年～），脂質異常症及び慢性腎臓病であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は高血糖を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 499 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は症候性高血糖を発現し，投与 501 日目に嗜眠感，多尿，過度の口渇，霧視及び呼吸困難の症状により入院した。被験者による糖尿病の治療薬に関する訴えはなかった。HbA1c は 13.8%（基準範囲：0.0%～6.5%）であった。入院時の尿中のブドウ糖及びケトンは陽性であった。血糖値は報告されなかった。治療薬として，インスリンが投与された。関連する併用薬は，グリクラジド及びメトホルミンであった。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX であった。投与 491 日目，治験薬の皮下投与は中断され，投与 502 日目に投与が再開された。また，投与 500 日目，本事象のため治験薬の経口投与は中断され，投与 502 日目に投与が再開された。投与 502 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，高血糖は治験薬との因果関係「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
関節炎	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo to ABT-494 15 mg QD	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	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 183	183
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 184	[redacted]20[redacted] / 336	153
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
CALCITRIOL	0.25 MCG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	10 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	182
KETOPROFEN	1 APPLICATION	PRN	-51	ONGOING
PREDNISOLONE	10 MG	QD	-51	210
TRAMADOL	50 MG	PRN	-23	ONGOING
CALCIUM CARBONATE	500 MG	QD	-23	588

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。投与 183 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 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] / 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
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
INSULIN GLARGINE	35 IU	QD	32	ONGOING
PREGABALIN	150 MG	QD	32	ONGOING
CIPROFLOXACIN	500 MG	BID	32	47

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

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
血中クレアチンホスホキナーゼ増加				X
突然死	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
HYPERTENSION	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
RIGHT WRIST FRACTURE	20[redacted]
GASTROINTESTINAL: CHOLECYSTECTOMY	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT INGUINALE HERNIOPLASTY	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (BEFORE, P56Y 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 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 328	328
ABT-494 PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 329	[redacted]20[redacted] / 413	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
HYDROCHLOROTHIAZIDE	25 MG	QD	Y: 20[redacted]	414
ACEMETACIN	90 MG	QD	Y: 20[redacted]	414
CALCITRIOL	0.5 UG	QD	Y: 20[redacted]	414
FOLIC ACID	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	414
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	414
PREGABALIN	150 MG	QD	Y: 20[redacted]	414
METHOTREXATE	10 MG	EVERY WEEK	-227	414

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	ELEVATION 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] / 99
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	111
Duration of AE	13 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	CK ELEVATION
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] / 183
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	321
Duration of AE	139 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, DEATH, EVENT OF INTEREST*

Event Description	SUDDEN DEATH DUE TO UNKNOWN CAUSES
Preferred term	突然死
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 414 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	414 (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	UNKNOWN CAUSE OF EVENT
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）の白人男性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。元喫煙者（0.2 箱／日を 56 年間，20[redacted] 年に禁煙）であった。BMI は 25（過体重と判定）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」）（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（2 回）を発現し，突然死した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

本被験者は，基準値上限（以下「ULN」）の 4 倍を超える無症候性の血中クレアチンホスホキナーゼ増加を 2 回発現した。血中クレアチンホスホキナーゼは，投与 99 日目が 1263 U/L，投与 183 日目が 1596 U/L であった。投与 111 日目，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（1 回目）は消失したと判断された。投与 321 日目，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（2 回目）は消失したと判断された。また，被験者は，ULN の 4 倍を下回る血中クレアチンホスホキナーゼ増加も 2 回発現した。投与 15 日目，血中クレアチンホスホキナーゼは 621 U/L で，投与 98 日目に消失した。投与 126 日目，血中クレアチンホスホキナーゼは 978 U/L で，投与 182 日目に消失した。

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 であった。血中クレアチンホスホキナーゼ増加（1 回目及び 2 回目）のため治験薬の投与が中断されることはなかった。

治験責任医師は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（1 回目及び 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 Event 3:

投与 414 日目（最終投与後 1 日目），被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は突然死（死因不明）した。被験者の娘の報告によると，突然死の前日，被験者は安定した様子で症状及び徴候は認められなかったが，死亡の直前に突然高度の腹痛を訴えた。被験者宅に救急車が到着した際に死亡が確認された。関連する併用薬は，MTX，ヒドロクロロチアジド，プレガバリン，葉酸，オメプラゾール，カルシトリオール及びアセメタシンであった。治験薬の皮下投与の最終投与日は投与 323 日目で，経口投与の最終投与日は投与 413 日目であった。死亡診断書及び剖検報告書の提供を要請したが，いずれも入手できなかった。本叙述に記載した以外の情報は得られていない。

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，他の死因として，被験者の年齢（高齢），高血圧の既往及び喫煙歴（0.2 箱／日を 56 年間）を挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	**Creatine Kinase** **Reference Range: 39 - 308 U/L**
Day 1 (Baseline)	192
Day 15	621
Day 99	1263
Day 111	593
Day 126	978
Day 183	1596
Day 218	1436
Day 295	1013
Day 329	306

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加				X
肺炎	X	X		X

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

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
INSTRUMENTATION IN LEFT SHOULDER	[redacted]20[redacted]
SINUS BRADICARDIA	20[redacted]
GASTROINTESTINAL: APPENDECTOMY	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: HERNIOPLASTY INGUINALE	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: HERNIOPLASTY INGUINALE	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P37Y 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] / 99	99
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 100	[redacted]20[redacted] / 243	144

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 NG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	10 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
ETORICOXIB	90 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	ELEVATION 3 TIMES ALT
Preferred term	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 183
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	211
Duration of AE	29 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

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

Event Description	BASAL PNEUMONIA
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 243
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	258 (15 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	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	

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，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。喫煙者（0.2 箱／日を 37 年間）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。被験者はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び肺炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 183 日目，被験者はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加を発現した。ビリルビンは基準範囲内であった。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 prednisone であった。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 211 日目，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は消失したと判断された。

治験責任医師は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Clinical Course of Event 2:

投与 243 日目，被験者は基底肺炎を発現し，入院した。関連する臨床検査値を下表に示す。被験者は臨床的に肺炎と診断された。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。肺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 211 日目，経口投与の最終投与日は投与 243 日目）。投与 258 日目（最終投与後 15 日目），被験者は退院し，肺炎は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，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	Alanine Aminotransferase Reference Range: 6 - 34 U/L
Day 1 (Baseline)	39
Day 183	116
Day 211	94

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
Baseline (Day 1)	2.74	4.86
Day 211	2.31	2.54

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
急性胆嚢炎	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
OBESITY	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
GENITOURINARY: BILATERAL TUBAL OCCLUSION	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: CESAREAN	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT KNEE INSTRUMENTATION	[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] / 349	349
ADALIMUMAB PERIOD 2 TREATMENT	SC	[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
FOLIC ACID	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DEFLAZACORT	9 MG	QD	-172	ONGOING
METHOTREXATE	17.5 MG	EVERY WEEK	-172	ONGOING
OMEPRAZOLE	40 MG	QD	-172	ONGOING
PARACETAMOL	1 G	PRN	-172	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ACUTE CHOLECYSTITIS
Preferred term	急性胆嚢炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 331
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	338
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	ESTABLISHING A SPECIAL CAUSE IS NOT POSSIBLE, IT IS AN INDEPENDENT CONDITION THE SAE IS SECONDARY TO GALLSTONES
Discontinued Study Drug 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，アダリムマブ 40 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。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），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。被験者は急性胆嚢炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 331 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は急性胆嚢炎を発現し，右側腹部痛及び中腹部痛（いずれも入院前日に発現）により入院となった。悪心及び嘔吐は認められなかった。被験者の状態の改善後に外科的管理を行い，手術は不要となった。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 であった。治験薬の皮下投与は投与 323～350 日目に中断され，経口投与は投与 331～339 日目に中断された。投与 338 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，急性胆嚢炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，被験者の年齢，性別及び肥満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)	1.57	3.23
Day 301	2.65	4.80
Day 350	1.95	4.36

Subject [redacted] ([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 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
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	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99	[redacted]20[redacted] / 336	238
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
DICLOFENAC	100.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DROSPIRENONE W/ETHINYLESTRADIOL	1 TAB	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5.0 MG	QD	-180	ONGOING
PREGABALIN	75.0 MG	QD	-180	ONGOING
METHOTREXATE	17.5 MG	EVERY WEEK	-180	187
AZITHROMYCIN	500.0 MG	QD	15	22
NARINE	1 TABLET	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	228
Duration of AE	201 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。投与 197 日目，被験者は入院し，翌日，人工股関節全置換術を行い，成功した。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，ジクロフェナク，プレガバリン及び 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。投与 228 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，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
気管支肺アスペルギルス症	X	X		X
蜂巣炎	X	X		X
正色素性正球性貧血	X	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	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)
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
FOLIC ACID	5 MG	QD	-170	236
IBUPROFEN	800 MG	BID	-170	236
PARACETAMOL	750 MG	TID	-170	236
METHOTREXATE	10 MG	EVERY WEEK	28	236
ATROPINE	1 %	BID	237	287
ENOXAPARIN	60 MG	OTHER (EVERY 24 HOURS)	237	287
METHYLPREDNISOLONE	1 %	OTHER (EVERY 2 HOURS)	237	287
PREDNISONE	15 MG	QD	238	ONGOING

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

Event Description	PULMONARY ASPERGILLOSIS
Preferred term	気管支肺アスペルギルス症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 228
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	311 (74 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	84 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, PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY, LIFE THREATENING

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

Event Description	CELLULITIS OF RIGHT LEG
Preferred term	蜂巣炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 234
Age at AE Onset	4[redacted]

