	56	58
CLINDAMYCIN	600 MG	TID	58	62
OXACILLIN	1 G	QID	58	62

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

Event Description	CELLULITIS PART AXILA LEFT
Preferred term	蜂巣炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 58
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	63
Duration of AE	6 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, PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY, 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 ピリオドにアダリムマブ 40 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。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～），副腎皮質ステロイド（19[redacted] 年～）及び抗生物質を使用中であった。被験者は蜂巣炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 58 日目，被験者は疼痛及びせつを伴う蜂巣炎を発現し，入院した。被験者は先行して左腋窩のせつ（消失）を発現しており，治療薬としてシプロフロキサシンを投与していた。本事象の治療薬としてオキサシリン，トリメトプリム，スルファジアジン及びクリンダマイシンが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及び prednisone であった。本事象のため治験薬の皮下投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 41 日目），投与 69 日目に投与が再開された。また，本事象のため治験薬の経口投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 56 日目），投与 69 日目に投与が再開された。投与 63 日目，蜂巣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，蜂巣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
麻酔による気道合併症	X			
気管支痙攣	X			
上肢骨折	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 mg QD to Adalimumab 40 mg EOW	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
EYE DISEASE/DISORDER: CORNEAL ULCER	[redacted]20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
MILD ALT ELEVATION	20[redacted]
POST-MENOPAUSAL	20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: CORNEAL ULCER SURGERY	[redacted]20[redacted]
GASTROINTESTINAL: CHOLECYSTECTOMY	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT CARPAL TUNNEL SYNDROME SURGERY	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT CARPAL TUNNEL SYNDROME 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 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 99	[redacted]20[redacted] / 333	235
ADALIMUMAB PERIOD 2 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 334		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
PANTOPRAZOLE	20 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	OTHER (6 DAYS PER WEEK)	-176	ONGOING
IBUPROFEN	800 MG	QD	-176	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-176	ONGOING
AMINOPHYLLINE	250 MG	OTHER (ONCE)	71	71
IPRATROPIUM	2 ML	OTHER (ONCE)	71	71
METHYLPREDNISOLONE	80 MG	OTHER (ONCE)	71	71
SALBUTAMOL	2 ML	OTHER (ONCE)	71	71
SODIUM CHLORIDE	1 ML	OTHER (ONCE)	71	71

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	BRONCHOSPASM IN ANESTHESIA
Preferred term	麻酔による気道合併症; 気管支痙攣
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 71
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	71
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	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	RIGHT ARM FRACTURE
Preferred term	上肢骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 353
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	387
Duration of AE	35 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	A FRACTURE WAS A CONSEQUENCE OF A FALL ON THE ARM DURING WORK IN A GARDEN
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，投与 99 日目にアダリムマブ 40 mg 群に移行した。BMI は 36.5（肥満と判断された），非喫煙者及び非飲酒者であった。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（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は麻酔による気道合併症，気管支痙攣及び上肢骨折を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 71 日目，被験者は麻酔時に気管支痙攣を発現した。被験者は子宮内膜肥大を背景とした閉経後膣出血に対する治療として掻爬術を受けており，微細針吸引生検で診断された。掻爬術は短時間作用性の静脈麻酔下で実施されたが，気管支痙攣の発現により処置を終了した。治療薬（吸入療法）としてサルブタモール，イプラトロピウム，塩化ナトリウム，アミノフィリン及びメチルプレドニゾロンが投与された。症状は消失し，時々咳嗽を認めるのみであった。胸部 X 線検査は正常であった。血中酸素飽和度は 95%～98%（基準範囲は未報告）で，血行動態は安定しており，臨床検査の所見では炎症を示すパラメータは認められなかった。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX であった。治験薬の皮下投与は隔週であり，麻酔による気道合併症及び気管支痙攣はその間に発現したため投与が中断されることはなかった。麻酔による気道合併症及び気管支痙攣のため治験薬の経口投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 71 日

目），投与 81 日目に投与が再開された。投与 71 日目，麻酔による気道合併症及び気管支痙攣は消失したと判断され，被験者は翌日に退院した。

治験責任医師は，麻酔による気道合併症及び気管支痙攣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，麻酔による気道合併症及び気管支痙攣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，麻酔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 353 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は右上腕の骨折を発現し，転倒後の上腕の疼痛で翌日に入院した。上腕の外科治療により臨床状態は良好になり，装具を上腕に装着した。治療薬としてケト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，MTX であった。治験薬の皮下投与は隔週であり，上肢骨折はその間に発現したため，皮下投与が中断されることはなかった。治験薬の経口投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 353 日目），投与 359 日目に投与が再開された。投与 359 日目，被験者は退院し，投与 387 日目，上肢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，他の病因として，転倒後から持続し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
急性心筋梗塞	X	X		X
急性胆嚢炎	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo to ABT-494 15 mg QD	5[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DIABETES MELLITUS	[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)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 190	190
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 191	[redacted]20[redacted] / 343	153
ABT-494 PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 344	[redacted]20[redacted] / 492	149

Other Medications - Medications 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	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	8 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	100 MG	QD	496	ONGOING
ATORVASTATIN	80 MG	QD	496	ONGOING
BISOPROLOL	5 MG	QD	496	ONGOING
ENALAPRIL	2,5 MG	QD	496	ONGOING
METFORMIN	500 MG	BID	496	ONGOING
PANTOPRAZOLE	40 MG	QD	496	ONGOING

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

Event Description	INFARCTUS MYOCARDII ACUTUS-NSTEMI (I21.4)
Preferred term	急性心筋梗塞
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 492
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	496 (4 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	5 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, LIFE THREATENING

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	K80.0- CHOLECYSTITIS ACUTA CALCULOSA
Preferred term	急性胆嚢炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 501 (9 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	514 (22 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
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	OBVIOUSLY, HE HAVE HAD CONCREMENTS IN GALL BLADDER
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，プラセボ群にランダム化され，投与 191 日目にウパダシチニブ 15 mg 群に移行した。BMI は 33.5（肥満と判断された），非喫煙者及び非飲酒者であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び糖尿病であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は急性心筋梗塞及び急性胆嚢炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 492 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は，非 ST 上昇型心筋梗塞を発現し，胸痛，呼吸困難及び前胸部誘導での ST 低下により入院した。被験者は，胸痛で目を覚まし（痛みの持続は 30 分未満），その後同日に呼吸困難を伴う痛みが再発し，2 時間継続した。検査の結果，高血圧であることが判明した。臨床検査結果からトロポニン値の上昇が示された（下表参照）。入院時に実施した心電図検査により ST 上昇を伴わない洞性頻脈（92 回/分）が認められた。胸部 X 線検査で重要な所見は認められなかった。投与 493 日目，冠動脈造影検査により，左冠動脈前下行枝の著しい入口部狭窄及び D1 枝近位部に亜完全閉塞が認められた。経皮的冠動脈形成術により，D1 枝及び左冠動脈前下行枝の近位部に薬剤溶出型ステントを留置した。心拍コントロールにより最適な血管画像を撮像した。術後の経過に問題はなく，退行的な短時間の非持続性心室性頻脈が認められ，β ブロッカーを投与した。心エコー検査で求心性左心室肥大が認められたが，収縮機能に影響は及んでいなかった。また，大動脈弁及び僧帽弁に変性，並びに軽度の僧帽弁逆流が認められた。治療薬として，acetylsalicylic acid，エナラプリル及びビソプロロールが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及びメチルプレドニゾロンであった。急性心筋梗塞のため治験薬の皮下投与及び経口投与は中止された（皮下投与の最終投与日は投与 477 日目，経口投与の最終投与日は投与 492 日目）。投与 496 日目（最終投与後 4 日目），被験者は退院し，急性心筋梗塞は消失したと判断された。

治験責任医師は，急性心筋梗塞を治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，急性心筋梗塞を治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，被験者の年齢及び性別，並びに既存の糖尿病及び肥満を含むリスク因子を挙げた。

Clinical Course of Event 2:

投与 501 日目（最終投与後 9 日目），被験者は急性胆嚢炎を発現し，右胸郭下部の激痛により入院となった。腹部超音波検査で胆嚢炎及び総胆管結石症が認められた。抗生剤投与後に超音波検査を再度実施したところ，臨床像の改善及び炎症の軽減が確認された。治療薬として，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。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 514 日目（最終投与後 22 日目），被験者は退院し，急性胆嚢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，急性胆嚢炎を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，既存の糖尿病及び肥満を含むリスク因子を挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Troponin Reference Range: 0 - 40 ng/L
Day 492	108 425
Day 493	340
Day 494	1021

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Lymphocyte Count Reference Range: 0.91 - 4.28 × 10^9/L	Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^9/L
Day 1 (Baseline)	1.43	7.60
Day 420	1.26	8.90

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
回転性めまい	X	X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo to ABT-494 15 mg QD	7[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
CARDIAC ARRHYTHMIA: FIBRILLATIO ATRIORUM	[redacted]20[redacted]
CEREBRAL VASCULAR ACCIDENT: STROKE WITHOUT NEUROLOGICAL COSEQUENCES EXCEPT MILD BALANSE SYMPTOMS	19[redacted]
DIVERTICULITIS: DIVERTICULOSIS WITHOUT INFLAMMATORY ACTIVITY	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION: ARTERIAL HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BLADDER STRESS INCONTINENTIO	[redacted]20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
UROINFECTIO	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: EXTRAUTERINE PREGNANCY	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: ARTHROSCOPY AND PARTIAL MENISCECTOMY OF RIGHT KNEE	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: ARTHROSCOPY AND PARTIAL MENISCECTOMY OF RIGHT KNEE	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: EXTRACTION OD OSTEOSYNTHETIC MATERIAL FROM LEFT ANKLE	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: TRIMALLEOLAR FRACTURE OF THE LEFT ANKLE	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 INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 99	99
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 100	[redacted]20[redacted] / 211	112

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
CARACE PLUS	20/12,5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MELOXICAM	15 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ULTRACET	325+ 37,5 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
BISOPROLOL	5 MG	QD	-323	ONGOING
CALCIUM	500 UG	QD	-323	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	1000 IU	QD	-323	ONGOING
MEBEVERINE	200 MG	BID	-323	ONGOING
RISEDRONIC ACID	75 MG	OTHER (2 DAYS IN A ROW EVERY MONTH)	-323	ONGOING
SOLIFENACIN	10 UG	QD	-323	ONGOING
VERAPAMIL	80 MG	QD	-323	ONGOING
DIAZEPAM	10 MG	QD	212	212
GLUCOSE	500 ML	QD	212	212
METOCLOPRAMIDE	10 MG	QD	212	212

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

Event Description	VERTIGO (NONSPECIFIC) WITHOUT ELEMENT OF BPPV OR NEURONITIS VESTIBULARIS
Preferred term	回転性めまい
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 212 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	7[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

* 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，プラセボ群にランダム化され，投与 100 日目にウパダシチニブ 15 mg 群に移行した。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），不整脈（心房細動），脳血管発作（脳卒中を発症したが，軽度平衡障害以外には神経学的症状なし）及び高血圧であった。Prednisone 及びメトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は回転性めまいを発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 212 日目（最終投与後 1 日目），被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は，良性発作性頭位性回転性めまいや前庭神経炎の要素を伴わない特定不能な回転性めまいを発現し，悪心，メレナ及び吐血の症状が認められたため，入院した。被験者は，回転性めまい及び頭痛により当初耳鼻咽喉科に入院したが，吐血及びメレナの疑いがあったため消化器科に移った。急性神経学的症状及び耳鼻咽喉科学的症状は除外された。心電図検査及び頚動脈ドップラー血流検査で重要な所見が認められた。腹部超音波検査で，腹水又は鼓腸を伴わない高度のアテローム性動脈硬化症が認められた。食道胃十二指腸内視鏡検査で炎症又は出血の徴候は認められず，上部消化管からの出血は確認できなかった。大腸内視鏡検査で結腸憩室炎及び内痔核結節が認められた。投与 212 日目に実施した頭部コンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査では，早期虚血の徴候は認められず，血管のアテローム性硬化性変化が若干認められたが，骨外傷による徴候は確認されなかった。投与 221 日目，被験者は退院したが，重度の回転性めまい及び平衡障害により投与 231 日目に再入院となった。投与 231 日目に頭部 CT 検査を再度実施したが，投与 212 日目に撮像した画像から変化はみられなかった。目立った病理形態学的特徴も認められなかった。治療後に被験者が軽快したことは，主観的にも客観的にも確認された。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，メトクロプラミド，ジアゼパム及びブドウ糖が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，prednisone，MTX 及びメロキシカムであった。回転性めまいのため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 211 日目）。投与 240 日目，被験者は退院し，最終診察時点で，回転性めまいは未消失と判断された。

治験責任医師は，回転性めまい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，回転性めまいは治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因については，初回の

回転性めまいの情報が極めて限られているため，治験実施医療機関からの追加情報待ちであるとした。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	White Blood Cells Reference Range: 3.4 - 9.7 × 10^9/L	Red Blood Cells Reference Range: 4.34 - 5.72 × 10^12/L	Hemoglobin Reference Range: 138 - 175 g/L
Day 212	4.6	3.73	125