AE Stopped Rx Day	370 (133 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	137 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, PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION, LIFE THREATENING

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

Event Description	NORMOCHROMIC NORMOCYTIC ANEMIA
Preferred term	正色素性正球性貧血
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 237
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	370 (133 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	134 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	THE CAUSE IS THE INFECTIOUS EVENT AND DISEASE ACTIVITY
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

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

Event Description	LEFT EYE PANUVEITIS
Preferred term	ぶどう膜炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 239 (2 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	255 (18 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	17 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY

Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY

* 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～）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，蜂巣炎，気管支肺アスペルギルス症，ぶどう膜炎及び正色素性正球性貧血を発現した。

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

投与 228 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は肺アスペルギルス症を発現し，発熱，咳嗽，肺野にラ音及び喀血が認められた。投与 236 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は硬化性肺炎を示唆する所見，並びに肺高血圧症及び心嚢液貯留による心拡大の徴候が認められた。気管支鏡検査及び真菌培養の標本採取では，大量のガラス様分泌物が認められた。血液培養では肺炎球菌が陽性であった。喀痰標本の結核菌検査では，genexpert は陰性であったが，ガラクトマンナン，アスペルギルス及びカンジダは陽性であった。経胸壁心エコー像は，駆出率正常であった。治療薬として，カスポファンギン及びボリコナゾールが投与された。投与 234 日目（入院 2 日前），被験者は右脚に疼痛を伴う蜂巣炎，右側の大腿部及び殿筋に生じた変色，紅斑，容量増加，ホーマンズ徴候陽性並びに間欠熱を発現した。ドップラー検査において，右脚全体の軟部組織浮腫が明らかとなったが，静脈血栓症の徴候は認められなかった。右脚の核磁気共鳴画像法検査では，軟部組織の全身性浮腫を確認し，筋肉の炎症を示唆する所見が認められた。臨床的改善が思わしくなく疼痛が続くため，筋膜切開が行われた。15 cm^3 の混濁した物質が筋肉領域から排出され，更に 30 cc の液体が皮下細胞組織で排出された。治療薬として，エノキサパリン，バンコマイシン，セフタジジム，メロペネム及び colistemethate が投与された。投与 237 日目（入院翌日），正色素性正球性貧血が発現し，ヘモグロビンは 8.2 g/dL（基準範囲：12～16 g/dL）で，呼吸困難及び皮膚蒼白の症状が認められた。被験者はヘモグロビンが 10.3 g/dL で試験に組入れられた。ヘモグロビンは入院中に 6.5 g/dL まで徐々に減少した。2 単位の濃厚赤血球が輸血され，ヘモグロビンは輸血後に 12.9 g/dL に増加した。投与 239 日目（最終投与後 2 日目，入院 3 日後），被験者は強膜炎及び前房蓄膿を伴う左眼の全ぶどう膜炎を発現した。超音波検査で，中密度で可動性のまばらな点状画像及び網膜剥離が認められた。眼窩のコンピュータ断層撮影検査では中隔偏位が認められたが，重大な症状はなかった。治療薬として，メチルプレドニゾロン，prednisone，モキシフロキサシン，アトロピン及びデキサメタゾンが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX であった。

治療により，全ぶどう膜炎は抑えられた。被験者には硝子体切除の適応が検討された。肺アスペルギルス症，蜂巣炎及び貧血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 237 日目）。投与 255 日目（最終投与後 18 日目），ぶどう膜炎は消失したと判断された。投与 311 日目（最終投与後 74 日目），気管支肺アスペルギルス症は消失したと判断された。投与 370 日目（最終投与後 133 日目），蜂巣炎及び正色素性正球性貧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，蜂巣炎及び気管支肺アスペルギルス症は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，ぶどう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，ぶどう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，右脚の蜂巣炎，肺アスペルギルス症，及び血液培養で肺炎球菌が陽性であったことに関連している可能性が高いことを挙げた。ぶどう膜炎は，その他の全身疾患の状態，特に感染症や炎症性疾患に関連して発現することが多いと報告されている（Rosenbaum, JT）。また，関節リウマチは新たなリスク因子であると報告されている（Uveitis etiology clinical manifestations and diagnosis in: Uptodate post TW (ED), Uptodate, Wlatham, MA (accessed on June 22, 2018)）。

治験責任医師及び治験依頼者は，正色素性正球性貧血は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，急性感染に関連している可能性が高いことを挙げ，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
胃腸炎	X			X
潜伏結核				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
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	ORAL	[redacted] / 1	[redacted] / 183	183
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 184	[redacted] / 336	153
ABT-494 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
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
FOLIC ACID	5 MG	OTHER (5 DAYS A WEEK)	-165	ONGOING
METHOTREXATE	10 MG	EVERY WEEK	-165	336
PREDNISONE	5 MG	QD	-165	336
DICLOFENAC	100 MG	TID	260	ONGOING
METHOTREXATE	12.5 MG	EVERY WEEK	337	ONGOING
PREDNISONE	2.5 MG	QD	337	ONGOING

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

Event Description	INFECTIOUS GASTROENTERITIS
Preferred term	胃腸炎
AE Onset Date / Rx Day	[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

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	LATENT TUBERCULOSIS
Preferred term	潜伏結核
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 337
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

* 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～），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。被験者は胃腸炎及び潜伏結核を発現した。

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 × 10^9/L	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^9/L
Day 1 (Baseline)	2.13	5.67
Day 85	1.61	4.33
Day 106	1.67	4.60

Clinical Course of Event 2:

投与 337 日目，48 週時の来院日に，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は治験実施計画書に従い，年 1 回の結核検査を受け，クォンティフェロン検査で陽性（セロコンバージョン）であった。活動性結核の症状はなく，胸部 X 線検査の結果は正常であった。治療薬としてイソニアジドが投与された。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。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
虫垂炎	X	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	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: PRESBYOPIA	20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
GASTRITIS BY DRUG	[redacted]20[redacted]
ISOLATED VENTRICULAR EXTRASYSTOLES	[redacted]20[redacted]
LABIAL HERPES SIMPLEX	20[redacted]
MENOPAUSE	20[redacted]
MYOMATOSIS	20[redacted]
SJOGREN'S SYNDROME	[redacted]20[redacted]
SLIGHT LEFT AXIS DEVIATION	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: CESAEREA	19[redacted]
GENITOURINARY: CESAEREA	19[redacted]
GENITOURINARY: SALPINGOCLASY	19[redacted]
GENITOURINARY: TOTAL HYSTERECTOMY	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, P36Y 0.15 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] / 220	220

Other Medications - Medications 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
FOLIC ACID	5 MG	OTHER (MONDAY TO FRIDAY)	Y: 20[redacted]	ONGOING
HYPROMELLOSE	5 %	OTHER (EVERY 4 HOURS)	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
CEFTRIAXONE	UNKNOWN UNKNOWN	OTHER (UNKNOWN)	-58	307
DICLOFENAC	UNKNOWN UNKNOWN	OTHER (UNKNOWN)	-58	307
KETOROLAC	UNKNOWN UNKNOWN	OTHER (UNKNOWN)	-58	307
METRONIDAZOLE	UNKNOWN UNKNOWN	OTHER (UNKNOWN)	-58	307
RANITIDINE	UNK UNKNOWN	OTHER (UNKNOWN)	-58	307
OMEPRAZOLE	20 MG	BID	124	221

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

Event Description	APPENDICITIS
Preferred term	虫垂炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 220
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	223 (3 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
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	DIETARY
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，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。非飲酒者であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），薬剤による胃炎，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。被験者は虫垂炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 220 日目，被験者は虫垂炎を発現し，腹痛（灼熱感及び刺痛感）の症状が認められたため，入院した。臨床検査や診断検査は行われなかったが，診断は臨床的に下された。翌日，虫垂切除が行われた。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，ラニチジン，ketorolac，ジクロフェナク，セフトリアキソン，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 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 211 日目，経口投与の最終投与日は投与 220 日目）。投与 223 日目（最終投与後 3 日目），本事象は消失したと判断され，2 日後，被験者は退院した。

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，虫垂炎は一般的によく見られる事象であり，生涯で最大 10 名中 1 名に見られることを挙げた（acute appendicitis in adults: diagnostic evaluation in: up to date, post TW (ED), up to date Waltham, MA. (accessed on October 02, 2017)）。

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)	1.07	2.54
Day 211	1.28	3.62
Day 260	1.17	3.44

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
薬物過敏症		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	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	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
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: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	PULMONARY INFECTION
Preferred term	肺感染
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 75 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	86 (12 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
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	薬物過敏症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 82 (8 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	83 (9 DAYS AFTER LAST TREATMENT)

Duration of AE	2 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	NONE

* 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薬物過敏症を発現した。

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），被験者は薬物過敏症を発現した。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。肺感染及び薬物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），薬物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，薬物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
急性腎前性腎不全				X
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
ALLERGY PENICILLINE	19[redacted]
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	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
ENALAPRIL	10 MG	BID	Y: 20[redacted]	23
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	23
PREDNISONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	23
SULINDAC	200 MG	BID	Y: 20[redacted]	23
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	15
FOLIC ACID	5 MG	OTHER (EVERY THIRD DAY)	Y: 20[redacted]	23
RED BLOOD CELLS	2 PACK	OTHER (ONCE)	24	24
TIGECYCLINE	100 MG	OTHER (ONCE)	24	24
ERTAPENEM	1 G	QD	24	26
TIGECYCLINE	50 MG	BID	24	26
TRAMADOL	50 MG	BID	24	29
OMEPRAZOLE	40 MG	QD	24	30
SULFANILAMIDE	1 OVULES	QD	24	30
HYDROCORTISONE	50 MG	QD	25	29
MEROPENEM	1 G	TID	26	61
MICONAZOLE	1 BUCAL GEL	QID	27	29
ITRACONAZOLE	100 MG	BID	27	30
NANDROLONE	50 MG	OTHER (ONCE)	29	29
TRAMADOL	50 MG	BID	29	30
AMIKACIN	1 G	QD	30	34
PREDNISONE	5 MG	BID	30	40
NANDROLONE	1 ENVELOPE	OTHER (ONCE)	43	43
HYOSCINE	20 MG	BID	43	46
ITRACONAZOLE	100 MG	BID	43	46
OTHER NON-THERAPEUTIC AUXILIARY PRODUCTS	1 ENVELOPE	BID	43	46
RACECADOTRIL	1 ENVELOPE	QD	43	46