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Hematocrit Reference Range: 0.415 - 0.53%	Platelet Count Reference Range: 158 - 424 × 10^9/L	Glucose Reference Range: 4.4 - 6.4 mmol/L
Day 212	0.37	269	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
変形性関節症	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 mg QD to Adalimumab 40 mg EOW	5[redacted]	MALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
CARDIAC ARRHYTHMIA: RIGHT BUNDLE BRANCH BLOCK	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: RIGHT KNEE	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DYSPEPSIA	[redacted]20[redacted]
ERECTILE DYSFUNCTION	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT HIP REVISION	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT TOTAL HIP JOINT REPLACEMENT	[redacted]19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT TALO-NAVICULAR FUSION	[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 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 1	[redacted] / 98	98
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted] / 99	[redacted] / 336	238
ADALIMUMAB PERIOD 2 TREATMENT	SC	[redacted] / 337	[redacted] / 490	154

Other Medications - Medications 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	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	337
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	337
OMEPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SILDENAFIL	25 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
DICLOFENAC	100 MG	BID	Y: 20[redacted]	354
PARACETAMOL	1 G	QID	295	419

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	WORSENING OSTEOARTHRITIS RIGHT KNEE
Preferred term	変形性関節症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 295
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	354
Duration of AE	60 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
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，ウパダチシニブ 15 mg 群にランダム化され，投与 99 日目にアダリムマブ 40 mg 群に移行した。関連する病歴は，関節リウマチ（19[redacted] 年～）及び右膝の変形性関節症（20[redacted] 年～）であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は変形性関節症増悪を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 295 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は，右膝の変形性関節症の増悪を発現し，投与 354 日目に右膝の人工関節全置換術を受けるため入院した。投与 354 日目，右膝の人工関節置換術を行った。治療薬として，paracetamol，フェンタニル，デキサメタゾン，parecoxib，メサドン，セファゾリン，トラマドール，セレコキシブ，モルヒネ及び acetylsalicylic acid が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，prednisone 及び MTX であった。本事象のため治験薬の皮下投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 337 日目），投与 393 日目に投与が再開された。本事象のため治験薬の経口投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 340 日目），投与 393 日目に投与が再開された。投与 354 日目，本事象は消失したと判断され，投与 359 日目に被験者は退院した。

治験責任医師及び治験依頼者は，変形性関節症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，既存の右膝の変形性関節症の増悪の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
歯周病	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo to ABT-494 15 mg QD	4[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ASTHMA	20[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: ACE INHIBITOR - COUGH/VOMITING	[redacted]20[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: PENICILLIN - ANAPHYLAXIS	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CERVICAL INTRA-EPITHELIAL NEOPLASIA (CIN3)	[redacted]20[redacted]
MENORRHAGIA	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: COMPLETE EXCISION OF CIN3	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: TUBAL LIGATION	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT SHOULDER ARTHROSCOPIC SUBACROMIAL DECOMPRESSION	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
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)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 97	97
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 98	[redacted]20[redacted] / 335	238
ABT-494 PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 336		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
CANDESARTAN	32 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
METOPROLOL	190 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SPIRONOLACTONE	25 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DICLOFENAC	100 MG	BID	-140	ONGOING
COLOXYL WITH SENNA	2 TABLETS	QD	210	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	PERIDONTAL DISEASE
Preferred term	歯周病
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 238
Age at AE Onset	4[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	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）の白人女性であり，プラセボ群にランダム化され，投与 98 日目にウパダシチニブ 15 mg 群に移行した。喫煙者（0.25 箱／日を 27 年間）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。副腎皮質ステロイドの曝露歴があり，メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は歯周病を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 238 日目，被験者は歯周病を発現し，痛み，下歯のぐらつき，歯肉炎による歯茎後退の症状が認められた。被験者は，8 週間にわたって歯痛が徐々に悪化したと報告した。被験者は，口腔習慣や食事に変化はなかったと報告した。歯科医師は，複数の歯を抜歯することを推奨した。治療薬は報告されなかった。関連する併用関節リウマチ治療薬は MTX であった。本事象のため治験薬の皮下投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 280 日目），投与 295 日目に投与は再開された。本事象のため治験薬の経口投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 293 日目），投与 295 日目に投与は再開された。投与 322 日目，16，17，31，32，33，34，41，42，43，44 及び 45 番の歯を抜歯した。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，歯周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，歯周病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，歯周病は一般集団でよくみられることを挙げた。以下の引用によると，「慢性歯周病は，成人アメリカ人の約 48%に認められ，他の集団でも同程度以上の罹患率が報告されている」とのことである（Albandar J. Epidemiology and Risk Factors of Periodontal Disease. Dent Clin North AM. 2005;49(3):517-32）。

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
月経過多	X			
変形性関節症	X	X		

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Adalimumab 40 mg EOW to ABT-494 15 mg QD	4[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
OSTEOARTHRITIS: LESION OF THE LEFT KNEE MENISCUS	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ALLERGY TO NEOMYCINE	19[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: CATARACT OF BOTH EYES	19[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: HYPEROPIA	19[redacted]
GENITOURINARY: MYOM	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)
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 182	182
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 183	[redacted]20[redacted] / 320	138

Other Medications - Medications 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	-237	ONGOING
COLECALCIFEROL	15 DROPS	EVERY WEEK	-177	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	-170	ONGOING
FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	-98	ONGOING
METHOTREXATE	25 MG	EVERY WEEK	-93	ONGOING
CALTRATE PLUS	1 TABLET	BID	-91	ONGOING
PREDNISONE	10 MG	QD	-34	ONGOING
METAMIZOLE	500 MG	OTHER (UNKNOWN: COULD BE QD OR BID)	316	ONGOING
NADROPARIN	0.4 ML	QD	316	319

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	HYPERMENORHEA
Preferred term	月経過多
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 138
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	139
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	MENOPAUSE
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION, LIFE THREATENING

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	IRRITATION OF GONARTHROSIS
Preferred term	変形性関節症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 317
Age at AE Onset	5[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	ARTHROSIS DUE TO AN OLD ACCIDENT
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，アダリムマブ 40 mg 群にランダム化され，投与 183 日目にウパダシチニブ 15 mg 群に移行した。BMI は 24.7（標準体重と判断された）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），筋腫の手術（20[redacted] 年），左膝半月板の病変であった。メトトレキサート（以下「MTX」）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は月経過多及び変形性関節症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 138 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は月経過多を発現し，入院した。投与 139 日目，被験者は試験掻爬術を受け，術後は月経過多に関連した症状は認められなかった。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及び prednisone であった。月経過多のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 139 日目，被験者は退院し，月経過多は消失したと判断された。

治験責任医師は，月経過多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，月経過多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，既存の筋腫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 317 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は変形性膝関節症を発現し，同日に入院した。被験者は左膝関節鏡視下シェービング術を受けた。治療薬として nadroparin，metamizole，オーグメンチン配合錠及びシプロ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，MTX 及び prednisone であった。投与 316 日目，被験者は同意撤回し，治験は中止された。変形性膝関節症のため治験薬の皮下投与及び経口投与は中止された（皮下投与の最終投与日は投与 309 日目，経口投与の最終投与日は投与 320 日目）。投与 319 日目，被験者は退院した。最終診察時点で，変形性膝関節症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，関節リウマチを背景とした膝関節炎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
肺炎	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Adalimumab 40 mg EOW	4[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
RHEUMATOID ARTHRITIS	19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
GILBERT DISEASE	19[redacted]
GENITOURINARY: SURGICAL STERILIZATION	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)
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 253	253

Other Medications - Medications 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	Y: 20[redacted]	ONGOING
IBUPROFEN	200 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALTRATE PLUS	1 TABLET	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	7 DROPS	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	6 MG	QD	-182	269
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	-91	260
CETIRIZINE	10 MG	OTHER (1 DOSE DAILY FOR 2 DAYS AFTER ADA/PBO APPLICATION)	99	255

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

Event Description	BRONCHOPNEUMONIA ACUTA
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 254 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	343 (90 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	90 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，4[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，アダリムマブ 40 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（19[redacted] 年～）であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は肺炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 254 日目（最終投与後 1 日目），被験者は肺炎を発現し，投与 270 日目，2 週間にわたり持続する発熱（38°C），湿性咳嗽，息切れ及び胸痛の症状が認められたため，入院した。関連する臨床検査値を下表に示す。入院時の胸部 X 線検査で左側に浸潤影が認められた。投与 277 日目，被験者は退院した。投与 287 日目に実施した胸部コンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査で気管支肺炎及び左側に複数の浸潤影が確認された。投与 289 日目，被験者は再入院した。投与 290 日目，気管支鏡検査で下葉気管支からの分泌物が認められた。CT 及び X 線による追跡画像検査で，浸潤の減少が示された。治療薬として，セチリジン，セフロキシム，erdosteine，デスロラタジン，シプロフロキサシン，イプラトロピウム，アセチルシステイン，コデイン，セフタジジム，クラリスロマイシン，Bactrim，ドキシサイクリン，メトロニダゾール，フルコナゾール，アンブロキソール及び furazolidone が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及びメチルプレドニゾロンであった。本事象のため治験薬の皮下投与及び経口投与は中止された（皮下投与の最終投与日は投与 253 日目，経口投与の最終投与日は投与 259 日目）。投与 291 日目，被験者は退院し，投与 343 日目（最終投与後 90 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 × 10^9/L	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^9/L
Day 1 (Baseline)	1.72	5.23
Day 253	1.7	12.42
Day 346	2.67	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
人工流産	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 mg QD to Adalimumab 40 mg EOW	3[redacted]	FEMALE	WHITE

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
COMOTIO CEREBRI	19[redacted]
LYME DISEASE	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 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 183	183
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 184	[redacted]20[redacted] / 336	153
ADALIMUMAB PERIOD 2 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 337		

Other Medications - Medications 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	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
DESOGESTREL	75 UG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ERGOMETRINE	1 APPLICATION	QD	252	252
OXYTOCIN	1 APPLICATION	QD	252	252

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ELECTIVE ABORTION
Preferred term	人工流産
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 252
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	252
Duration of AE	1 DAY
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	CONTRACEPTIVE FAILURE
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，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化され，投与 184 日目にアダリムマブ 40 mg 群に移行した。BMI は 28.1（過体重と判断された），非喫煙者，少量飲酒者（1～2 杯／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。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は人工流産を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 252 日目，被験者（発現時の年齢 3[redacted] 歳）は，避妊失敗後に人工流産を行った。治験実施医療機関は，人工流産を行ったことを翌日の投与 253 日目に知った。人工流産は，外来処置にて行った。治療薬として，オキシトシン（膀胱内）及びエルゴメトリンが投与された。併用薬

は，MTX，prednisone，葉酸及びデソゲストレル（避妊薬）であった。被験者は，投与 1 日目から避妊の規定を遵守してきたと述べた。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 252 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，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，人工流産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，避妊の失敗を挙げた。

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
急性呼吸窮迫症候群	X	X		
深部静脈血栓症	X			X
肺塞栓症	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Adalimumab 40 mg EOW to ABT-494 15 mg QD	5[redacted]	MALE	WHITE

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
AFTER TREATMENT OF ALCOHOL DEPENDENCE	20[redacted]
GASTRITIS	20[redacted]
SUBDURAL HEMATOMA	[redacted]20[redacted]
VENOUS THROMBOSIS OF THE RIGHT LOWER LIMB	20[redacted]
VITAMIN D HYPOVITAMINOSIS	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: LEFT TESTIS HYDROCELE	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: OSTEOSYNTHESIS OF THE RIGHT ARM	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: REPLACEMENT OF THE LEFT HIP	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: REPLACEMENT OF THE RIGHT HIP	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: SURGERY OF RIGHT SCHOULDER	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: SYNOVECTOMY OF BOTH WRISTS	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,MORE THAN 4 DRINKS QD)
CIGARETTES (ONGOING, P35Y 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)
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99	[redacted]20[redacted] / 210	112

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
BIOMIN H	0.5 PACK	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	234
POTASSIUM	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
SILYBUM MARIANUM	70 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
NIMESULIDE	100 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	500 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	10 GTT	QD	-36	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-36	234
ALPRAZOLAM	0,25 MG	PRN	99	ONGOING
CITALOPRAM	10 MG	QD	99	ONGOING
AMOXICILLIN	1000 MG	TID	197	202
ERDOSTEINE	300 MG	BID	197	202
ACETYLCYSTEINE	300 MG	QD	209	230
AMBROXOL	2 ML ML	TID	209	230
CALCIUM GLUCONATE	1 AMPOULE	QD	209	230
CEFTAZIDIME	2 G	TID	209	230
DUOVENT	1 ML	TID	209	230
ENOXAPARIN	0,6 ML	BID	209	230
FAMOTIDINE	1 AMPOULE	QD	209	230
FUROSEMIDE	250 MG	QD	209	230
HYDROCORTISONE	1 AMPOULE	TID	209	230
MAGNESIUM SULFATE	1 AMPOULE	QD	209	230
METHYLPREDNISOLONE	40 MG	QD	209	230
NOREPINEPHRINE	5 MG	QD	209	230