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)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	30 (15 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

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)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	46 (31 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
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

EVENT #4: EVENT OF INTEREST*

Event Description	PRERENAL AZOTEMIA
Preferred term	急性腎前性腎不全
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 43 (28 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	59 (44 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

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。非喫煙者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。被験者は下痢及び急性腎前性腎不全を発現した。

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，及び鼡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。下痢（1 回目）のため治験薬の皮下投与及び経口投与は既に中止されていた（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 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。

Clinical Course of Event 4:

投与 43 日目（最終投与後 28 日目），被験者は急性腎前性腎不全を発現した。治験責任医師によると，本事象は脱水による可能性が高いとされた。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。関連する併用関節リウマチ治療薬は，prednisone であった。治験薬は本事象の発現前に下痢のために中止されていた。投与 59 日目（最終投与後 44 日目），本事象は消失したと判断された。

治験責任医師者は，急性腎前性腎不全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: 115 - 158 g/L	White Blood Cells Reference Range: 3.80 - 10.70 × 10^9/L	Creatinine Reference Range: 31 - 101 umol/L	Urea Nitrogen Reference Range: 1.4 - 8.6 mmol/L	Urea Reference Range: 10 - 50 mg/dL
Day 1 (Baseline)	105	3.9	80	12.5	Not Reported
Day 16	70	3.4	71	9.3	Not Reported
Day 24	6.6 Reference Range: 12 - 15 g/dL	27.5 Reference Range: 4.5 - 11.5 K/UL	Not Reported	Not Reported	Not Reported
Day 43	8.0 Reference Range: 12 - 15 g/dL	8.83 Reference Range: 4.5 - 11.5 K/UL	Not Reported	26.6 Reference Range: 8 - 23 mg/dL	57
Day 59	94	6.2	44	3.9	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
喉頭癌	X	X		X
結核菌群検査陽性				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	19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CYST OF RIGHT KIDNEY	[redacted]20[redacted]
NODULAR GOITRE AT EUTHYREOSIS	[redacted]20[redacted]
NODULAR GOITRE HYPERFUNCTION	20[redacted]
POSTMENOPAUSAL	20[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)
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] / 294	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
FOLIC ACID	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OLFEN	75 MG	QD	-316	ONGOING
PANTOPRAZOLE	20 MG	BID	-155	ONGOING

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

Event Description	LARYNGEAL CANCER
Preferred term	喉頭癌
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 266
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	ULCERATION OF THE PHARYNX
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	POSITIVE QUANTIFERON TB
Preferred term	結核菌群検査陽性
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 304 (10 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	

Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，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 25.3（体重 72.7 kg，過体重と判断された），喫煙者（1 箱／日を 30 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～），結節性甲状腺機能亢進，結節性甲状腺腫であった。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。被験者は喉頭癌及びクォンティフェロン検査陽性を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 266 日目，被験者は喉頭癌を発現し，投与 266 日目から継続する嚥下困難及びベースラインからの体重減少（12.7 kg）により，投与 297 日目に入院した。内視鏡検査で喉頭後部の腫瘍が認められた。生検でグレード 2 の扁平上皮癌が認められた。癌の家族歴は陽性で，父親が結腸癌，姉妹が卵巣癌を有していた。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 及びメチルプレドニゾロンであった。喉頭癌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 267 日目，経口投与の最終投与日は投与 294 日目）。試験終了時点で，喉頭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，喉頭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（30 年間）及び飲酒を含むリスク因子を挙げた。

Clinical Course of Event 2:

投与 304 日目（最終投与後 10 日目），被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は，クォンティフェロン検査で陽性であった。先行して喉頭癌を発現し（未消失），試験が早期中止となっていた。早期中止来院時，治験実施計画書の規定に従い結核検査を受けたところ，クォンティフェロン検査陽性であった（セロコンバージョン）。被験者の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。活動性結核の徴候は認められなかった。胸部 X 線検査は行われなかった。治療薬は報告されなかった。特に，治験実施医療機関はクォンティフェロン検査陽性の結果を臨床的に重要であると判断せず，結核予防は開始されなかった。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。治験薬は先行して発現した喉頭癌のため中止されており，皮下投与の最終投与日は投与 281 日目，経口投与の最終投与日は投与 294 日目であった。最終診察時点で，クォンティフェロン検査陽性は未消失と判断された。

治験責任医師は，クォンティフェロン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
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	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
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 TABLET	QD	91	ONGOING
PARACETAMOL	500 MG	PRN	91	ONGOING
THIAMINE	1 TABLET	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: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

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)
Age at AE Onset	6[redacted]

AE Stopped Rx Day	95 (10 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
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)
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
痔瘻	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Adalimumab 40 mg EOW to ABT-494 15 mg QD	3[redacted]	FEMALE	WHITE

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P3Y 0.15 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] / 103	103
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 104	[redacted]20[redacted] / 336	233
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	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
NAPROXEN	500 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
INTRAUTERINE CONTRACEPTIVE DEVICE RELEASING SYSTEM	RELEASING SYSTEM	OTHER (CONTINOUOS)	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	144	270
ENOXAPARIN	UNKNOWN MG	PRN	271	273
I.V. SOLUTIONS	UNKNOWN ML	PRN	271	273
KETOPROFEN	UNKNOWN MG	PRN	271	273
OMEPRAZOLE	UNKNOWN MG	PRN	271	273

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

Event Description	ANAL FISTULA
Preferred term	痔瘻
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 271
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	273
Duration of AE	3 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，3[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 104 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」）（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。被験者は痔瘻を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 271 日目，本被験者は痔瘻を発現し，入院した。翌日，瘻の外科的修復が行われ，合併症もなかった。治療薬として，点滴（静脈内），ケトプロフェン，及び octenisept 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。投与 270 日目，本事象のため MTX の投与は中断され，投与 288 日目に投与が再開された。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 267 日目），投与 288 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 270 日目），投与 281 日目に投与が再開された。投与 273 日目，本事象は消失したと判断され，翌日，被験者は退院した。

治験責任医師は，痔瘻は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，痔瘻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
大腸菌性腎盂腎炎	X			X
肺嚢胞		X		
肺扁平上皮癌第４期	X		X	X
尿路性敗血症	X			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
EMPHYSEMA/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
OSTEOPOROSIS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
FACTURE OF THE RIGHT COLLARBONE	20[redacted]
RENAL LITHIASIS	20[redacted]
UPPER RESPIRATORY INFECTION	[redacted]20[redacted]
URINARY INFECCION	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (ONGOING, P48Y 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	[redacted]20[redacted] / 379	43

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
DYNORM PLUS	5+12.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
INDAPAMIDE	1.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	421
FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	421
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	421
CALCIUM D	1500+400 MG	QD	Y: 20[redacted]	421
ALENDRONIC ACID W/COLECALCIFEROL	70+2800 MG	OTHER (EVERY MONTH)	Y: 20[redacted]	421
PREDNISOLONE	5 MG	BID	Y: 20[redacted]	421
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	421
ACECLOFENAC	100 MG	BID	-190	421
AZITHROMYCIN	500 MG	QD	172	177
AMOXI-CLAVULANICO	875/125 MG	BID	172	179
CEFTRIAXONE	UNKNOWN UNKNOWN	OTHER (UNKNOWN)	202	206
AMITRIPTYLINE	10 MG	QD	422	ONGOING
BISACODYL	5 MG	QD	422	ONGOING
CALCIUM CARBONATE	500 MG	QD	422	ONGOING
DEXAMETHASONE	8 MG	QD	422	ONGOING
FENTANYL	0.2 MG	PRN	422	ONGOING
FENTANYL	50 UG	OTHER (EVERY TREE DAYS)	422	ONGOING
GABAPENTIN	300 MG	TID	422	ONGOING
IBUPROFEN	400 MG	TID	422	ONGOING
IRON	329,7 MG	QD	422	ONGOING
MORPHINE	10 MG	PRN	422	ONGOING
PANTOPRAZOLE	40 MG	QD	422	ONGOING

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

Event Description	ACUTE PYELONEPHRITIS BY E. COLI., SEPSIS WITH URINARY STARTING POINT.
Preferred term	大腸菌性腎盂腎炎; 尿路性敗血症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 202
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	206
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	URINARY INFECCION
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	PULMONARY CYST
Preferred term	肺嚢胞
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 379
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	421 (42 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	43 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 #3: SERIOUS ADVERSE EVENT, DEATH, EVENT OF INTEREST*

Event Description	METASTATIC SQUAMOUS LUNG CELL CARCINOMA STAGE IV
Preferred term	肺扁平上皮癌第４期
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 422 (43 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]

AE Stopped Rx Day	460 (81 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	39 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	PATIENT HAD A PULMONARY CYST
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）の白人男性であり，アダリムマブ 40 mg 群にランダム化された。BMI は 29.9（過体重と判断された），喫煙者（1 箱／日を 48 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～），尿路感染であった。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。被験者は大腸菌性腎盂腎炎，肺嚢胞，尿路性敗血症及び病期 4 の肺扁平上皮癌を発現し，死亡した。

Clinical Course of Event 1:

投与 202 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は大腸菌性腎盂腎炎及び尿路性敗血症を発現し，腹痛により入院した。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，セフトリアキソン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 であった。大腸菌性腎盂腎炎及び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 197 日目），投与 221 日目に投与が再開された。大腸菌性腎盂腎炎及び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 202 日目），投与 221 日目に投与が再開された。投与 206 日目，大腸菌性腎盂腎炎及び尿路性敗血症は消失したと判断された。

治験責任医師は，大腸菌性腎盂腎炎及び尿路性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，大腸菌性腎盂腎炎及び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。

Clinical Course of Events 2 & 3:

投与 379 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は病期 4 の肺扁平上皮癌及び治験薬の投与中止に至った肺嚢胞を発現した。被験者は，喫煙歴があったため，公立病院で呼吸器科を受診した。呼吸器科の標準検査として実施したコンピュータ断層撮影検査で，肺嚢胞が認められた。投与 404 日目，嚢胞の剖検で，病期 4 の肺細胞癌を認めた。投与 422 日目，被験者は病期 4 の肺扁平上皮癌を発現し，入院した。シンチグラフィ検査で，この領域に骨転移を認めた。治療薬とし

て，デキサメタゾン，フェンタニル，イブプロフェン，モルヒネ，アミトリプチリン，ガバペンチン，ビサコジル，パントプラゾール，硫酸水和物及び炭酸カルシウムが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX，プレドニゾロン及びアセクロフェナクであった。肺嚢胞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 379 日目，経口投与の最終投与日は投与 387 日目）。投与 421 日目，肺嚢胞は消失したと判断された。投与 432 日目，被験者は退院した。投与 460 日目，被験者の死亡が報告された。

治験責任医師は，病期 4 の肺扁平上皮癌は治験薬との因果関係「関連あり」，肺嚢胞は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

治験依頼者は，病期 4 の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，被験者の喫煙歴（1 箱／日を 48 年間）に関連している可能性が高いことを挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^3/uL	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3u/L
Day 1 (Baseline)	2.61	11.97
Day 183	1.55	13.32
Day 211	1.85	11.55

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
急性胆嚢炎	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 mg QD to Adalimumab 40 mg EOW	6[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DEGENERATIVE DISC DISEASE: STABLE WITH GABAPENTIN	[redacted]20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
LEFT TIBIA FRACTURE	19[redacted]
OSTEOPENIA	[redacted]20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: RIGHT EYE CATARACT SURGERY	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT KNEE QUADRICEP TENDON REPAIR	[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] / 128	128
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 129	[redacted]20[redacted] / 341	213
ADALIMUMAB PERIOD 2 TREATMENT	SC	[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
LEVOTHYROXINE	0.75 MCG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	-223	ONGOING
PANTOPRAZOLE	40 MG	QD	-131	ONGOING
GABAPENTIN	300 MG	QD	129	ONGOING
METHOTREXATE	22.5 MG	EVERY WEEK	185	433
SIMVASTATIN	20 MG	QD	185	843
PARACETAMOL	650 MG	BID	236	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ACUTE CHOLECYSTITIS
Preferred term	急性胆嚢炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 324
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	331
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	PENDING MEDICAL RECORD.
Discontinued Study Drug 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，投与 129 日目にアダリムマブ 40 mg 群に移行した。BMI は 26.1（過体重と判断された），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」）（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。被験者は急性胆嚢炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 324 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は急性胆嚢炎を発現し，翌日，背中に放散する腹痛，下痢，嘔吐，及び血圧上昇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。腹部造影コンピュータ断層撮影検査で胆嚢炎が認められた。治療薬として ertapenem 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 325 日目），投与 342 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 325 日目に中断され，投与 341 日目に投与が再開された。投与 331 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，急性胆嚢炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，年齢（7[redacted] 歳）及びやや過体重（試験参加時の体重 73.5 kg，身長 167.6 cm）を挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Amylase Reference Range: 30 - 110 U/L	White Blood Cells Reference Range: 4.3 - 10.3 × 10^3/uL	Lymphocytes % Reference Range: 19.4 - 44.9%	Neutrophils % Reference Range: 41.4 - 73%
Day 324	131	10.9	18.9	Not Reported
Day 326	Not Reported	16.4	6.2	85.1
Day 327	30	11.5	1.7	96.4
Day 329	Not Reported	12.0	2.7	93.3
Day 331	Not Reported	9.2	5.3	89.3

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Neutrophils Absolute Count Reference Range: 2.1 - 6.1 10^3/uL	Lymphocytes Absolute Count Reference Range: 1.3 - 3.5 10^3/uL	Lipase Reference Range: 23 - 208 U/L
Day 324	2.1	Not Reported	174
Day 326	13.9	1.0	55
Day 327	11.1	0.2	Not Reported
Day 329	11.2	0.3	Not Reported
Day 331	8.2	0.5	Not Reported

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Amylase Reference Range: 30 - 110 U/L	Bilirubin Total Reference Range: 0.20 - 1.30 mg/dL	Aspartate Aminotransferase Reference Range: 17 - 59 U/L	Alanine Aminotransferase Reference Range: 21 - 72 U/L
Day 324	131	Not Reported	Not Reported	Not Reported
Day 326	30	2.10	33	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
深部静脈血栓症				X
憩室炎	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	BLACK OR AFRICAN AMERICAN

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	20[redacted]
PERIPHERAL VASCULAR DISEASE-VENOUS: STABLE WITH TRENTAL SINCE 19[redacted]	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
LEFT KNEE ARTHROSCOPY	20[redacted]
RIGHT KNEE ARTHROSCOPY	20[redacted]
GENITOURINARY: PARTIAL 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)
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 129	129
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 130	[redacted]20[redacted] / 340	211
ADALIMUMAB PERIOD 2 TREATMENT	SC	[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
PENTOXIFYLLINE	400 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
AMLODIPINE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PENTOXIFYLLINE	400 MG	QD	294	294
SODIUM CHLORIDE	0.09 %	OTHER (CONTINUING INFUSSION)	294	296
FAMOTIDINE	20 MG	OTHER (EVERY 12HRS)	294	299
CIPROFLOXACIN	400 MG	OTHER (EVERY 12HRSI)	294	301
METRONIDAZOLE	500 MG	OTHER (EVERY 8HRS)	294	301
APIXABAN	5 MG	BID	587	ONGOING
ENOXAPARIN	40 MG	QD	587	588

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] / 294
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	297
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	SUBJECT STATE THAT AFTER EAT FRIED FOODS DEVELOP ACUTE DIVERTICULITIS.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	RIGHT LEG DEEP VEIN THROMBOSIS
Preferred term	深部静脈血栓症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 587
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）の黒人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化され，投与 130 日目にアダリムマブ 40 mg 群に移行した。BMI は 36.8（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～），高血圧，末梢血管疾患であった。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。被験者は憩室炎及び深部静脈血栓症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 294 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は急性憩室炎を発現し，腹痛の症状により入院した。被験者は，食事療法不遵守歴があり，揚げものを食べた後に急性憩室炎を発現したと述べた。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，メトロニダゾール，及び生理食塩水が投与された。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。憩室炎のため治験薬の皮下投与は中断され（最終投与日は投与 281 日

目），投与 313 日目に投与が再開された。憩室炎のため治験薬の経口投与は中断され（最終投与日は投与 294 日目），投与 302 日目に投与が再開された。投与 297 日目，被験者は退院し，憩室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，BMI（36 超），年齢（6[redacted] 歳）及び食物摂取の関連を挙げた。

Clinical Course of Event 2:

投与 587 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は右脚の深部静脈血栓症を発現した。下肢の圧痛／疼痛，軽度浮腫，及び皮膚紅斑／変色の症状が認められた。ドップラー超音波検査で深部静脈血栓症が確認された。D ダイマーの測定値は報告されなかった。治療薬として，アピキサバン及びエノキサパリンが投与された。被験者は，まったく動かないわけではなかったが，デスクワーク中心の生活であったと報告された。関連する併用治療薬は，MTX，メチルプレドニゾロン，及びアムロジピンであった。治験薬の皮下投与は隔週であり，深部静脈血栓症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 590 日目，深部静脈血栓症のため治験薬の経口投与は中断され，投与 595 日目に投与が再開された。最終診察時点で，深部静脈血栓症は未消失と判断された。

治験責任医師は，深部静脈血栓症は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.80 - 3 × 10^9/L	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^9/L
Day 1 (Baseline)	0.66	10.17
Day 302	1.35	7.26
Day 341	1.11	9.71

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
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	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
NIMESULIDE	100 MG	OTHER (EVERY OTHER DAY)	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 1 TABLET	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)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	162 (49 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
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: SERIOUS ADVERSE EVENT, DEATH, EVENT OF INTEREST*

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)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	176 (63 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	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
胃腺癌	X	X		X

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

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
TONSILLITIS	[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] / 339	339
ABT-494 PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 340	[redacted]20[redacted] / 381	42

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	1 MG	OTHER (EXCLUDING THE DAY OF TAKING METHOTREXATE)	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING

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

Event Description	INFILTRATIVE GASTRIC CANCER. ADENOCARCINOMA
Preferred term	胃腺癌
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 381
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	LIFE THREATENING
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	CHRONIC GASTRITIS
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
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）の白人男性であり，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 30.8（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。被験者は胃腺癌を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 381 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は病期 4 の胃癌を発現した。投与 402 日目，被験者は入院した。入院前 2 ヵ月間，食後に時折左上腹部の「重さ」を感じていた。体重減少，脱力，発熱又はその他の症状は認められなかった。入院前の胃内視鏡検査で胃の中部と下部に

粘膜の環状浸潤が確認され，腫瘍が確定し，被験者は外科治療のため入院した。開腹術で，ほぼ胃全体に及ぶ原発浸潤性腫瘍，横行結腸近位の大網及び壁側腹膜に沿った複数転移，並びに約 200 mL の腹水が認められた。ドレナージが行われた。胃組織の組織学的検査で腺癌が確認された。転移に対する組織学的検査でも，低悪性度の腸管型腺癌が認められた。治療薬は報告されなかったが，化学療法が予定されていると報告された。被験者に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 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 340 日目，経口投与の最終投与日は投与 381 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，胃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，胃腺癌は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，被験者の年齢，性別（男性）及び肥満を含むリスク因子を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
関節リウマチ	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo to ABT-494 15 mg QD	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 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] / 97	97
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 98	[redacted]20[redacted] / 340	243
ABT-494 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
LEKOVIT CA	1 TABLET	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	OTHER (FIVE DAYS OF WEEK)	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-140	ONGOING
LAFAMME	1 TABLET	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	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
METHYLPREDNISOLONE	8 MG	QD	Y: 20[redacted]	87
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	85
FOLIC ACID	1 MG	OTHER (DAILY EXCEPT DAY OF ADMISSION METHOTREXATE)	Y: 20[redacted]	87
INTRAUTERINE CONTRACEPTIVE DEVICE	ONE INTRAUTERINE SPIRAL	OTHER (CONSTANTLY)	-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)
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
関節リウマチ	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
ANEMIA: CHRONIC ANEMIA	20[redacted]
CHOLELITHIASIS	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: DYSLIPIDEMIA	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
OSTEOPOROSIS	20[redacted]
PANCREATITIS: CHRONIC PANCREATITIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
OTHER BODY SYSTEM: CHOLECYSTECTOMY	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 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] / 337	155
ADALIMUMAB PERIOD 2 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 338	[redacted]20[redacted] / 338	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	OTHER (THREE TIMES PER WEEK)	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DICLOFENAC	50 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
LISINOPRIL	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	-313	ONGOING
PREDNISOLONE	10 MG	QD	-49	ONGOING
DEXAMETHASONE	8 MG	QD	342	347
CEFOTAXIME	1 G	BID	342	352
CHONDROITIN	2 UL	QD	342	352
KETOPROFEN	2 ML	QD	342	352
MYDOCALM	1 ML	QD	342	352
NEUROTONIC	2 ML	QD	342	352

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

Event Description	WORSENING OF RHEUMATOID ARTHRITIS
Preferred term	関節リウマチ
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 342 (4 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	352 (14 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
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	PATIENT WAS HOSPITALIZED WITH COMPLAINTS OF PAIN ON [redacted] 20[redacted]
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。BMI は 41.9（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～），慢性貧血，骨粗鬆症，慢性膵炎であった。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。被験者は関節リウマチを発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 342 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は関節リウマチ増悪を発現し，関節の疼痛及び圧痛により入院した。治療薬として，mydocalm，neurotonic，デキサメタゾン，コンドロイチン，セフォタキシム，及び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 及びプレドニゾロンであった。投与 338 日目，本事象のため治験薬の皮下投与は中止された。投与 343 日目，本事象のため治験薬の経口投与は中止された。投与 352 日目（最終投与後 14 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，関節リウマチは治験薬との因果関係「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
橈骨骨折	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
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION: 2	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CERVICAL LEUKOPLAKIA	20[redacted]
CHRONIC PYELONEPHRITIS	[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] / 184	184
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 185	[redacted]20[redacted] / 337	153
ABT-494 PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 338	[redacted]20[redacted] / 420	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
FOLIC ACID	15 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MELOXICAM	15 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
DURAPATITE	830 MG	QD	309	349

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	CLOSED FRACTURE OF DISTAL EPIPHYSIAL CARTILAGE OF RIGHT RADIUS WITH DISPOSITION
Preferred term	橈骨骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 309
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	354
Duration of AE	46 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	CLOSED FRACTURE OF DISTAL EPIPHYSIAL CARTILAGE OF RIGHT RADIUS WITH DISPOSITION
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，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 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～）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，橈骨骨折を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 309 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は，転位を伴う右橈骨遠位骨端軟骨の閉鎖性骨折を発現した。転倒による右手の疼痛及び腫脹の症状があった。手の X 線検査で転位を伴う右橈骨遠位骨端軟骨の閉鎖性骨折が認められた。ギプス固定による整復が行われた。治療薬とし

て durapatite 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 354 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，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，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
基底細胞癌	X			X
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 to ABT-494 15 mg QD	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]
BASAL CELL CARCINOMA OF THE SKIN OF THE NOSE	[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 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] / 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
METHOTREXATE	17.5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	606
FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALCEMIN	1 TABLET	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: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

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

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

Event Description	BASAL CELL CARCINOMA OF THE TIP OF THE NOSE ON THE RIGHT
Preferred term	基底細胞癌
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 434
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	498
Duration of AE	65 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	BASAL CELL AT THE TIP OF THE NOSE (BACK) IN HISTORY IN 20[redacted], RADIOTHERAPY LOCALLY IN 20[redacted]
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，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，鼻の皮膚の基底細胞癌（20[redacted] 年～，20[redacted] 年に放射線治療）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，血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び基底細胞癌を発現した。

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。X 線検査では気管支炎の徴候とともに両側上顎洞炎の徴候が認められた。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。関連する臨床検査値を下表に示す。肺活量は正常であった。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（発現時の年齢 6[redacted] 歳）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。投与 161 日目の再検査で血中クレアチンホスホキナーゼ値は正常化した。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。

Clinical Course of Event 3:

投与 434 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は 20[redacted] 年に鼻の皮膚の基底細胞癌を発現したが，別の基底細胞癌が右側の鼻先に発現した。右側の鼻先には 2～3 mm のびらんがあった。生検で基底細胞癌が確認された。根治的放射線治療により基底細胞癌は消失した。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX であった。基底細胞癌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 465 日目），投与 501 日目に投与が再開された。基底細胞癌のため治験

薬の経口投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 473 日目），投与 501 日目に投与が再開された。投与 498 日目，基底細胞癌は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，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，基底細胞の病歴（20[redacted] 年），被験者の年齢及び人種（白人）を含むリスク因子を挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	White Blood Cells Reference Range: 3.80 - 10.70 × 10^9/L	Lymphocytes Reference Range: 15.4 - 48.5%	Neutrophils Reference Range: 40.5 - 75.0%
Day 1 (Baseline)	4.85	23.3	68.1
Day 100	6.5 Reference Range: 4.5 - .5 20^9/L	26 Reference Range: 24 - 30%	68 Reference Range: 63 - 67%

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 to ABT-494 15 mg QD	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	ORAL	[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
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	504
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
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
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
変形性関節症	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
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
MITRAL VALVE PROLAPSE	20[redacted]
POLYP OF THE CERVIX	20[redacted]
TACHYCARDIA	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] / 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
NUVARING	2.70 + 11.70 MG	OTHER (ONCE/3 WEEK)	Y: 20[redacted]	ONGOING
IVABRADINE	5.00 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5.00 MG	EVERY WEEK	-299	ONGOING
OMEPRAZOLE	20.00 MG	QD	-208	ONGOING
KETOPROFEN	100.00 MG	BID	-146	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	151	495
METOPROLOL	25.00 + 12.50 MG	OTHER (25.00MG IN THE MORNING AND 12.50MG IN THE EVENING)	235	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	4.00 MG	QD	330	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	SECONDARY OSTEOARTHROSIS OF THE RIGHT SHOULDER JOINT 2 ST.
Preferred term	変形性関節症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 491
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	RA
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，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。etonogestrel/ethinyl estradiol vaginal ring

（20[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。被験者は変形性関節症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 491 日目，被験者（発現時の年齢 3[redacted] 歳）は変形性関節症を発現した。投与 588 日目，被験者は疼痛，腫脹及び右肩の可動域制限により入院した。投与 589 日目，右肩関節形成術が行われた。治験実施医療機関から本事象の診断に関する情報は提供されなかった。投与 592 日目，被験者は退院した。投与 575 日目，治験薬の投与は中断され，投与 617 日目に投与が再開された。最終来院時点で，本事象は未消失と判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，変形性関節症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，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
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]
TRUE ABSTINENCE	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
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: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

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	70
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

* 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。肝臓及び脾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。投与 70 日目，食道カンジダ症は消失したと判断された。

治験責任医師は，食道カンジダ症は治験薬との因果関係「関連なし」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
上気道感染	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Adalimumab 40 mg EOW to ABT-494 15 mg QD	4[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: IRON-DEFICIENCY ANEMIA	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
HEMORROIDS	[redacted]19[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)
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
FOLIC ACID	1 MG	OTHER (6 DAYS PER WEEK)	-352	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	-177	301
DICLOFENAC	100 MG	QD	-77	ONGOING
LEKOVIT CA	1 TAB	QD	-57	ONGOING
KANEGAN	2.0 ML	QD	261	262
FUROSEMIDE	20 MG	QD	261	263
PARACETAMOL	500 MG	TID	261	264
AMINOPHYLLINE	5.0 ML	QD	261	265
GLUCOSE	200 ML	QD	261	265
SODIUM CHLORIDE	400 ML	QD	261	265
CEFTRIAXONE	2 G	BID	261	266
AMBROXOL	2 TAB	TID	261	267