OPHTHALMO-FRAMYKOIN	1 APLICATION	BID	209	230
PLASMA LYTE 148	1000 ML	QD	209	230
POTASSIUM	10 ML	QD	209	230
PROPOFOL	20 ML	OTHER (PER HOUR)	209	230
SUFENTANIL	2 ML	OTHER (PER HOUR)	209	230
THIAMINE	1 AMPOULE	QD	209	230
VANCOMYCIN	1.5 G	QD	211	230
AMBROXOL	1 CAPSULE	QD	230	234
ENOXAPARIN	0,8 ML	BID	230	234
FAMOTIDINE	20 MG	QD	230	234
FUROSEMIDE	40 MG	QD	230	234
PENTOXIFYLLINE	400 MG	TID	230	234
TIAPRIDE	UNKNOWN UNKNOWN	OTHER (UNKNOWN)	230	234
ZOLPIDEM	10 MG	QD	230	234

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

Event Description	ARDS = ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME
Preferred term	急性呼吸窮迫症候群
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 209
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	234 (24 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	26 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	HOSPITALIZATION AT ANESTHESIOLOGY - RESUSCITATION DEPARTMENT FROM [redacted].[redacted].20[redacted]
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY, LIFE THREATENING

EVENT #2: 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] / 209

Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	234 (24 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	26 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	PULMONARY EMBOLISM
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY, LIFE THREATENING

EVENT #3: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	DEEP VEIN TROMBOSIS
Preferred term	深部静脈血栓症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 232 (22 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	234 (24 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	3 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	DEEP VEIN TROMBOSIS
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY, 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，アダリムマブ 40 mg 群にランダム化され，投与 99 日目にウパダシチニブ 15 mg 群に移行した。BMI は 27.7，喫煙者（1 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～），右下肢の静脈血栓症（20[redacted] 年），両股関節，右腕及び右肩に対する複数回の手術歴があった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は急性呼吸窮迫症候群，肺塞栓症及び深部静脈血栓症を発現した。

Clinical Course of Events 1, 2 and 3:

投与 209 日目，被験者は急性呼吸窮迫症候群及び肺塞栓症が発現し，入院した。先行して気管支炎を発現していたが，アモキシシリン及び erdosteine の投与により気管支炎は消失していた。頻呼吸，息切れ，発汗，頻脈及び顔面発赤の症状が認められた。関連する臨床検査値を下表に示す。D ダイマーの測定は行われなかった。投与 209 日目，肺のコンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査で両側の広範囲肺塞栓症が認められ，主に左肺動脈に影響が認められた。また，CT 検査ですりガラス状陰影を伴う気管支拡張像及び間質性変化（肺線維化と考えられる）が認められた。右心室の心エコー検査で境界型肺高血圧症の症状が認められた。投与 232 日目（最終投与後 22 日目），被験者は深部静脈血栓症を発現した。下肢の超音波検査で右下肢の大腿膝窩下腿静脈に亜急性の血栓症が認められた。治療薬として，pentoxifylline，ゾルピデム，エドキサバン，フロセミド，エノキサパリン，チアミン，メチルプレドニゾロン，マグネシウム，ファモチジン，アセチルシステイン，Plasma-Lyte，カリウム，norepinephrine，sufentanil，プロポフォール，アンブロキソール，Duovent，ヒドロコルチゾン，セフタジジム及びバンコマイシンが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及び prednisone であった。耳鼻咽喉科医の診察により，発声障害の原因は単に声帯の軽度炎症性変化であって，新生物又は神経障害の疑いは排除され，声帯の浮腫も認められなかった。急性呼吸窮迫症候群及び肺塞栓症のため治験薬の皮下投与及び経口投与は中止された（皮下投与の最終投与日は投与 197 日目，経口投与の最終投与日は投与 210 日目）。投与 234 日目（最終投与後 24 日目），被験者は退院し，急性呼吸窮迫症候群及び肺塞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，急性呼吸窮迫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，肺炎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，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，既存の右下肢の静脈血栓症及び喫煙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，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，既存の右下肢の静脈血栓症及び喫煙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: 0.91 - 4.28 × 10^9/L	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^9/L
Day 1 (Baseline)	3.73	6.25
Day 183	1.18	3.94

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
脛骨骨折	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Adalimumab 40 mg EOW	6[redacted]	FEMALE	WHITE

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
GASTRITIS	20[redacted]
MEASLES	19[redacted]
POSTMENOPAUSE	20[redacted]
SPINALSTENOSIS	[redacted]20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: TONSILLECTOMY	[redacted]20[redacted]
METABOLIC: THYROIDECTOMY	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT ANKLE SURGERY	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT KNEE ENDOPROTHESIS	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (ONGOING, P20Y 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)
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 346	346
ADALIMUMAB PERIOD 2 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 347		

Other Medications - Medications 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	2.00 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5.00 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
KLIOGEST	0.5 MG	OTHER (EVERY OTHER DAY)	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15.00 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20.00 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	500.00 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVOTHYROXINE	100.00 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ALPRAZOLAM	0.5 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
PERINDOPRIL	4.0 MG	QD	-304	ONGOING
DICLOFENAC	100.0 MG	QD	338	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	WORSENING OF THE FRACTURE OF THE TIBIA OF THE LEFT LEG
Preferred term	脛骨骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 373
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	389
Duration of AE	17 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	FRACTURE OF THE LEFT TIBIA
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，アダリムマブ 40 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～），右膝内補綴，骨粗鬆症及び右足首手術であった。メトトレキサート（20[redacted] 年～）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は脛骨骨折を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 373 日目，被験者（発現時年齢 6[redacted] 歳）は左脚脛骨を骨折していたが，当該骨折の増悪により入院となった。痛みの症状があり，骨折部の関節に負荷をかけることができなかった。当初は保存療法がとられていたが，奏効しなかった。左膝の滑膜切除術及び人工関節置換術を行い，左膝に負荷をかけることができるようになり，痛みはなくなった。ヘモグロビンは 84 g/L 及び 102 g/L であった（基準範囲：117～153 g/L）。赤血球の輸血後，ヘモグロビンは 124 g/L まで上昇した。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。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。

治験責任医師及び治験依頼者は，脛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，左脛骨骨折（外傷に関連した事象）に対する保存療法の失敗に関連している可能性が高いことを挙げた。その他，既存の骨粗鬆症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
潜伏結核				X
結核	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Adalimumab 40 mg EOW	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CLAVICLE FRACTURE	19[redacted]
CYSTOCELE	[redacted]20[redacted]
ENTEROCELE	[redacted]20[redacted]
FRIEDREICHI ATAXIA	19[redacted]
OSTEOARTHROSIS	[redacted]20[redacted]
PAROTITIS	19[redacted]
POSTMENOPAUS	20[redacted]
TIBIAL FRACTURE	[redacted]20[redacted]
GASTROINTESTINAL: APPENDECTOMIA	19[redacted]
GENITOURINARY: VAGINAL SURGERY	[redacted]20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: BREASTS REDUCTION SURGERY	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)
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 337	337
ADALIMUMAB PERIOD 2 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 338	[redacted]20[redacted] / 351	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
OMEPRAZOLE	20.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	569
PREDNISOLONE	10 MG	QD	-344	360
IBUPROFEN	400 MG	PRN	-283	359
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	-130	365
METHOTREXATE	12.5 MG	EVERY WEEK	-130	365
PARACETAMOL	500.0 MG	QD	312	313
AMOXICILLIN	875.0 MG	BID	339	345
CLAVULANIC ACID	125.0 MG	BID	339	345
IBUPROFEN	400.0 MG	PRN	360	ONGOING
PARACETAMOL	1.0 G	TID	360	ONGOING
AMOXICILLIN	1000.0 MG	TID	360	364
CLAVULANIC ACID	200.0 MG	TID	360	364

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	LATENT TB (POSITIVE QUANTIFERON)
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	359 (8 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

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	MULTI DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS
Preferred term	結核
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 360 (9 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	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）の白人女性であり，アダリムマブ 40 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（19[redacted] 年～）であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は潜伏結核及び結核を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 338 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は，潜伏結核を発現した。試験組入れ時のクォンティフェロン検査は陰性であった。投与 338 日目，48 週時の来院日に，被験者は治験実施計画書に従い，年 1 回の結核検査を受けたところ，クォンティフェロン検査が陽性であった（セロコンバージョン）。この時点では活動性結核の症状は認められなかったが，胸部 X 線検査で左下葉に浸潤影の可能性が認められた。治験薬の皮下投与は隔週であり，潜伏結核はその間に発現したため，皮下投与が中断されることはなかった。潜伏結核のため治験薬の経口投与は投与 344 日目に中断され，投与 350 日目に投与は再開された。投与 360 日目（最終投与後 9 日目），被験者に多剤耐性結核が発現した。新たに脱力感，発熱及び咳嗽が認められ結核の疑いがあったことから，呼吸器科医の勧めにより入院となった。入院時の身体検査では，発熱（39.2℃）が認められた。臨床検査結果では，C 反応性タンパクが上昇していた（関連する臨床検査値を下表に示す）。肺胞洗浄を伴う気管支鏡検査及び喀痰検査の結果，抗酸菌は陰性であ

った。鼻スワブ検査は，ウイルス及び細菌ともに陰性であった。HIV-1 及び 2 検査，アスペルギウス抗原検査，クォンティフェロン TB ゴールド再検査の他，尿中抗酸菌及びレジオネラ・ニューモフィラ抗原検査を行ったが，結果は陰性であった。臨床検査及び放射線検査の結果，結核の疑いがあることから，投与 368 日目に本格的な結核治療を開始した。治療薬として，イソニアジド，リファンピシン，エタンブトール（経口），ピラジナミド，アモキシシリン，clavulanic，paracetamol，イブプロフェン，ピペラシリン，ピペラシリン／タゾバクタム，dolmen，塩化ナトリウム，メトクロプラミド，ブドウ糖，デキサメタゾン及びイミペネムが投与された。コンピュータ断層撮影検査で結核の疑いが認められた。最終的に投与 381 日目に実施した喀痰培養検査で多剤耐性結核菌が確認された。投与 381 日目，アミカシン，サイクロセリン，レボフロキサシン，リネゾリド及びエタンブトールに対する耐性試験結果に基づいて，抗生剤治療レジメンを変更した。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及びプレドニゾロンであった。投与 365 日目，多剤耐性結核のため MTX 投与を中止した。多剤耐性結核のため治験薬の皮下投与及び経口投与は中止された（皮下投与の最終投与日は投与 351 日目，経口投与の最終投与日は投与 353 日目）。投与 467 日目，被験者は退院し，外来結核治療を継続した。投与 359 日目（最終投与後 8 日目），潜伏結核は消失したと判断された。最終診察時点で，結核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「関連あり」と判断した。

治験責任医師及び治験依頼者は，結核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 - 5 mg/L	Procalcitonin Reference Range: 0 - 0.05	Cytomegalovirus Immunoglobin-G Reference Range: 0 - 5 KU/L	Beta2 Microglobin Reference Range: 800 - 2200 UG/L	Gamma-Glutamyl Transferase Reference Range: 0 - 40 U/L
Day 360	103	Not Provided	Not Provided	Not Provided	Not Provided
Day 362	Not Provided	0.46	Not Provided	Not Provided	Not Provided
Day 364	76	Not Provided	Not Provided	Not Provided	Not Provided
Day 365	Not Provided	Not Provided	250	4390	Not Provided
Day 366	140	0.67	Not Provided	Not Provided	Not Provided
Day 367	83	0.60	Not Provided	Not Provided	Not Provided
Day 369	88		Not Provided	Not Provided	Not Provided
Day 372	229	1.32	Not Provided	Not Provided	226

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^9/L	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^9/L
Day 1 (Baseline)	2.01	7.41
Day 338	1.92	3.17
Day 443	1.96	3.48

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
アトピー性皮膚炎	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
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CRURAL VARICOSE VEINS	20[redacted]
HEARTBURN	20[redacted]
ONYCHOMYCOSIS	20[redacted]
SLEEP DISORDER	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 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 185	185

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
LEKOVIT CA	400 IU	BID	Y: 20[redacted]	170
LEKOVIT CA	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	170
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
MELOXICAM	15 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	12.5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	211
FOSAVANCE	2800 IU	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOSAVANCE	70 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
NITROFURANTOIN	50 MG	TID	157	167
LORATADINE	10 MG	QD	170	179
METHYLPREDNISOLONE	3 G	QD	188	ONGOING
PREDNISOLONE	20 MG	QD	188	193
CLEMASTINE	1 MG	QD	188	196
LORATADINE	10 MG	QD	188	253

EVENT #1: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	ATOPIC DERMATITIS
Preferred term	アトピー性皮膚炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 132
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	187 (2 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	56 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 Description	DERMATITIS ATHOPIC
Preferred term	アトピー性皮膚炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 188 (3 DAYS AFTER LAST TREATMENT)

Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	196 (11 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
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