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

Event Description	UPPER RESPIRATORY INFECTION
Preferred term	上気道感染
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 261
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	268
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	THE PATIENT CATCH A COLD
Discontinued Study Drug 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。非喫煙者であった。関連する病歴は，関

節リウマチ（20[redacted] 年～）及び潜伏結核（20[redacted] 年～）であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）を使用中であり，副腎皮質ステロイドの曝露歴があった。被験者は上気道感染を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 261 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は上気道感染を発現し，高体温（39°C），咳嗽及び頭痛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 X 線検査は正常であった。本事象のため治療薬としてセフトリアキソン，アンブロキソール，paracetamol，フロセミド，kanegan，ブドウ糖，塩化ナトリウム及びアミノフィリンが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX であった。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（皮下投与の投与日は投与 267 及び 281 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 260 日目），投与 267 日目に投与が再開された。投与 268 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，上気道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，一般集団でよくみられるウイルス感染を挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Hemoglobin Reference Range: 120 - 150 g/L	White Blood Cells Reference Range: 4.0 - 9.0 10^9/L	Neutrophils % Reference Range: 47 - 72%	Erythrocyte Sedimentation Rate Reference Range: 2.0 - 15.0 mm/h
Day 262	105	9.58	75	14

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Creatinine Reference Range: 7.4 - 11.0 umol/L	Lymphocytes % Reference Range: 19.0 - 37.0
Day 262	10.2	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
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]
POST-MENOPAUSAL	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	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	1 MG	OTHER (6 TIMES A WEEK)	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	-204	581
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
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
高血圧クリーゼ	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
ANGINA	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] / 98	98
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99	[redacted]20[redacted] / 331	233
ABT-494 PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 332		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
JEANINE	1 DRAGEE	OTHER (21 DAY PER MONTH)	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	OTHER (6 DAYS PER WEEK)	Y: 20[redacted]	ONGOING
NIMESULIDE	100 MG	BID	Y: 20[redacted]	696
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-127	ONGOING
LOSARTAN	75 MG	OTHER (25 MG MORNING+50 MG EVENING)	270	ONGOING
AMLODIPINE	5 MG	BID	290	ONGOING
CAPTOPRIL	25 MG	OTHER (ONCE TIME INTERVENTION)	290	291
MAGNESIUM SULFATE	10.0 ML	QD	290	292
METAMIZOLE	4.0 ML	QD	290	292
PENTOXIFYLLINE	5.0 ML	QD	290	293
VINPOCETINE	2.0 ML	QD	290	295
ENALAPRIL	10 MG	BID	290	299
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	290	299

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	HYPERTENSIVE CRISIS
Preferred term	高血圧クリーゼ
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 290
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	299
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	NERVOUS STRESS
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，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 99 日目にウパダシチニブ 15 mg 群に移行した。BMI は 27.3（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～）及び狭心症であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は高血圧クリーゼを発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 290 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は，高血圧クリーゼを発現し，浮動性めまいにより緊急入院した。被験者は前日から疲労，頭痛，悪心の症状があり，収縮期血圧は 180 mmHg であった。被験者に高血圧の病歴はなかった。診断検査の内容では，本事象発現時の血圧は 160/80 mmHg であり，心エコーで大動脈圧縮，大動脈弁閉鎖不全第 1 度が認められた。腎臓の超音波検査では特に異常は認められなかった。日々の心電図モニタリングでは，正常洞調律，平均心拍数（日中及び夜間）が 67 拍/分及び 58 拍/分，最大 48 拍/分の徐脈，His 束右脚の不完全ブロック，右心室性期外収縮が認められ，まれに心房の期外収縮も認められた。虚血性の徴候は認められなかった。補正 QT 間隔の顕著な偏りはなく，閉塞性睡眠時無呼吸症候群は中等度であり，房室アブレーションの実施については不明である。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，アムロジピン，vinpocetine，pentoxifylline，ロサルタン，エナラプリル，マグネシウム，metamizole 及びカプト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，MTX であった。病院での治療により，血圧は安定し，浮動性めまい及び頭痛は減少し，症状が改善した。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 299 日目，被験者は退院し，同日，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，高血圧クリーゼは治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，治験薬と高血圧クリーゼ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。また，治験薬の投与は維持され，被験者は約 10 ヵ月間，治験薬を投与されていた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Creatinine Reference Range: 7.4 - 11.0 mmol/L	Aspartate Aminotransferase Reference Range: 0 - 35 U/L	Alanine Aminotransferase Reference Range: 0 - 35 U/L
Day 290	8.4	22	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
橈骨骨折	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
DEGENERATIVE DISC DISEASE: STENOSIS L5-S1 WITH EXTRUSION OF DISC	[redacted]20[redacted]
PERIPHERAL VASCULAR DISEASE-VENOUS: CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHRONIC LUMBALGY	[redacted]20[redacted]
HEPRES ZOSTER LOCALIZED NOT RECCURENT	20[redacted]
HYPOTHYREOSIS	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: STERILIZATION	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] / 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
FOLIC ACID	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVOTHYROXINE	75 UG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	-227	ONGOING
CAPIVEN	1 TBL	BID	-193	ONGOING
SULODEXIDE	1 TBL	BID	-193	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	FRACTURE OF LEFT DISTAL RADIUS
Preferred term	橈骨骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 451
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	461
Duration of AE	11 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, 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た。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び椎間板突出を伴う L5-S1 の狭窄であった。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。被験者は橈骨骨折を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 451 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は左橈骨遠位端骨折を発現した。橈骨の整復及び骨接合後に，治療薬として metamizole 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 461 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，橈骨骨折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，本事象の病因は外傷と関連することが分かっていることを挙げた。また，メチルプレドニゾロンの過去の慢性的な使用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
半月板損傷	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
ASTHMA: ASTHMA BRONCHIALIS	[redacted]20[redacted]
DIABETES MELLITUS: DIABETTES MELLITUS 2 TYPE	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION: ARTERIAL HYPERTENSION	[redacted]19[redacted]
KIDNEY DISORDER: CHRONIC TUBULOINTERTITIAL NEPHRITIS	[redacted]20[redacted]
PERIPHERAL VASCULAR DISEASE-VENOUS: CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHRONIC LUMBALGY	[redacted]20[redacted]
LETF ANKLE FRACTURE	[redacted]20[redacted]
RIGHT ANKLE FRACTURE	[redacted]20[redacted]
RUPTURE OF MEDIAL MENISCUS 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)
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] / 507	171

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
BI PREDONIUM	8/2.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
NAFTIDROFURYL	1 TAB	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
IPRATROPIUM	40 UG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
MOMETASONE	50 UG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
SERETIDE	50/500 UG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
DICLOFENAC	150 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	QD	-311	337
MOXONIDINE	0.3 MG	QD	-109	ONGOING
VERAPAMIL	240 MG	QD	-109	ONGOING
MONTELUKAST	10 MG	QD	-99	ONGOING
ESCHERICHIA COLI	6 MG	QD	19	ONGOING
METFORMIN	850 MG	QD	312	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	2 MG	QD	338	421
NADROPARIN	UNK UNKNOWN	OTHER (UNKNOWN)	362	364

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	RUPTURE OF MEDIAL MENISCUS OF RIGHT KNEE
Preferred term	半月板損傷
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 362
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	364
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	CONDITION PRESENT BEFORE STUDY ENTRY
Discontinued Study Drug 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 99 日目にウパダシチニブ 15 mg 群に移行した。BMI は 33.8（肥満と判断された）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），右膝内側半月板断裂（20[redacted] 年），2 型糖尿病（20[redacted] 年～），左足関節部骨折（20[redacted] 年），右足関節部骨折（20[redacted] 年），慢性静脈機能不全（20[redacted] 年～），動脈性高血圧（19[redacted] 年～）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。被験者は半月板損傷／断裂を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 362 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は外傷により右膝内側半月板断裂を発現し，入院した。被験者は 10 年以上膝関節痛の症状があったが，この症状は本事象で悪化しなかった。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 351 日目），投与 375 日目に投与が再開された。治療として右膝内側半月板の半月板部分切除術が行われた。治療薬として nadroparin が投与された。投与 364 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，半月板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，既存の右膝内側半月板断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
突然死	X	X	X	X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo to ABT-494 15 mg QD	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	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
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: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, DEATH, EVENT OF INTEREST*

Event Description	SUDDEN DEATH DUE TO UNKNOWN CAUSES
Preferred term	突然死
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 52 (2 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	52 (2 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	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
急性心筋梗塞	X			X
心筋梗塞	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo to ABT-494 15 mg QD	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 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)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted] / 1	[redacted] / 183	183
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 184	[redacted] / 343	160
ABT-494 PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[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
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
ACETYLSALICYLIC ACID	150 MG	QD	70	ONGOING
CLOPIDOGREL	75 MG	QD	70	ONGOING
SIMVASTATIN	40 MG	QD	70	ONGOING
ENOXAPARIN	60 MG	OTHER (STAT)	70	70
GLYCERYL TRINITRATE	3 ML	EVERY WEEK	70	71
ENALAPRIL	2.5 MG	BID	71	ONGOING
SPIRONOLACTONE	25 MG	QD	71	ONGOING
ATENOLOL	25 MG	BID	212	ONGOING
ISOSORBIDE MONONITRATE	20 MG	BID	212	ONGOING