* 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。非喫煙者及び非飲酒者であった。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（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）を使用中及び最近まで抗生物質を使用していた。被験者はアトピー性皮膚炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 132 日目，被験者はアトピー性皮膚炎（1 回目）を発現した。治療薬としてロラタジンが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX であった。本事象のため治験薬の皮下投与は中止された（最終投与日は投与 183 日目）。本事象のため治験薬の経口投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 170 日目），投与 183 日目に投与が再開されたが，投与 185 日目に中止された。投与 187 日目（最終投与後 2 日目），本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，アトピー性皮膚炎（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 188 日目（最終投与後 3 日目），被験者は，主に脚にそう痒性皮疹を発現した。被験者は，先行してアトピー性皮膚炎（1 回目）（消失）を発現しており，治療薬としてロラタジンが投与されていた。皮膚科医による診察が求められ，被験者は追加の精密検査のため入院した。皮膚生検で蕁麻疹様の過敏性の皮膚変化が認められた。治療薬として，プレドニゾロン，クレマスチン，ロラタジン及びメチル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，MTX であった。アトピー性皮膚炎（1 回目）のため治験薬の経口投与は中止されていた（最終投与日は投与 185 日目）。アトピー性皮膚炎（1 回目）のため治験薬の皮下投与は中止されていた（最終投与日は投与 183 日目）。投与 196 日目（最終投与後 11 日目），被験者は退院し，アトピー性皮膚炎（2 回目）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，アトピー性皮膚炎（2 回目）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
脳梗塞	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Adalimumab 40 mg EOW 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
APPENDECTOMY	19[redacted]
BELLY PLASTICS ESTHETIC OPERATION	20[redacted]
DIABETES MELLITUS	20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	20[redacted]
HYSTERECTOMY IN UTERUS MYOMATOSUS	20[redacted]
OBESITY	20[redacted]
TRAUMA MENISCUS DAMAGE, OPERATION	20[redacted]
VITAMIN D DEFICIENCY	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P36Y 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)
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted] / 1	[redacted] / 97	97
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 98	[redacted] / 347	250
ABT-494 PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 348		

Other Medications - Medications 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	7,5 MG	QD	Y: 20[redacted]	297
LEVOTHYROXINE	137 UG	QD	Y: 20[redacted]	297
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	20000 I.E.	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	297
METHOTREXATE	10 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
METFORMIN	1000 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISOLONE	5 MG	QD	-218	ONGOING

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

Event Description	SUBACUTE PARTIAL MEDIA-INFARCTION TEMPORAL LEFT SIDE
Preferred term	脳梗塞
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 295
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	309
Duration of AE	15 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	ARTERIO-ARTERIELL GENESIS
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，アダリムマブ 40 mg 群にランダム化され，投与 98 日目にウパダシチニブ 15 mg 群に移行した。BMI は 42.8（肥満と判断された），喫煙者（1 箱／日を 36 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），高血圧及び糖尿病であった。メトトレキサート（以下「MTX」）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は脳梗塞を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 295 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は左側頭部の中大脳動脈領域に亜急性の部分梗塞（虚血性脳卒中）を発現し，健忘失語症及び頭痛の症状が認められたため，投与 297 日目に入院した。被験者は，高コレステロール血症，関節硬化症，咳嗽，高血圧増悪，うつ病性障害及び睡眠障害を併発していた。コンピュータ断層撮影検査では左側頭部の中大脳動脈領域に亜急性の部分梗塞が認められ，超音波検査では関節硬化症による右中大脳動脈の狭窄が認められた。経食道心エコー検査では，重要な所見は認められなかった。長期の心エコー検査では，単発の心室性期外収縮及び上室性期外収縮が認められた。HbA1c は 6.6%（基準範囲：4.3%～6.1%）であった。治療薬として，エノキサパリン，acetylsalicylic acid，colecalciferol，アトルバスタチン，イプラトロピウム，サルブタモール，ヒドロクロロチアジド，pantoprazole，ramipril，ミルタザピン，レボチロキシン及びアムロジピンが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及びメチルプレドニゾロンであった。本事象のため治験薬の皮下投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 295 日目），投与 314 日目に投与が再開された。また，本事象のため治験薬の経口投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 297 日目），投与 314 日目に投与が再開された。投与 309 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，脳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，高血圧，糖尿病，肥満及び喫煙者であること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
肉離れ	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Adalimumab 40 mg EOW	5[redacted]	MALE	WHITE

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
EPIKONDYLOPATHIA HUMERI RADIALIS RIGHT	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
OSTEOPENIA	[redacted]20[redacted]
VITAMIN-D-DEFICIENCY	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (UNKNOWN)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P35Y 1 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)
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 336	336
ADALIMUMAB PERIOD 2 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 337		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
COLECALCIFEROL	20000 IE	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISOLONE	2.5 MG	QD	-98	ONGOING
OXYCODONE	10 MG	BID	285	287

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	OVERSTRETCHING OF THE ISCHIOCRURAL MUSCULATURE ON THE RIGHT SIDE
Preferred term	肉離れ
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 285
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	288
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	PATIENT FELL ON SLIPPERY GROUND ON [redacted] 20[redacted] AND EXPERIENCED INCREASING PAIN SINCE [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）の白人男性であり，アダリムマブ 40 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（以下「MTX」）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は肉離れを発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 285 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は右側の坐骨神経筋系に過伸展を発現し，大腿部及び股関節に疼痛の症状が認められたため，入院した。投与 280 日目，被験者は地面で滑って転倒し，投与 285 日目に疼痛が増悪した。右股関節の X 線検査では，骨折は認められなかった。治療薬として，metamizole，オキシコドン及び Valoron が投与された。関連する併用関節リ

ウマチ治療薬は，MTX 及び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 288 日目，被験者は良好な状態で退院し，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，肉離れ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，他の原因として，本事象の直前に起きた予期しない転倒に関連している可能性が高いことを挙げた。また，その他のリスク因子として，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
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]	Adalimumab 40 mg EOW to ABT-494 15 mg QD	7[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
EYE DISEASE/DISORDER: CATARACT	[redacted]20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHICKEN POX	
CONTACT DERMATITIS	[redacted]20[redacted]
POST-MENOPAUSAL	
RIGHT CONVEX THORACOLUMBAR SCOLIOSIS	
MUSCULOSKELETAL: ARTHROPLASTY AND SYNOVECTOMY OF LEFT WRIST AT DUR JOINT	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT TOTAL ELBOW REPLACEMENT	[redacted]19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT TOTAL ELBOW REPLACEMENT	[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)
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 97	97
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 98	[redacted]20[redacted] / 338	241
ABT-494 PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 339		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
VITAMIN B COMPLEX	1 TABLET	QD	Y: 20[redacted]	380
CALCIUM CARBONATE	1500 MG	BID	Y: 20[redacted]	380
ERGOCALCIFEROL	1000 IU	QD	Y: 20[redacted]	380
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-82	380
FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	98	380
TIOCONAZOLE	1 %	BID	339	ONGOING
TIOCONAZOLE	1 %	TID	339	380
VALACICLOVIR	1000 MG	TID	381	387
ACICLOVIR	10 MG	OTHER (Q8H)	385	389
GABAPENTIN	300 MG	TID	389	402
VALACICLOVIR	1000 MG	TID	390	391

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] / 380
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	390
Duration of AE	11 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: 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] / 390
Age at AE Onset	7[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，7[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，アダリムマブ 40 mg 群にランダム化され，投与 98 日目にウパダシチニブ 15 mg 群に移行した。関連する病歴は，関節リウマチ（19[redacted] 年～）及び水疱であった。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。副腎皮質ステロイドの曝露歴があり，メトトレキサート（以下「MTX」）（19[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 380 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は右側 T8 領域の単一の皮膚分節に帯状疱疹を発現し，投与 385 日目に入院した。関連する臨床検査値を下表に示す。被験者は，水痘帯状疱疹ウイルスが検出されたため確定診断された。治療薬として，アシクロビル，バラシクロビル及びガバペンチンが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX であった。帯状疱疹のため治験薬の皮下投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 367 日目），投与 409 日目に投与が再開された。また，帯状疱疹のため治験薬の経口投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 380 日目），投与 409 日目に投与が再開された。投与 390 日目，被験者は退院し，帯状疱疹は消失したと判断された。

投与 390 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，ガバペンチンが投与された。帯状疱疹のため治験薬の皮下投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 367 日目），投与 409 日目に投与が再開された。また，帯状疱疹のため治験薬の経口投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 380 日目），投与 409 日目に投与が再開された。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 × 10^9/L	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^9/L
Day 1 (Baseline)	1.38	3.16
Day 339	1.25	3.00
Day 423	1.68	1.26

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
心不全	X	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
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
HYPERURICAEMIA	20[redacted]
ISCHEMIC HEART DISEASE	[redacted]20[redacted]
POLIDISCOPATIA LUMBALIS	[redacted]20[redacted]
POST MENOPAUSAL	19[redacted]
RIGHT WRIST FRACTURE	20[redacted]
RIGHT WRIST FRACTURE	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: HALLUX VALGUS SURGERY ON BOTH SIDE	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT HAND TUNNEL SYNDROME SURGERY	20[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 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 336	336
ABT-494 PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 337	[redacted]20[redacted] / 411	75

Other Medications - Medications 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	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	3 MG	OTHER (EVERY OTHER DAY)	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
ALLOPURINOL	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
TRAMADOL	50 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
FUROSEMIDE	40 MG	OTHER (TWICE PER WEEK)	Y: 20[redacted]	ONGOING
POTASSIUM	600 MG	OTHER (TWICE PER WEEK)	Y: 20[redacted]	ONGOING
RIVAROXABAN	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
NAPROXEN	550 MG	BID	-37	ONGOING
BISOPROLOL	1.25 MG	QD	260	419
GLYCERYL TRINITRATE	2.5 MG	QD	260	419
PERINDOPRIL	10 MG	BID	260	419
RED BLOOD CELLS	2 UNIT	OTHER (ONCE)	406	419

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

Event Description	CARDIAL DECOMPENSATION
Preferred term	心不全
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 410
Age at AE Onset	8[redacted]
AE Stopped Rx Day	419 (8 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	10 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	FATIQUE,LACKOFAPPETITE,NAUSEA,VOMITING,DIZINESS,DYSPNOE, SHIVERING,SPEECH DISTURB.LAB:HYPONATR,HYPERKAL,UREMIA,MACROCYT ANAEMIA.CAT SCAN:DIFFUSE CORTIC ATROPHY,NO CNS ALTERATION.CHEST X-RAY:HYDROTHORAX
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, 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 15 mg 群にランダム化された。BMI は 30.8（肥満と判断された），非喫煙者及び中量飲酒者（2～4 杯／日）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（19[redacted] 年～），高血圧，高尿酸血症及び虚血性心疾患であった。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，心不全を発現し，死亡した。

Clinical Course of Event 1:

投与 410 日目，被験者（発現時年齢 8[redacted] 歳）は，心代償不全を発現し，入院したが，投与 419 日目（最終投与後 8 日目）に死亡した。被験者は，高血圧増悪（未消失）を併発していた。被験者は，呼吸困難，疲労，食欲減退，悪心，嘔吐，浮動性めまい，戦慄及び会話障害が認められ，救急治療室に搬送された。被験者は，下表に示す臨床検査値に基づいて，貧血及び尿毒症が認められた。心電図検査で心房細動が認められたが，心拍数は正常であった。胸部 X 線検査で右側に大量の胸水が認められた。頭部コンピュータ断層撮影検査では，皮質萎縮が認められたが，その他の重要な所見は確認されず，腹部超音波検査で肝実質にびまん性の病変が認められた。被験者に，心不全に関連する家族歴はなかった。臨床検査値からは，低ナトリウム血症，高カリウム血症，尿毒症，輸血を必要とする高度の大球性貧血及び炎症マーカーの軽度な上昇が認められた。関連する臨床検査値を下表に示す。被験者は，交差適合試験を行った赤血球 2 単位が輸血され，右胸部より黄色から淡黄色の胸水を 1 L 抜き取られた。治療にもかかわらず被験者の状態は悪化し，投与 419 日目（最終投与後 8 日目）に死亡した。併用薬は，アムロジピン，キナプリル，リバーロキサバン，フロセミド，カリウム，アロプリノール，ペリンドプリル，ビソプロロール及び glyceryl trinitrate であった。併用関節リウマチ治療薬は，MTX，トラマドール及びナプロキセンであった。治験薬の経口投与の最終投与日は投与 411 日目で，皮下投与の最終投与日は投与 407 日目であった。剖検が実施されたかは不明であった。

治験責任医師及び治験依頼者は，心不全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，既存の高血圧及び虚血性心疾患をリスク因子として挙げた。

Relevant Laboratory Results:

Treatment Day	Creatinine Reference Range: 31 - 110 umol/L	Hemoglobin Reference Range: 115 - 158 g/L	eGFR Reference Range: > 90 ml/sec/1.73 m^2
[redacted]20[redacted] (Screening)	88	135	0.89
Day 1 (Baseline)	89	125	Not reported
Day 211	82	114	Not reported
Day 253	86	111	Not reported
Day 295	101	111	Not reported
Day 337	103	109	Not reported
Day 412	225 Reference Range: 49 - 90 umol/L	70 Reference Range 120.0 - 160.0 g/L	17 Reference Range: > 90 ml/min/1.73 m^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
膀胱頚部硬化症	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Adalimumab 40 mg EOW	7[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
TUBERCULOSIS: LATENS TUBERCULOSIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
HYPERCHOLESTERYNAEMIA	20[redacted]
TRANSURETHRAL OF BLADDER STONE REMOVAL	[redacted]20[redacted]
TRANSURETHRAL RESECTION OF VESICA URINA	[redacted]20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: MOLE REMOVAL	[redacted]20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: REMOVAL OF COLON POLYPS	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (BEFORE, P8Y 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)
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 336	336
ADALIMUMAB PERIOD 2 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 337		

Other Medications - Medications 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]	461
ATORVASTATIN	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CARVEDILOL	12.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	3 MG	OTHER (EVERY OTHER DAY)	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
RABEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MELOXICAM	15 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
RAMIPRIL	5 MG	QD	-35	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	SCLEROSIS COLLI VESICULA URINARIAE
Preferred term	膀胱頚部硬化症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 458
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	476
Duration of AE	19 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	SCLEROSIS COLLI VESICULA URINARIAE
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）の白人男性であり，アダリムマブ 40 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，経尿道的膀胱結石除去，経尿道的膀胱切除術（20[redacted] 年），良性前立腺肥大症であった。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，膀胱頚部硬化症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 458 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は，排尿困難があり，膀胱鏡検査にて膀胱頚部硬化症と診断された。投与 475 日目，被験者は入院した。膀胱頚部硬化症に対して経尿道的切除術が行われた。組織学的検査で悪性腫瘍の可能性は否定された。治療薬として，シプロフロキサシン，methenamine 及び descalon が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及びメロキシカムであった。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 476 日目，本事象は消失したと判断された。投与 480 日目，被験者は良好な状態で退院した。

治験責任医師及び治験依頼者は，膀胱頚部硬化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，既存の良性前立腺肥大症及び過去の経尿道的膀胱切除術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 15 mg QD to Adalimumab 40 mg EOW	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DEPRESSION: ANXIETY	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ARTHROPATHY	[redacted]20[redacted]
CARPEL TUNER SYNDROMA	[redacted]20[redacted]
CERVICOBRACHIALGY	[redacted]20[redacted]
CHRONIC CREPITANT SYNOVITIS OF HAND AND WRIST	[redacted]20[redacted]
FLATFOOT	[redacted]20[redacted]
GONARTHROSIS	[redacted]20[redacted]
HERNIA DISCI	20[redacted]
HERNIA UMBILICALIS	[redacted]20[redacted]
HYPERURICAEMIA	[redacted]20[redacted]
INTERVERTEBRAL DISC DISORDER	[redacted]20[redacted]
NEPROLITHIASIS	[redacted]20[redacted]
POLDYDISCOPATHIA CERVICALIS	[redacted]20[redacted]
POLYARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
SHOULDER BURSITIS	[redacted]20[redacted]
SPONDYLOSIS	[redacted]20[redacted]
TONSILLITIS	19[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: TONSILLECTOMY	19[redacted]
WHOLE BODY: ANKLE DISLOCATION (RIGHT SIDE)	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, 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 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 1	[redacted] / 184	184
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted] / 185	[redacted] / 336	152
ADALIMUMAB PERIOD 2 TREATMENT	SC	[redacted] / 337		

Other Medications - Medications 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	200 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
AMTAS PRP	1 TABLET	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
NEBIVOLOL	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ALLOPURINOL	100 MG	QD	-248	ONGOING
FOLIC ACID	3 MG	OTHER (TWICE A WEEK)	-248	ONGOING
MELOXICAM	15 MG	QD	-248	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	QD	-248	ONGOING
METHOTREXATE	17.5 MG	EVERY WEEK	-248	48
AMBROXOL	30 MG	BID	22	66
DOXYCYCLINE	100 MG	QD	30	39
CLONAZEPAM	MG		47	50
PANTOPRAZOLE			47	50
SALBUTAMOL	UG		47	50
SMECTA			47	50
THEOPHYLLINE	MG		47	50
TRAMADOL	MG		47	50
CIPROFLOXACIN	500 MG	BID	47	52

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

Event Description	GASTROENTERITIS
Preferred term	胃腸炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 47
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	50
Duration of AE	4 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	CAUSE OF 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，投与 185 日目にアダリムマブ 40 mg 群に移行した。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（以下「MTX」），副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中及び最近まで抗生物質を使用していた。被験者は胃腸炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 47 日目，被験者は下痢，脱力及び浮動性めまいを訴え，同日に入院した。被験者は先行して感冒（消失）を発現しており，治療薬としてアンブロキソール及びドキシサイクリンを投与していた。関連する臨床検査値を下表に示す。本事象の治療薬としてシプロフロキサシン，パントプラゾール，SMECTA 及びクロナゼパムが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及びメチルプレドニゾロンであった。治験薬の皮下投与は投与 43 日目に行われ，次回の投与は投与 66 日目であった。本事象のため治験薬の経口投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 48 日目），投与 56 日目に投与が再開された。投与 50 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「関連なし」と判断した。治験依頼者は，胃腸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
Day 1 (Baseline)	1.13	16.04
Day 47	1.22	10.1
Day 66	1.75	9.33

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]	Placebo 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
C IV HERNIA	[redacted]20[redacted]
C VI PROTRUSIO	[redacted]20[redacted]
CARPAL TUNNEL 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)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 182	182
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 183	[redacted]20[redacted] / 338	156
ABT-494 PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 339		

Other Medications - Medications 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	3 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	12.5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
ETORICOXIB	60 MG	QD	-190	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	OTHER (EVERY OTHER DAYS)	-78	ONGOING
MELOXICAM	15 MG	QD	-64	ONGOING
ACETYLCYSTEINE	UNKNOWN UNKNOWN	OTHER (UNKNOWN)	400	405
I.V. SOLUTIONS	UNKNOWN UNKNOWN	OTHER (UNKNOWN)	400	405
METAMIZOLE	UNKNOWN UNKNOWN	OTHER (UNKNOWN)	400	405

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

Event Description	GASTROENTERITIS
Preferred term	胃腸炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 400
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	405
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	CAUSE OF 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，4[redacted] 歳（登録時）の白人男性であり，プラセボ群にランダム化され，投与 183 日目にウパダシチニブ 15 mg 群に移行した。非飲酒者であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～），メロキシカム，etoricoxib 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，胃腸炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 400 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は，胃腸炎を発現し，嘔吐，下痢，浮動性めまい及び両手の筋痙攣の症状が認められたため，入院した。ヘモグロビンは 112 g/L（基準範囲：132～174 g/L），血清クレアチニンは 49.2 µmol/L（基準範囲：5～104 µmol/L）であり，カリウム，トランスアミナーゼ及び白血球数などの他の検査項目は正常であった。被験者の家族にも，嘔吐及び下痢の症状が認められた。治療薬として，algopyrin 及び輸液が投与された。併用関節リウマチ治療薬は，MTX，メロキシカム，etoricoxib 及びメチルプレドニゾロンであった。本事象のため治験薬の皮下投与は中断され（中断前の本事象発現前の最終投与日は投与 393 日目），次回の投与は投与 421 日目に行われた。また，本事象のため治験薬の経口投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 400 日目），投与 412 日目に投与が再開された。投与 405 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，胃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
死亡	X		X	X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Adalimumab 40 mg EOW	7[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
EYE DISEASE/DISORDER: GLAUCOMA	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ANGIOPATHIA HYPERTONIA	[redacted]20[redacted]
BAKER CYST	[redacted]20[redacted]
HYPACUSIS	[redacted]20[redacted]
POSTERIOR CAPSULAR OPACITY (MORE INTENSIVE OF THE RIGHT SIDE)	[redacted]20[redacted]
POSTMENOPAUSA	19[redacted]
RETINOPATHIA ATHERIOSCLEROSIS	[redacted]20[redacted]
VARICOSITAS	[redacted]20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: CATARACT SURGERY (LEFT EYE)	[redacted]20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: CATARACT SURGERY (RIGHT EYE)	[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)
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 339	339
ADALIMUMAB PERIOD 2 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 340	[redacted]20[redacted] / 422	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
AMLODIPINE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	3 MG	OTHER (ONCE A WEEK)	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
PANTOPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALCIUM	500 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	30000 IU	OTHER (TWICE A MONTH)	Y: 20[redacted]	ONGOING
RISEDRONIC ACID	35 MG	EVERY WEEK	-337	ONGOING
TOBRADEX	5 DROP	OTHER (FIVE TIMES)	28	ONGOING

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

Event Description	DEATH
Preferred term	死亡
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 364
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	364
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	DEATH
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，7[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，アダリムマブ 40 mg 群にランダム化された。BMI は 25.3（過体重と判断された）であった。閉経後であった。病歴は，関節リウマチ（19[redacted] 年～），高血圧，骨粗鬆症，高血圧性血管障害，ベーカー嚢胞，後嚢混濁，動脈硬化性網膜症，静脈瘤であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は死亡した。

Clinical Course of Event 1:

投与 364 日目，被験者は死亡したと報告された。家族と連絡を取れなかったため，実際の死亡日は不明であった。死因は不明と報告された。剖検は実施されなかった。その他の詳細情報は提供されなかった。治験薬の皮下投与の最終投与日は投与 422 日目で，経口投与の最終投与日は投与 421 日目であった。

治験責任医師及び治験依頼者は，死亡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，事象名が報告されていないことから，被験者の年齢及び既存の高血圧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
髄膜炎	X		X	X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo to ABT-494 15 mg QD	6[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: ANAEMIA	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ATHEROMATOTIS CAROTIDIS	[redacted]20[redacted]
COPD	[redacted]20[redacted]
DILATATIO AORTAE	[redacted]20[redacted]
FEMORO-POPLITEAL CRURAL DEEP VEIN THROMBOSIS	[redacted]20[redacted]
FRONTALIS CORTICALIS ATROPHIA	[redacted]20[redacted]
HEPATOMEGALIA	[redacted]20[redacted]
HYPERCHOLESTERINAEMY	[redacted]20[redacted]
IMPOTENCIA	[redacted]20[redacted]
ISCHAEMIC HEART DISEASE	20[redacted]
LUMBAGO	[redacted]20[redacted]
OBESITY	[redacted]20[redacted]
POLYARTHRITIS CHRONICA PROGRESSIVA CONFIRMED LATER AS RA	[redacted]20[redacted]
SPONDYLOSIS	[redacted]20[redacted]
VARICOSITY	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, P45Y 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)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted] / 1	[redacted] / 182	182
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 183	[redacted] / 336	154
ABT-494 PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 337	[redacted] / 420	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
DUOVENT	2 PUFF	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	3 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FERRO-FOLSAN	1 TABLET	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
TROPHICARD	1 TABLET	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
ASCORUTIN	1 TABLET	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
PANTOPRAZOLE	20 MG	QD	-318	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-295	519
ACENOCOUMAROL	1 MG	BID	-112	518
ETORICOXIB	90 MG	QD	-88	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	OTHER (EVERY OTHER DAY)	-88	519
CALCIUM	500 MG	BID	85	ONGOING
FLUCONAZOLE	UNKNOWN UNKNOWN	OTHER (UNKNOWN)	490	ONGOING
GANCICLOVIR	UNKNOWN UNKNOWN	OTHER (UNKNOWN)	490	ONGOING
INOSINE PRANOBEX	UNKNOWN UNKNOWN	QID	490	ONGOING
MOXIFLOXACIN	UNKNOWN UNKNOWN	OTHER (UNKNOWN)	490	ONGOING
OFLOXACIN	UNKNOWN UNKNOWN	OTHER (UNKNOWN)	490	ONGOING
PANTOPRAZOLE	40 MG	QD	506	ONGOING
ROSUVASTATIN	20 MG	QD	506	ONGOING
ALPRAZOLAM	UNKNOWN UNKNOWN	OTHER (UNKNOWN)	506	519
AMPICILLIN	UNKNOWN UNKNOWN	OTHER (UNKNOWN)	506	519
BROTIZOLAM	UNKNOWN UNKNOWN	OTHER (UNKNOWN)	506	519
CEFTRIAXONE	UNKNOWN UNKNOWN	OTHER (UNKNOWN)	506	519
DEXAMETHASONE	UNKNOWN UNKNOWN	OTHER (UNKNOWN)	506	519
ENOXAPARIN	UNKNOWN UNKNOWN	OTHER (UNKNOWN)	506	519

I.V. SOLUTIONS	UNKNOWN UNKNOWN	OTHER (UNKNOWN)	506	519
LACTULOSE	UNKNOWN UNKNOWN	OTHER (UNKNOWN)	506	519
METHYLPREDNISOLONE	UNKNOWN UNKNOWN	OTHER (UNKNOWN)	506	519
MODURETIC	UNKNOWN UNKNOWN	OTHER (UNKNOWN)	506	519
SODIUM CHLORIDE	UNKNOWN UNKNOWN	OTHER (UNKNOWN)	506	519
TIOTROPIUM	18 UG	QD	506	519
BISOPROLOL	5 MG	QD	506	543
FUROSEMIDE	UNKNOWN UNKNOWN	OTHER (UNKNOWN)	506	543
POTASSIUM	UNKNOWN UNKNOWN	OTHER (UNKNOWN)	506	543
THEOPHYLLINE	150 MG	BID	506	544