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

Event Description	MYOCARDIAL INFARCTION
Preferred term	心筋梗塞
AE Onset Date / Rx Day	[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

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

Event Description	NSTEMI
Preferred term	急性心筋梗塞
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 295
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	337
Duration of AE	43 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 CHESTPAIN
Discontinued Study Drug 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。胸部 X 線検査で間質性陰影の増強が認められ，リウマチ肺の可能性があった。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（発現時の年齢 6[redacted] 歳）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。胸部コンピューター断層映像検査で，肺塞栓症が否定され，冠動脈石灰化が認められた。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。心電図検査で前壁中隔心筋梗塞の疑いがある洞調律が認められた。関連する臨床検査値を下表に示す。被験者は経皮カテーテル血管造成術を受け，前壁心筋の生存能が示された。左前下行及び左回旋動脈にステントが留置された。治療薬として acetylsalicylic acid，アトルバスタチ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，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。非 ST 上昇型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，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，閉経後状態及び喫煙者（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	1.92
Day 71	730	Not Reported
Day 72	369	Not Reported
Day 75	77	Not Reported
Day 84	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	BLACK OR AFRICAN AMERICAN

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CAESARIAN SECTION	19[redacted]
CEASARIAN SECTION	19[redacted]
HEARTBURN	[redacted]20[redacted]
HYPEROPIA	20[redacted]
INSOMNIA	20[redacted]
GENITOURINARY: HYSTERECTOMY	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: APPENDECTOMY	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 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 1	[redacted] / 98	98
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted] / 99	[redacted] / 330	232
ADALIMUMAB PERIOD 2 TREATMENT	SC	[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
LEVOTHYROXINE	0.1 UG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVOTHYROXINE	25 MCG	OTHER (TWICE WEEKLY)	Y: 20[redacted]	ONGOING
DICLOFENAC	1 TABLET	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	1 G	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	25 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	-303	ONGOING
ENALAPRIL	5 MG	QD	59	ONGOING
AUGMENTIN	1.2 G	OTHER (STAT)	402	402
CLARITHROMYCIN	500 MG	OTHER (STAT)	402	402
HYDROCORTISONE	200 MG	OTHER (STAT)	402	402
BUDESONIDE	2 PUFFS	BID	402	404
IPRATROPIUM	2 PUFFS	TID	402	404
PARACETAMOL	1 G	QID	402	404
PIP/TAZO	4.5 G	QID	402	404
ACETYLCYSTEINE	200 MG	TID	402	407

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

Event Description	BRONCHOPNEUMONIA
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 402
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	407

Duration of AE	6 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の黒人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化され，投与 99 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。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。被験者は肺炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 402 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は，咳嗽及び呼吸困難を伴う気管支肺炎を発現し，入院した。関連する臨床検査値を下表に示す。喀痰標本のポリメラーゼ連鎖反応検査では，B 型インフルエンザが陽性であった。胸部コンピュータ断層撮影検査では，間質性肺疾患は認められず，下葉気管支に気管支拡張症の徴候が認められた。治療薬として，paracetamol，オーグメンチン配合錠，クラリスロマイシン，ヒドロコルチゾン，ブデソニド，イプラトロピウム，アセチルシステイ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 及び prednisone であった。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 395 日目），投与 459 日目に投与が再開された。投与 404 日目，被験者は退院し，投与 407 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	White Blood Cells Reference Range: 3.80 - 10.70 × 10^9/L	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^9/L	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.91 - 4.28 × 10^9/L
Day 1 (Baseline)	5.00	2.42	2.26
Day 331	3.82	1.97	1.62
Day 422	4.94	3.26	1.51

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
遠隔転移を伴う結腸癌	X	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	7[redacted]	FEMALE	WHITE

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
EROSIONS RIGHT MCP 1-3	[redacted]20[redacted]
INSOMNIA	20[redacted]
MILD DEFORMITIES PJP JOINTS BOTH HANDS	20[redacted]
PERIPHOERAL NEURITIS RIGHT TOES	[redacted]20[redacted]
POST- MENOPAUSAL	20[redacted]
GASTROINTESTINAL: CHOLESYSTECTOMY	20[redacted]
GASTROINTESTINAL: HAEMORROIDECTOMY	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] / 128	128
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 129	[redacted]20[redacted] / 323	195

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
COVERAM	1 TABLET	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DICLOFENAC	25 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SUPRAGESIC	2 TABLETS	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
ZOLPIDEM	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	335
METHOTREXATE	25 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	335
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	85	ONGOING
LEVOTHYROXINE	100 UG	QD	130	ONGOING

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

Event Description	POORLY DIFFERENTIATED CARCINOMA OF THE COLON WITH LIVER METASTATIS
Preferred term	遠隔転移を伴う結腸癌
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 300
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	362 (39 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
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	UNKNOWN AT THIS POINT.
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，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，投与 129 日目にアダリムマブ 40 mg 群に移行した。BMI は 25.8（過体重と判断された），非喫煙者及び少量飲酒者（2 杯未満／日）であった。閉経後であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），不眠症，甲状腺機能低下症，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。被験者は遠隔転移を伴う結腸癌を発現し，死亡した。

Clinical Course of Event 1:

投与 300 日目，被験者は遠隔転移を伴う結腸直腸腺癌を発現し，投与 336 日目に重度の腹痛及び疲労，浮動性めまい，悪心並びに突然の腎機能低下の症状により入院した。被験者は，先行して胃炎と逆流性食道炎（いずれも消失）を発現しており，治療薬としてオメプラゾールを投与していた。また，裂孔ヘルニアを併発していた。投与 340 日目，結腸内視鏡検査が実施され，上行結腸の生検において低分化腺癌が確認された。肝切除術（3 区域）が実施され（日付は報告されなかった），顕微鏡検査において非被包型の腺癌小結節が認められた。投与 362 日目（最終投与後 39 日目），本事象のため被験者は死亡した。剖検は実施されなかった。特定の治療薬は報告されなかったが，被験者は緩和療法を受けていた。本事象に関連する家族歴はなかった。関連する併用薬は，MTX，prednisone，レボチロキシン及びゾルピデムであった。治験薬の皮下投与の最終投与日は投与 323 日目で，経口投与の最終投与日は投与 332 日目であった。詳細情報は提供されなかった。

治験責任医師は，遠隔転移を伴う結腸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，治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，遠隔転移を伴う疾患の発現時の治験薬の投与期間は 10 ヵ月間のみであり，時間的な関連性は考えにくく，可能性は低いことを挙げた。また，リスク因子として被験者の年齢を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
肝炎		X		X
混合性結合組織病	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
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (ONGOING, P3Y 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] / 126	126
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 127	[redacted]20[redacted] / 336	210
ADALIMUMAB PERIOD 2 TREATMENT	SC	[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
MEDROXYPROGESTERONE	1.00 INJECTION	OTHER (3MONTHLY)	Y: 20[redacted]	ONGOING
IBUPROFEN	400.00 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	2.00 TABLETS	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5.00 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	25.00 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	306
ATENOLOL	100. MG	QD	40	ONGOING
PREDNISONE	5.00 MG	QD	216	377
NIFEDIPINE	10.00 MG	BID	297	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT, DEATH*

Event Description	MIXED CONNECTIVE TISSUE DISEASE
Preferred term	混合性結合組織病
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 279
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	445 (108 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	167 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	MIXED CONNECTIVE TISSUE DISEASE
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	DEATH OF SUBJECT

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

Event Description	CLINICAL HEPATITIS
Preferred term	肝炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 297
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MODERATE

Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	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，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 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～）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。被験者は混合性結合組織病及び肝炎を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 279 日目，被験者は疲労，毛髪脱落，口腔内潰瘍及びレイノー現象を伴う混合性結合組織病を発現した。投与 297 日目，被験者はトランスアミナーゼ上昇（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼは基準値上限の 7 倍超，アラニンアミノトランスフェラーゼは基準値上限の 3 倍超）に基づく臨床的な肝炎を発現した。更に，投与 297 日目のアルカリホスファターゼは 191 U/L（基準範囲：31～106 U/L），総ビリルビンは 0.5 mg/dL（基準範囲：0.2～1.2 mg/dL）であり，投与 350 日目の総ビリルビンは 3.5 mg/dL に増加した。腹部超音波検査で軽度の脂肪が認められた。また，投与 317 日目及び投与 357 日目の血小板数は 53 × 10^3/uL（基準範囲：140～400 × 10^3/uL）で血小板減少症を発現し，抗核抗体検査は陽性（2560 超倍，斑紋型）であった。治療薬として prednisone，chloroquine 及びニフェジピンが投与された。スクリーニング時及び投与 337 日目の B 型及び C 型肝炎検査の結果は陰性であった。国際標準化比（INR）は基準範囲内であった。被験者は黄疸が認められたが，他に症状はなく，肝生検を含む診断のための精密検査を拒否した。関連する臨床検査値を下表に示す。臨床的な肝炎に対する治療薬は報告されなかった。併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及び prednisone であった。投与 306 日目，臨床的な肝炎のため MTX は中止された。臨床的な肝炎のため治験薬の皮下投与及び経口投与は中止された（最終投与日は投与 337 日目）。被験者は追跡不能となり，投与 445 日目（最終投与後 108 日目）に死亡したと自発報告があった。剖検が行われたかは不明であった。