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

Event Description	PURULENS MENINGITIS
Preferred term	髄膜炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 506 (86 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	600 (180 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	95 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	ASPECIFIC INFECTION,
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）の白人男性であり，プラセボ群にランダム化され，投与 183 日目にウパダシチニブ 15 mg 群に移行した。元喫煙者（0.5 箱／日を 45 年間，20[redacted] 年に禁煙），非飲酒者であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），前頭皮質萎縮，大腿膝窩深部静脈血栓症，肝腫大，肥満及び貧血であった。メトトレキサート（以下「MTX」）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は髄膜炎を発現し，死亡した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 506 日目（最終投与後 1 日目），被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は髄膜炎を発現し，入院した。被験者は，非重篤な角膜の単純ヘルペス及び左目の虹彩毛様体炎を併発していた。入院の前日，被験者は頭痛，腹痛，脱力，悪心，虚脱状態及び特定不能な視覚障害があった。検査で，項部硬直が認められ神経系感染が疑われたため，腰椎穿刺を実施した。脳脊髄液検査で *Klebsiella oxytoca*，*Staphylococcus hominis* 及び表皮ブドウ球菌の感染が認められた。また，臨床検査で炎症マーカー上昇及び低ナトリウム血症が認められた。脳脊髄検査に基づき，化膿性髄膜炎と診断された。大球性貧血の病因として，胃腸悪性腫瘍が疑われた。組織学検査で，潰瘍性大腸炎の可能性が挙げられた。腹部コンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査で，特定されない潰瘍性大腸炎の疑いが認められた。また，大腸内視鏡検査で，特定されない大腸炎の疑いが認められた。髄膜炎は二次的であると判断され，病巣感染を確認するため，精密検査を行った。心臓検査後に実施された経胸壁心エコー検査で，心内膜炎は除外され，細菌繁殖は認められなかった。水分補給及びステロイド治療，並びにアンピシリン／セフトリアキソン投与による抗生物質治療により，化膿性髄膜炎は消失したと判断された。感染症の病因は特定されず，追加の診断検査を推奨したが，被験者が拒否した。

投与 527 日目，被験者は再入院した。入院 2 日前に虚脱状態を認め，自宅の浴槽内で転倒し右側創傷を負っていた。被験者は，濃い緑色の軟便の再発を報告した。C-反応性蛋白の増加が認められた。被験者は，クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎の可能性があるため，再入院した。被験者は，嘔吐，炎症マーカー上昇及び詳細不明の神経学的症状を繰り返し発現した。脊椎穿刺を緊急実施し，その所見から，再度，被験者は化膿性髄膜炎と診断された。治療として，水分補給及びステロイド治療，並びにアンピシリン／セフトリアキソン投与を受けた。また，抗生物質投与に関連する大腸炎の予防のため，バンコマイシンも投与された。臨床検査で，高度の低ナトリウム血症及び顕著な低カリウム血症を認めた。入院中，被験者の精神状態は急速に回復した。被験者の体温は平熱となり，経過観察として実施した脳脊髄液分析で改善を認めた。臨床検査の異常値は，基準範囲内への回復が見られた。抗生物質を投与したにも関わらず再度発熱したため，フルコナゾールが投与された。脳脊髄液分析及び血液培養で，バンコマイシン耐性 *Enterococcus faecium* が再発の原因であることが判明した。アンピシリンの投与を中止し，リネゾリドの投与を開始した。投与 528 日目（最終投与後 23 日目），被験者は腎機能障害を発現した。また，一過性の腸運動機能障害も発現した。この腸運動機能障害は stigmosan，cerucal 及びプロトンポンプ阻害薬で治療に成功した顕著な腹痛及び嘔吐に関連していた。胸部 CT 検査で，右胸膜肺炎が認められた。腹部 CT 検査で，無気肺及び結腸の拡張が認められたが，イレウスは認められなかった。胸部及び腹部 X 線検査で，右側に胸水を認めた。化膿性髄膜炎の再発は，滲出性腸症によって炎症した腸壁を介して転移した *Enterococcus faecium* が病因であると結論づけられた。投与 544 日目，被験者は退院し，メチルプレドニゾロンの投与を，56 mg/日から 4 mg/週に漸減した。

投与 560 日目，被験者はメレナを発現し，再入院した。臨床検査で，低ナトリウム血症，低カリウム血症，正球性貧血及び炎症パラメータの上昇を認めた。胃内視鏡検査でびらん性胃十

二指腸炎を認めた。CT 血管造影で，上腸間膜動脈血栓症は除外された。治療として，電解質補充療法及びヘパリン療法を実施し，プロトンポンプ阻害薬，抗生物質及び点滴を投与した。投与 572 日目，被験者は退院した。症状はなく，高値を示した臨床検査項目は認められなかった。

投与 576 日目，被験者は，全身脱力，悪心，複数回の胆汁嘔吐及び低血圧を発現し，入院した。翌日に実施した腹部超音波検査で，鼓腸を認めた。治療薬として，メトロニダゾール及び点滴を投与し，被験者の状態は一時的に改善した。その後，被験者の状態は徐々に悪化し，敗血症性ショックを発現した。治療として，血液 1 単位の輸血，並びに昇圧剤，アルブミン及び tazocin の投与を行った。再度，神経系感染が疑われたため，神経学的検査を要請した。脊椎穿刺で採取した髄液培養の結果は陰性であった。追加の血液培養及び便培養の結果も陰性であった。治療により，被験者は一時的な改善を示したが，突然の呼吸停止を発現し，投与 589 日目に集中治療室に移送された。集中治療室に入院中，被験者は意識消失しており，瞳孔不同症及び筋緊張低下が認められた。治療として，高用量の昇圧剤及び晶質性蘇生輸液の投与，並びに循環補助及び人工呼吸器の使用が直ちに開始された。被験者は依然として高度の低血圧を呈し，昇圧剤投与に関わらず心拍数は 35 拍/分であった。血液ガス及び臨床検査で，低カリウム血症及び軽度の貧血を認め，炎症マーカーは正常であった。腹部 CT 検査で膿瘍は認められなかった。治療の結果，被験者の状態は改善した。被験者のバイタルサインは安定し，痛みを伴う刺激によって時折自発的に目を開けた。被験者は低グレードの発熱を発現したが，胸部 X 線検査で肺炎は否定された。被験者の状態は継続して改善し，問いかけに対して目を開けることができるようになったが，握力は非常に弱かった。精密検査を要する低血糖及び低体温の傾向を認め，肝障害が示唆された。治療として，ブドウ糖の投与及び加温を頻繁に実施した。集中治療室に移送されて 3 日目，被験者は止血障害に至る胃腸出血を発現した。胃内視鏡検査で，びらん性胃十二指腸炎が原因であることが分かった。治療として，プロトンポンプ阻害薬，新鮮凍結血漿，濃厚赤血球及び konakion が投与され，症状は軽快した。集中治療室に移送されて 12 日目，被験者のグラスゴー・コーマ・スケールスコアは 1-1-1 であった。被験者は，昇圧剤による循環補助に対して中等度の依存があり，人工呼吸器を使用し，酸素療法，イミペネムの投与及び低用量のステロイド治療を受けた。被験者に発熱は認められなかったが断続的に低体温症があった。炎症マーカーの上昇は継続し，出血の症状は認められなかったが貧血及び血小板減少症は悪化がみられ，肝酵素値及び血清アンモニア値の増加が認められた。被験者の状態は，日中の循環不安定の悪化及び高用量の昇圧剤投与にも関わらず低血圧の悪化がみられ，次第に衰弱した。その後，被験者は徐脈を発現し，心停止に至った。被験者は鎮静なしの状態での意識消失であったため，無益な治療を避けるために蘇生術は実施しなかった。投与 600 日目（最終投与後 95 日目），被験者は死亡した。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，rocephin，アンピシリン，デキサメタゾン，ラクツロース，エノキサパリン，ブロチゾラム，moduretic，リネゾリド，バンコマイシン，フルコナゾール，メチルプレドニゾロン及び sulfasalazine であった。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX，etoricoxib 及びメチルプレドニゾロンであった。治験薬の最終投与日（皮下及び経口）は不明である。剖検の結果，主な死因は肺炎，敗血症及

び髄膜炎であったが，報告書には，脳の目視及び組織学的検査は過去の髄膜炎の徴候を示さなかったとも記載された。

治験責任医師は，髄膜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，髄膜炎は治験薬との因果関係「関係あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	C-Reactive Protein Reference Range: 0.2 - 5.0 mg/L	Red Blood Cells Reference Range: 4.5 - 5.9 10^12/L	White Blood Cells Reference Range: 4.0 - 9.0 10^9/L	Hemoglobin Reference Range: 132 - 174 g/L	Albumin Reference Range: 34 - 47 G/L	Alkaline Phosphatase Reference Range: 30 - 120 U/L	Creatinine Reference Range: 59 - 104 umol/L	Estimated Glomerualr Filtration Rate Reference Range: 90 - 150 mL/sec/1.73 m^2	D-Dimer Reference Range: 0 - 500 ng/mL
Day 506 ([redacted])	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported
Day 508 ([redacted])	137.7	2.77	12.9	116	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported
Day 510 ([redacted])	33.5	2.77	10.1	97	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported
Day 514 ([redacted])	Not Reported	3.74	12.7	133	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported
Day 528 ([redacted])	257.4 (RR: 0.2 - 5 G/L)	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported	61	Not Reported
Day 533 ([redacted])	60.5 (RR: 0.2 - 5 G/L)	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported
Day 560 ([redacted])	108.8	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported
Day 561 ([redacted])	178.36	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported
Day 563 ([redacted])	255.97	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported

Treatment Day	C-Reactive Protein Reference Range: 0.2 - 5.0 mg/L	Red Blood Cells Reference Range: 4.5 - 5.9 10^12/L	White Blood Cells Reference Range: 4.0 - 9.0 10^9/L	Hemoglobin Reference Range: 132 - 174 g/L	Albumin Reference Range: 34 - 47 G/L	Alkaline Phosphatase Reference Range: 30 - 120 U/L	Creatinine Reference Range: 59 - 104 umol/L	Estimated Glomerualr Filtration Rate Reference Range: 90 - 150 mL/sec/1.73 m^2	D-Dimer Reference Range: 0 - 500 ng/mL
Day 565 ([redacted])	203.66	Not Reported	Not Reported	82.7	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported
Day 570 ([redacted])	37.26	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported
Day 577 ([redacted])	101.16	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported	1005	Not Reported	Not Reported	Not Reported
Day 578 ([redacted])	118.63	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported
Day 579 ([redacted])	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported	662	Not Reported	Not Reported	Not Reported
Day 581 ([redacted])	83.44	Not Reported	Not Reported	Not Reported	15	Not Reported	130	Not Reported	1022
Day 585 ([redacted])	Not Reported	2.34	Not Reported	73.9	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported
Day 588 ([redacted])	Not Reported	2.93	Not Reported	93.3	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported
Day 589 ([redacted])	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported	1151	Not Reported	Not Reported	Not Reported

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Cerbrospinal Fluid Culture	Stool Culture
Day 506 ([redacted])	Klebsiella oxytoca, staphylococcus hominis, gram-negative, unidentified bacterium	Not Reported
Day 507 ([redacted])	Granulocyta 90%	Not Reported
Day 510 ([redacted])	Staphylococcus epidermidis	Not Reported
Day 527 ([redacted])	Gram positive bacterium, enterococcus faexium positive	Clostridium difficile GDH positive
Day 534 ([redacted])	Enterococcus faecium positive	Not Reported
Day 538 ([redacted])		Candida positive
Day 583 ([redacted])	Protein- 535.2 (RR: 0 - 1000 mg/L)	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
大腿骨頚部骨折	X			
帯状疱疹				X
ヘルペス後神経痛				X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo to ABT-494 15 mg QD	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
CARDIAC ARRHYTHMIA: ATRIAL FIBRILLATION	[redacted]20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DORSALGIA	[redacted]20[redacted]
POST MENOPAUSE	20[redacted]
TENDINITIS OF THE ACHILLES	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
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)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted] / 1	[redacted] / 181	181
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 182	[redacted] / 335	154
ABT-494 PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 336		

Other Medications - Medications 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	6 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
TOLPERISONE	150 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BISOPROLOL	2.5 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	2 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PANTOPRAZOLE	20 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
PROPAFENONE	150 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	206
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
NADROPARIN	0.6 ML	QD	206	246
ACETYLSALICYLIC ACID	100 MG	QD	247	ONGOING
ACICLOVIR	200 MG	OTHER (4X1)	297	310

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	RIGHT FEMUR NECK FRACTURE
Preferred term	大腿骨頚部骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 206
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	216
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	THE PATIENT FELL ON THE SREET.

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] / 297
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	319
Duration of AE	23 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 #3: EVENT OF INTEREST*

Event Description	POST-ZOSTER NEURALGIA
Preferred term	ヘルペス後神経痛
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 320
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	340
Duration of AE	21 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，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，プラセボ群にランダム化され，投与 182 日目にウパダシチニブ 15 mg 群に移行した。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（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）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，帯状疱疹，ヘルペス後神経痛及び大腿骨頚部骨折を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 206 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は道路で転倒し，右大腿骨頚部骨折を発現し，疼痛及び運動不能の症状が認められたため，入院した。投与 230 日目，人工股関節全置換術が行なわれた。治療薬として，nadroparin が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及びメチルプレドニゾロンであった。大腿骨頚部骨折のため治験薬の皮下投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 196 日目），投与 218 日目に投与が再開された。また，大腿骨頚部骨折のため治験薬の経口投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 206 日目），投与 218 日目に投与が再開された。投与 216 日目，大腿骨頚部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，大腿骨頚部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，道路で転倒したことにより人工股関節置換術が必要となった外傷性股関節損傷を挙げた。

Clinical Course of Events 2 and 3:

投与 297 日目，本被験者は左側 T11 領域の単一の皮膚分節に帯状疱疹を発現し，投与 320 日目，ヘルペス後神経痛を続発した。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。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及びメチルプレドニゾロンであった。治験薬の皮下投与は投与 294 日目に行われ，次回の投与は投与 336 日目に行われた。投与 297 日目，帯状疱疹及びヘルペス後神経痛のため治験薬の経口投与は中断され，投与 310 日目に投与が再開された。投与 319 日目，帯状疱疹は消失したと判断された。投与 340 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，帯状疱疹及び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 Data

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.80 - 3.00 GI/L	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 GI/L
Day 1 (Baseline)	1.39	2.38
Day 294	0.82	5.97
Day 336	2.81	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
変形性関節症		X		
縫合部離開	X			

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

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
HYPERCHOLESTERINAEMIA	[redacted]20[redacted]
ISCHAEMIC LAESION IN THE BRAIN	[redacted]20[redacted]
NEPHROPATHIA	[redacted]20[redacted]
OBESITY	19[redacted]
SPONDYLOSIS	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT KNEE 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)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99	[redacted]20[redacted] / 281	183

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
TOLPERISONE	150 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
MELOXICAM	15 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DYNAMAG	470 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
AMLOPRES L	10/5 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
CARVEDILOL	12.5 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
SIMVASTATIN	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PANTOPRAZOLE	20 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
ALLOPURINOL	100 MG	QD	188	ONGOING
FUROSEMIDE	40 MG	OTHER (EVRY OTHER DAY)	188	ONGOING
POTASSIUM	100 MG	OTHER (EVERY OTHER DAY)	188	ONGOING
RILMENIDINE	1 MG	QD	188	ONGOING

EVENT #1: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	RIGHT KNEE PROSTHESIS SURGERY (DUE TO OSTEOARTROSES)
Preferred term	変形性関節症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 289 (8 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	289 (8 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	1 DAY
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	YES
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	INTERNAL SUTURA RUPTURE
Preferred term	縫合部離開
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 294 (13 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	325 (44 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	32 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	AFTER KNEE PROSTHESIS SURGERY, THE INTERNAL SUTURE WAS RE-OPERATED BECAUSE OF THE BREAKAGE OF THE INTERNAL SUTURE. HE HAS SINCE BEEN IN THE PATIENT'S REHABILITATION CLINI TO AVOID 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，プラセボ群にランダム化され，投与 99 日目にウパダシチニブ 15 mg 群に移行した。BMI は 41.0（肥満と判断された）であった。関連する病歴は，変形性関節症，関節リウマチ（20[redacted] 年～），脊椎症及び肥満であった。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，変形性関節症の増悪及び縫合部離開を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2 :

投与 289 日目（最終投与後 8 日目），被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は，右膝の変形性関節症を発現し，5 日後に人工膝関節全置換術が行われた。治療薬は報告されなかった。投与 294 日目（最終投与後 13 日目），右膝術部の内部に縫合部離開が発現し，創傷破裂部に発熱，疼痛及び膿汁の症状が認められた。そのため，投与 294 日目に再手術を行い成功した。治療薬として，MTX，メロキシカム及び tolperisone が投与された。変形性関節症の増悪のため治験薬の経口投与及び皮下投与は中止された（経口投与の最終投与日は投与 281 日目，皮下投与の最終投与日

は投与 287 日目）。投与 289 日目（最終投与後 8 日目），右膝の変形性関節症は消失したと判断された。投与 325 日目（最終投与後 44 日目），内部の縫合部離開は消失したと判断された。

治験責任医師は，変形性関節症の増悪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，縫合部離開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，術後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，その他のリスク因子として，病的肥満を挙げた。

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
丹毒	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
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
AORTASCLEROSIS	[redacted]20[redacted]
ARRYTHMIA	20[redacted]
CARDIOMEGALYA	[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 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 336	336
ABT-494 PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 337		

Other Medications - Medications 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
NEBIVOLOL	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	6 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	6 MG	QD	-85	ONGOING
PANTOPRAZOLE	40 MG	BID	-85	ONGOING
MOXIFLOXACIN	400 MG	QD	401	406
SPEKTRAMOX	875/125 MG	BID	401	408
CLINDAMYCIN	300 MG	QID	409	416
ENOXAPARIN	0.4 ML	QD	409	419
FURAZOLIDONE	250 MG	QD	409	419

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

Event Description	WORSERING ERYSIPELAS
Preferred term	丹毒
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 409
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	414
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	THE PATIENT HAD A ERYSIPELAS ON THE RIGHT LOWER LEG. EVEN AFTER DOUBLE ANTIBIOTICS, THE CONDITION DID NOT IMPROVE. FOR THROMBOSIS SUSPECION WAS TAKEN TO HOSPITAL. IT WAS NOT 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，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～）であった。メトトレキサート（以下「MTX」）

（20[redacted] 年～），副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）及び抗生物質を使用中であった。被験者は，丹毒の増悪を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 409 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は，丹毒の増悪が発現し，右脚に紅斑及び腫脹が認められ，入院した。被験者は，先行して非重篤な丹毒（消失）を発現しており，治療薬として spektramox 及びモキシフロキサシンを投与していた。関連する臨床検査値を下表に示す。血管検査では深部静脈血栓症は認められなかった。治療薬として，クリンダマイシン及び furazolidone が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及びメチルプレドニゾロンであった。投与 393 日目，本事象のため治験薬の皮下投与は中断され，投与 421 日目に投与が再開された。また，投与 402 日目，本事象のため治験薬の経口投与は中断され，投与 419 日目に投与が再開された。投与 414 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，丹毒の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「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^9/L	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^9/L
Day 1 (Baseline)	0.97	8.53
Day 337	0.89	3.57
Day 421	1.08	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
子宮内膜増殖症	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
DEPRESSION: TREATED AND CONTROLLED.	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: TREATED AND CONTROLLED.NON STEROID GASTROPATHY.	20[redacted]
PNEUMONIA: PLEUROPLAUMONIA RECOVERED IN TWO WEEKS WITH ANTIBIOTIC THERAPY.	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
MUSCULOSKELETAL: BOTH MCP II-V ENDOPHROTESIS	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: BOTH MTP II-V OSTEOTOMIA	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RHEUMATOID NODL EXSTIRPATIO	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P38Y 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 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 338	338
ABT-494 PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 339		

Other Medications - Medications 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	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
PANTOPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
VENLAFAXINE	50 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
ALPRAZOLAM	0.5 MG	TID	Y: 20[redacted]	795
NAPROXEN	275 MG	BID	-241	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	QD	-120	840

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	HYPERPLASIA GLANDULARIS ENDOMETRII
Preferred term	子宮内膜増殖症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 72
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	73
Duration of AE	2 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	MENOPAUSA
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。メトトレキサート（以下「MTX」）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は子宮内膜増殖症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 72 日目，被験者は子宮内膜増殖症を発現し，同日に入院した。経血量異常過多に対する治療として掻爬術が行われた。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及びメチルプレドニ

ゾロンであった。治験薬の皮下投与は投与 71 日目に行われ，次回の投与は投与 85 日目であった。本事象のため治験薬の経口投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 73 日目），掻爬術を行った後，同日に投与が再開された。投与 73 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，子宮内膜増殖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，子宮内膜増殖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，特発性不正子宮出血を挙げた。

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
肺腫瘤	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
OSTEOPOROSIS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
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 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 294	294

Other Medications - Medications 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	-82	ONGOING
METHOTREXATE	10 MG	EVERY WEEK	-82	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	QD	-82	ONGOING
NAPROXEN	275 MG	QD	-82	ONGOING
CALCIUM	200 MG	BID	57	ONGOING
COLECALCIFEROL	1000 IU	QD	57	ONGOING

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

Event Description	LUNG NODULE ON LEFT SIDE OF THE LUNG
Preferred term	肺腫瘤
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 282
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	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）の白人女性であり，第 1 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 23.5（標準体重と判断された），喫煙者（1 箱／1 日を 44 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（19[redacted] 年～）及び骨粗相症であった。肺癌の家族歴はなかった。メトトレキサート（以下「MTX」）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，肺腫瘤を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 282 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は，左肺に肺小結節を発現した。投与 253 日目，36 週時の来院日に測定した赤血球沈降速度は 72 mm/h（基準範囲は提供されなかった）と高値

であった。また，投与 260 日目に，赤血球沈降速度を再検査したところ，79 mm/h（基準範囲は提供されなかった）であった。36 週時の来院後，被験者は頭痛，疲労及び発熱を発現した。胸部 X 線検査で 10 mm の小結節が認められ，精密検査が必要と判断された。投与 272 日目，赤血球沈降速度の高値，頭痛，疲労及び発熱は消失した。投与 282 日目，胸部コンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査で，左肺に 10 mm の小結節が確認された。投与 307 日目，被験者は詳細な診断検査を行うため入院した。細胞診及び微生物学的検査による気管支鏡検査の結果は，陰性であった。肺組織の採取が予定どおりに行えず，肺小結節の生検は実施できなかった。投与 315 日目，被験者は退院した。投与 350 日目，CT 検査の追跡結果では，肺小結節の成長は認められなかった。投与 372 日目，陽電子放出断層撮影検査では，炎症過程か悪性腫瘍かについて明確な鑑別はできず，肺小結節が悪性であるか確認できなかった。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及びメチルプレドニゾロンであった。本事象のため治験薬の皮下投与及び経口投与は中止された（皮下投与の最終投与日は投与 218 日目，経口投与の最終投与日は投与 294 日目）。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，肺腫瘤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，その他の病因として，本事象の診断時の治験薬の投与期間は約 10 ヵ月であり，時間的な関連性は考えにくいことを挙げた。また，被験者の喫煙歴（44 年間）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
全身健康状態異常	X			
乳房形成	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 mg QD	2[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: ANAEMIA	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
GENITOURINARY: ABORTION DUE TO RA	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: CAESAREAN SECTION	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: CAESAREAN SECTION	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: CAESAREAN SECTION	[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 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 338	338
ABT-494 PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 339		

Other Medications - Medications 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	6 MG	EVERY WEEK	-299	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-299	ONGOING
NIMESULIDE	100 MG	BID	-299	ONGOING
DICLOFENAC	50 MG	TID	612	612
AMOXICILLIN	875 MG	BID	612	618
CLAVULANIC ACID	125 MG	BID	612	618
NADROPARIN	2850 IU	QD	612	621

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	AESTHETIC DISORDER
Preferred term	全身健康状態異常
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 612
Age at AE Onset	2[redacted]
AE Stopped Rx Day	613
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	PATIENTS WANTED TO AESTHETIC SURGERY
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	BREAST PLASTIC SURGERY
Preferred term	乳房形成
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 612
Age at AE Onset	2[redacted]
AE Stopped Rx Day	613
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	PATIENTS WANTED TO AESTHETIC 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，2[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（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は乳房形成及び全身健康状態異常を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 612 日目，被験者（発現時の年齢 2[redacted] 歳）は，両側乳房形成及び腹壁形成を発現した。これらの形成手術は被験者の要望により実施された。治療薬として，ジクロフェナク，アモキシシリン，clavulanic acid 及び nadroparin が投与された。併用関節リウマチ治療薬は，MTX であった。乳房形成及び全身健康状態異常のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 613 日目，乳房形成及び全身健康状態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，乳房形成及び全身健康状態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，被験者の希望で実施した形成手術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
喘息	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 mg QD to Adalimumab 40 mg EOW	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ASTHMA: BRONCHIAL ASTHMA	20[redacted]
COGNITIVE OR PSYCHIATRIC DISORDER: FIBROMYALGIA SYNDROME	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ANGIOEDEMA URTICARIA SYNDROME	20[redacted]
FRONTAL MENINGIOME	20[redacted]
FUNCTIONAL DYSPHONIA	20[redacted]
LYME DISEASE	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: SURGERY OF ANGIOMA CEREBELLAR UVULA	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 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 1	[redacted] / 182	182
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted] / 183	[redacted] / 336	154
ADALIMUMAB PERIOD 2 TREATMENT	SC	[redacted] / 337		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ESOMEPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVOTHYROXINE	75 UG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
TELMISARTAN	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	410
DULOXETINE	60 MG	QD	-309	ONGOING
CLONAZEPAM	8 GTT	OTHER (WHEN NEEDED)	-126	ONGOING
ETORICOXIB	90 MG	OTHER (WHEN NEEDED)	-126	336
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	-120	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-120	446
ACICLOVIR	10 MG	BID	52	56

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	BRONCHIAL ASTHMA
Preferred term	喘息
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 71
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	78
Duration of AE	8 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，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，投与 183 日目にアダリムマブ 40 mg 群に移行した。非喫煙者であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），気管支喘息及び高血圧であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は喘息を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 71 日目，被験者は感染性気管支喘息の炎症を発現し，呼吸困難，喘鳴を伴う胸部絞扼感のため入院した。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。治療薬として breo ellipta が投与された。併用薬は MTX であった。投与 78 日目，被験者は退院し，喘息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，喘息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 - 4.58 GI/L	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 GI/L
Day 1 (Baseline)	2.11	6.41
Day 29	1.78	5.27
Day 57	1.71	6.66
Day 85	1.39	6.48

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]	Placebo to ABT-494 15 mg QD	4[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
CHOLELITHIASIS: CHOLECYSTECTOMY	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
TUBERCULOSIS: LATENT TB	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
GASTROINTESTINAL: APPENDECTOMY	19[redacted]
GENITOURINARY: CESAREAN SECTION	20[redacted]
GENITOURINARY: TUBAL LIGATION	20[redacted]
GENITOURINARY: UTERINE CYST REMOVAL	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 INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted] / 1	[redacted] / 127	127
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 128	[redacted] / 337	210
ABT-494 PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 338		

Other Medications - Medications 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
FOLIC ACID	1 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-114	ONGOING
ACECLOFENAC	100 MG	PRN	-35	ONGOING
LISINOPRIL	10 MG	QD	-35	ONGOING

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

Event Description	HERPES ZOSTER
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 320
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	332
Duration of AE	13 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，4[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，プラセボ群にランダム化され，投与 128 日目にウパダシチニブ 15 mg 群に移行した。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。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（以下「MTX」）（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 320 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を発現した。その他の器官では認められなかった。投与 322 日目，被験者はそう痒，疼痛及び発疹の症状が認められ，入院した。被験者は膿皮症も診断された。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，輸液（静脈内），ケトプロフェン，chloropyramine 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，MTX 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 332 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 × 10^9/L	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^9/L
Day 1 (Baseline)	1.8	5.2
Day 295	2.41	3.49
Day 337	2.03	6.41

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
丹毒	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 mg QD to Adalimumab 40 mg EOW	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ASTHMA	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
GENITOURINARY: HYSTERECTOMY	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: VARICOSE VEINS OF THE LEFT LEG SURGICAL PROCEDURE	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: VARICOSE VEINS OF THE RIGHT LEG SURGICAL PROCEDURE	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 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 182	182
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 183	[redacted]20[redacted] / 336	154
ADALIMUMAB PERIOD 2 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 337	[redacted]20[redacted] / 383	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
FOLIC ACID	5,0 MG	EVERY WEEK	-287	ONGOING
METHOTREXATE	15.0 MG	EVERY WEEK	-287	ONGOING
AUGMENTIN			383	412
BENZYLPENICILLIN			383	412
CLEMASTINE			383	412
DEXAMETHASONE			383	412
OMEPRAZOLE			383	412
TRAMADOL			383	412

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

Event Description	ERYTHEMATOUS ERYSIPELES INFECTION.
Preferred term	丹毒
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 392 (9 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，投与 183 日目にアダリムマブ 40 mg 群に移行した。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（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は丹毒を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 396 日目（最終投与後 9 日目），被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は右脚に紅斑性の丹毒感染を発現した。被験者は自分で治療していたが，腫脹が足に広がり始め，悪心を発現し，失神した。投与 40 日目，被験者は右脚の浮腫，疼痛及び発赤により入院した。治療薬として，ベンジルペニシリン，デキサメタゾン，トラマドール，phenoxymethypenicillin，スピラマイシン，クレマスチン，co-dafalgan 及びオーグメンチン配合錠が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX であった。本事象のため治験薬の皮下投与及び経口投与は中止された（皮下投与の最終投与日は投与 383 日目，経口投与の最終投与日は投与 392 日目）。投与 409 日目，被験者は退院し，自宅で抗生物質による治療を継続するよう指導された。投与 419 日目，被験者は右足背部を切開し，排膿した。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，丹毒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
異型肺炎	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo to ABT-494 15 mg QD	2[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ASTHMA: REMISSION	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	[redacted]20[redacted]
HYPOTHYROIDISM: CHRONIC AUTOIMMUNE THYROIDITIS	20[redacted]
LIVER DISEASE (EXCLUDING HEPATITIS): HEPATIC STEATOSIS	[redacted]20[redacted]
OBESITY: BMI - 45.6 KG/M2	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHRONIC HYPERTROPHIC RHINOPHARYNGITIS, REMISSION	[redacted]20[redacted]
D VITAMIN DEFICIENCY	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: CAESAREAN SECTION	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 INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted] / 1	[redacted] / 98	98
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 99	[redacted] / 336	238
ABT-494 PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 337	[redacted] / 490	154

Other Medications - Medications 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	200 MCG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	PRN	Y: 20[redacted]	447
COLECALCIFEROL	10 GTT	QD	-230	ONGOING
INTRAUTERINE CONTRACEPTIVE DEVICE	N/A N/A	OTHER (N/A)	-160	ONGOING
ACECLOFENAC	100 MG	PRN	-51	ONGOING
LEVOTHYROXINE	150 MICROGRAM	QD	74	ONGOING
CEFUROXIME	500 MG	BID	407	416
BRONCHOCIN	10.0 ML	TID	423	425
CIPROFLOXACIN	500 MG	BID	423	432
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	435	435
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	436	436
BUDESONIDE W/FORMOTEROL FUMARATE	1 DOSE	BID	438	ONGOING

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

Event Description	BILATERAL ATYPICAL PNEUMONIA
Preferred term	異型肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 438
Age at AE Onset	2[redacted]
AE Stopped Rx Day	473
Duration of AE	36 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，2[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，プラセボ群にランダム化され，投与 99 日目にウパダシチニブ 15 mg 群に移行した。BMI は 45.6（肥満），非喫煙者であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），喘息，慢性肥厚性鼻咽頭炎及び慢性自己免疫性甲状腺炎であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）を使用中であり，副腎皮質ステロイドの曝露歴があった。被験者は異型肺炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 438 日目，被験者（発現時の年齢 2[redacted] 歳）は両側の異型肺炎を発現し，投与 448 日目に入院した。被験者は，投与 392 日目から微熱／発熱及び湿性咳嗽の症状を発現した。投与 392 日目より急性気管支炎に対してセフロキシムを投与したが，臨床的に顕著な改善は認められなかった。投与 401 日目，胸部 X 線検査で肺炎の徴候は認められなかったが，聴診にて両肺にほぼ乾性の断続性ラ音が認められた。投与 408 日目，胸部コンピュータ断層撮影検査で肺上部のわずかな線維性変化及び不規則なすりガラス陰影を伴う間質性肺疾患が認められた。投与 438 日目，呼吸器科医に相談した結果，肺疾患の病因を明らかにするため入院を勧められた。気管支鏡検査では上気道又は気管支に炎症は認められなかった。経気管支肺生検では，気管支及び気道上皮にリンパ球及びマクロファージの炎症性浸潤が認められ，同様に間質にもリンパ球及びマクロファージの顕著な炎症性浸潤（多くの肺胞内で中等量のマクロファージ及びリンパ球，並びに少量の好中球）が認められた。気管支吸引による培養検査では肺炎球菌が陽性であった。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，ブデソニド／ホルモテロール，duovent 及び doxycyline が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及びプレドニゾロンであった。本事象のため治験薬の皮下投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 407 日目），投与 435 日目に投与が再開された。また，本事象のため治験薬の経口投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 448 日目），投与 450 日目に投与が再開された。投与 458 日目，被験者は退院した。投与 473 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，異型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	White Blood Cell Count	Erythrocyte Sedimentation Rate Reference Range: 2 - 20 mm/h	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.91 - 4.28 GI/L	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 GI/L
Day 1 (Baseline)	5.46 Reference Range: 3.80 - 10.70 GI/L	25	1.86	3.17
Day 421	8.08 Reference Range: 3.80 - 10.70 GI/L	59	2.96	4.57
Day 450	8.04 Reference Range: 4.00 - 9.00 10^9/L	36	Not Provided	Not Provided
Day 491	6.72 Reference Range: 3.80 - 10.70 GI/L	Not Provided	2.12	3.98

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
潜伏結核	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Adalimumab 40 mg EOW to ABT-494 15 mg QD	7[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
CONGESTIVE HEART FAILURE: NYHA I	20[redacted]
CORONARY ARTERY DISEASE: ISCHEMIC CORONARY ARTERY DISEASE	20[redacted]
DIABETES MELLITUS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	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)
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99	[redacted]20[redacted] / 245	147

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
METFORMIN	1000 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	17.5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
DICLOFENAC	50 MG	QD	106	ONGOING

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

Event Description	LATENT TB CONSEQUENCES
Preferred term	潜伏結核
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 201
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	204
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	ACCIDENTALY FINDING DURING HOSPITALISATION. HOSPITALISATION WAS MADE DUE UNDIFFERENTIATED AUSCULATIVE FINDINGS IN THE LUNG BY GP.
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，アダリムマブ 40 mg 群にランダム化され，投与 99 日目にウパダシチニブ 15 mg 群に移行した。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（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は潜伏結核を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 201 日目，被験者はかかりつけ医が確認した肺の未分化な聴診所見及び偶発的所見（左肺の結核により生じた変化）により入院した。結核菌検査は陰性で，被験者は試験に組み入れられた（スクリーニング時のクォンティフェロン検査は陰性，胸部 X 線検査は正常）。被験者

は，朝に軽度の痰を伴う咳嗽の症状があり，夜に気象変化による呼吸困難，疲労及び発汗が認められた。投与 109～127 日目に発熱が認められた。被験者に結核の病歴はなかったが，若い頃に結核に感染した兄の妻と接触したことがあり，過去にソビエト連邦に住んでいた。入院日の胸部 X 線検査で，肺線維症及び慢性気管支炎が認められた。また，胸部コンピュータ断層撮影検査では，慢性気管支炎の徴候及び左肺の幾つかの分節及び 2 つの肺根のリンパ節に結核の変化が認められた。結核について追加で検査した結果，投与 202 日目及び投与 205 日目のクォンティフェロン結核菌ゴールド検査は陰性，投与 203 日目の喀痰培養は正常，投与 206 日目の気管支鏡検査は正常であり，上気道及び気管支の炎症は認められなかった。全体的に，活動性結核の徴候は認められなかった。治療薬として，投与 205 日目からイソニアジドが開始された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX であった。本事象のため治験薬の皮下投与及び経口投与は中止された（皮下投与の最終投与日は投与 239 日目，経口投与の最終投与日は投与 245 日目）。投与 204 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，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 Drug	Death	Event of Interest
肺塞栓症	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Adalimumab 40 mg EOW	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
EYE DISEASE/DISORDER: HYPERTONIC ANGIOPATHY	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
HYPERTENSION: CARDIOPATHIC HYPERTENSION	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: OSTEOARTHRITIS OF BOTH KNEE	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHRONIC GASTRITIS	20[redacted]
CHRONIC OESOPHAGITIS	20[redacted]
NODAL THYROID GLAND	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)
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 104	104

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOSINOPRIL	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	107
FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	111
MELOXICAM	15 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	-252	111
OMEPRAZOLE	20 MG	BID	46	86
RANITIDINE	150 MG	QD	46	86

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

Event Description	EMBOLIA PULMONAL ARTERY
Preferred term	肺塞栓症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 85
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	122 (18 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	38 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，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにアダリムマブ 40 mg 群にランダム化された。BMI は 32.0（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～），両眼の血管障害を伴う高血圧症（20[redacted] 年～），心臓障害を伴う高血圧症（20[redacted] 年～），慢性胃炎及び慢性食道炎であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は肺塞栓症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 85 日目，被験者は肺塞栓症を発現し，呼吸困難を訴えた。また，高血圧増悪を併発した。被験者には，過去数ヵ月にわたり視力低下が認められた。胸部 X 線検査及び心電図検査に重要な所見は認められなかった。投与 111 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右肺及び左肺上葉に影響を及ぼす両側性肺塞栓症が認められた。下肢超音波検査では深部静脈血栓症の兆候は認められなかったが，右下肢の小伏在静脈及び表在末梢静脈に血栓（表在末梢静脈は複数の小さな血栓）が認められた。眼科医の診察を受け，両眼の高血圧性血管障害と診断された。D ダイマー検査は行われなかった。治療薬としてワルファリン及び nadroparin が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及びメチルプレドニゾロンであった。本事象のため治験薬の皮下投与及び経口投与は中止された（皮下投与及び経口投与の最終投与日はいずれも投与 104 日目）。投与 122 日目（最終投与後 18 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，肺塞栓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
高血糖	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 mg QD	4[redacted]	MALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: IRON DEFICIENCY ANEMIA	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHRONIC KIDNEY DISEASE	[redacted]20[redacted]
DIABETIC MELLITUS	20[redacted]
DYSLIPIDAEMIA	20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: LEFT EAR INCISION & DRAINAGE OF ABSCESS	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (BEFORE, P12Y 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 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 334	334
ABT-494 PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 335		

Other Medications - Medications 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 (EVERYDAY EXCEPT SATURDAY)	-325	ONGOING
TRAMADOL	50 MG	OTHER (WHEN NEEDED)	-325	ONGOING
CELECOXIB	200 MG	PRN	35	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	253	ONGOING
GLICLAZIDE	80 MG	BID	265	ONGOING
METFORMIN	1 G	BID	298	ONGOING
SIMVASTATIN	20 MG	OTHER (ON)	298	ONGOING
KETOPROFEN	1 APPLICATION	PRN	421	ONGOING
INSULIN HUMAN	10 UNITS	OTHER (STAT)	496	496

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	SYMPTOMATIC HYPERGLYCAEMIA
Preferred term	高血糖
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 499
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	502
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	NON COMPLIANCE WITH ORAL DIABETIC MEDICATION
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 15 mg 群にランダム化された。BMI は 34.1（肥満と判断された），元喫煙者（1 箱／日を 12 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～），インスリン非依存性 2 型糖尿病（20[redacted]