治験責任医師及び治験依頼者は，混合性結合組織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，性別（女性）及び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，肝炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Bilirubin Reference Range: 3.00 - 21.00 umol/L	Alanine Aminotransferase Reference Range: 6 - 34 U/L	Aspartate Aminotransferase Reference Range: 9 - 34 U/L	Alkaline Phosphatase-QT Reference Range: 31 - 106 U/L
Day 1 (Baseline)	14	46	32	68
Day 297	8	124	239	191
Day 317	5	16	21	88
Day 337	< 3	24	15	78
Day 350	59	187	Not Reported	374
Day 357	61	170	417	398
Day 378	43	140	377	317

Subject [redacted] ([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 to ABT-494 15 mg QD	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	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
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 TABLET	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	25.00 MG	EVERY WEEK	-299	85
TRAMADOL	1.00 TABLET	PRN	-232	ONGOING
IRON	1.00 TABLET	BID	-78	ONGOING
PREDNISONE	10.00 MG	QD	84	99

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

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	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 184	184
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 185	[redacted]20[redacted] / 336	152
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	2.00 TABLETS	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 TABLET	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREGAMAL	1.00 TABLET	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: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

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℃，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
乳房膿瘍	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
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
OBESITY	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ANTERIOR VERTEBRAL OSTEOPHYTE @ C5	[redacted]20[redacted]
CERVICAL SPINE SPONDYLOSIS	[redacted]20[redacted]
HYPOKALAEMIA	[redacted]20[redacted]
LEFT SIDED PLEURAL-BASEDCBENIGN LIPOMA	[redacted]20[redacted]
OSTEOPENIA	[redacted]20[redacted]
SLIDING HIATUS HERNIA	[redacted]20[redacted]
GASTROINTESTINAL: REPAIR OF CONGENITAL DIAPHRAGMATIC HERNIA	[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)
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 337	337
ADALIMUMAB PERIOD 2 TREATMENT	SC	[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	5.00 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15.00 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
INDAPAMIDE W/PERINDOPRIL	1.00 TABLET	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5.00 MG	QD	-131	ONGOING
POTASSIUM	600.00 MG	QD	1	ONGOING
MELOXICAM	15.0 MG	QD	303	ONGOING

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

Event Description	ABSCESS LEFT BREAST
Preferred term	乳房膿瘍
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 476
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	537
Duration of AE	62 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，アダリムマブ 40 mg 群にランダム化された。BMI は 41.4（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～），左

胸膜の良性脂肪腫（20[redacted]）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。被験者は乳房膿瘍を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 476 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は左乳房のしこりを認め（その他の徴候又は症状はなし），左乳房膿瘍を発現し，投与 497 日目に入院した。被験者は先行して左右腋窩部の脂腺嚢腫（消失）を発現していた。マンモグラフィー検査で左乳房に不規則な低エコー腫瘤病変が認められた。切開及びドレナージの組織病理において，病変は膿瘍であり，悪性でないことが確認された。膿瘍はプロテウス・ミラビリス検査で陽性であった。治療薬としてアモキシシリン／clavulanic acid 及びイブプロフェン／paracetamol が投与された。関連する臨床検査値を下表に示す。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た（中断前の最終投与日は投与 492 日目）。また，本事象のため治験薬の経口投与は中断された（中断前の最終投与日は投与 510 日目）。投与 499 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，左乳房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 × 10^9/L	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^9/L
Day 1 (Baseline)	1.84	6.12
Day 421	1.59	2.52
Day 511	1.52	2.80

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
心房細動	X			
気管支炎	X	X		X
下気道感染	X			X
肺塞栓症	X			X
腎機能障害				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	MULTIPLE

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
LATENT TB	[redacted]20[redacted]
LUNG FIBROSIS AND BRONCHIECTASIS (POST INFECTION)	20[redacted]
OBESE	
PEDAL OEDEMA	20[redacted]
POST MENOPAUSAL	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, P22Y 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] / 1	[redacted] / 183	183
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted] / 184	[redacted] / 337	154
ADALIMUMAB PERIOD 2 TREATMENT	SC	[redacted] / 338	[redacted] / 379	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
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALCIUM CARBONATE	2 TABLETS	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	50000 IU	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ULTRACET	2 TABLETS	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
MELOXICAM	15 MG	QD	Y: 20[redacted]	300
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	380
PREDNISONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	436
HYZAAR	1 TABLET	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FUROSEMIDE	80 MG	QD	-142	389
BUDESONIDE W/FORMOTEROL FUMARATE	1 PUFFS	BID	57	ONGOING
SALBUTAMOL	2 PUFFS	PRN	57	ONGOING
POTASSIUM	2 TAB	BID	300	391
MELOXICAM	15 MG	PRN	307	ONGOING
ENOXAPARIN	80.0 MG	BID	382	383
VERAPAMIL	40.0 MG	TID	382	384
ERTAPENEM	1.0 G	BID	382	388
BUDESONIDE	0.5 MG	BID	382	391
BREVA	N/A N/A	PRN	382	395

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	ACUTE RENAL DYSFUNCTION
Preferred term	腎機能障害
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 296

Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	307
Duration of AE	12 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	BRONCHITIS
Preferred term	気管支炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 380 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	395 (16 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	16 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	MEDICAL HISTORY OF LUNG PROBLEMS
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #3: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ATRIAL FIBRILLATION
Preferred term	心房細動
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 382 (3 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	NO REASONABLE POSSIBILITY

Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	CAUSE IS MOST LIKELY SECONDARY TO PULMONARY EMBOLISM
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

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

Event Description	LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION
Preferred term	下気道感染
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 382 (3 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	395 (16 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	14 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #5: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	PULMONARY EMBOLISM
Preferred term	肺塞栓症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 382 (3 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	700 (321 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	319 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	IMMOBILITY FROM HOSPITALISATION FOR BRONCHITIS AND OTHER RISK FACTORS MENTIONED ABOVE
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）の混血女性であり，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 64（肥満と判断された），元喫煙者（2 箱／日を 22 年間，19[redacted] 年に禁煙）及び非飲酒者であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），潜伏結核，肺線維症及び気管支拡張症（感染後），高血圧，変形性関節症，足部浮腫，肥満であった。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。被験者は腎機能障害，気管支炎，心房細動，下気道感染及び肺塞栓症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 296 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は無症候性の腎機能障害を発現した。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。関連する併用薬は，MTX，prednisone，メロキシカム，hyzaar 及びフロセミドであった。投与 300 日目，腎機能障害のためメロキシカムは中止された。腎機能障害のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 307 日目，腎機能障害は消失したと判断された。

治験責任医師は，腎機能障害は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

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

投与 380 日目（最終投与後 1 日目），被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は気管支炎を発現し，かかりつけ医に入院した。胸部 X 線検査で両側の広範囲に間質性浸潤が認められた。治療薬としてブデソニド及び Breva が投与された。投与 382 日目，被験者は肺塞栓症，心房細動及び下気道感染と診断され，他院に転院した。両側の気管支痙攣，頻呼吸の症状は認められたが，急性の呼吸窮迫は認められなかった。投与 382 日目，コンピュータ断層撮影検査の肺血管造影では，両区域の急性肺塞栓症が認められた。心エコー像では，肺塞栓症によると考えられる肺動脈圧上昇が認められたが，左室機能は良好であった。下肢の超音波検査の実施については報告されなかった。心電図検査で心房細動が認められた。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬としてワルファリン，ベラパミル，エノキサパリン，ブデソニド，グリコピロニウム，インダカテロール及びヒドロコルチゾンが投与された。併用薬は，MTX，prednisone 及び acetylsalicylic acid であった。気管支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 379 日目，経口投与の最終投与日は投与 380 日目）。投与 395 日目（最終投与後 16 日目），被験者は退院し，気管支炎及び下気道感染は消失したと判断された。投与 700 日目（最終投与後 320 日目），肺塞栓症は消失したと判断された。最終診察時点で，心房細動は未消失と判断された。

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。

治験責任医師は，気管支炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，気管支炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

治験責任医師及び治験依頼者は，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，心房細動，肥満（BMI は 64），被験者の年齢及び肺線維症をリスク因子として挙げた（Spuringer, D. Pulmonary fibrosis is associated with an elevated risk of thromboembolic disease. EUR RESPIR J. 2012;39(1):125-32）。

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，高血圧，被験者の年齢，肥満並びに肺線維症及び気管支拡張症をリスク因子として挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Creatinine Reference Range: 31 - 101 umol/L
Day 1 (Baseline)	53
Day 296	81
Day 302	57
Day 338	53

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Creatinine Reference Range: 45 - 84 umol/L	Troponin Reference Range: 0 - 70 NG/L
Day 380	88	40

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Hemoglobin Reference Range: 11.5 - 15.5 g/Dl	White Blood Cells Reference Range: 4 - 11 10^9/L	Neutrophils Absolute Count Reference Range: 2 - 7.5 10^9/L
Day 380	10.3	14.6	10.76
Day 381	Not Reported	24.5	21.17

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Alanine Aminotransferase Reference Range: Not Available	Aspartate Aminotransferase Reference Range: Not Available	C-Reactive Protein: Reference Range: Not Available	D-Dimer Reference Range: Not Available	White Blood Cells Reference Range: 4 - 11 10^9/L
Day 382	41	43	307.1	> 5000	15.5
Day 383	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported	13.6
Day 384	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported	13.9

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 to ABT-494 15 mg QD	7[redacted]	MALE	WHITE

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ESTABLISHED JOINT DAMAGE IN LEFT WRIST	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA	[redacted]20[redacted]
INSOMNIA	[redacted]20[redacted]
PACEMAKER	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: PARTIAL PROSTECTOMY	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT SHOULDER OPERATION	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT WRIST SURGERY	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]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 97	97
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 98	[redacted]20[redacted] / 337	240
ABT-494 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	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ULTRACET	2 TABLETS	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOSAVANCE	70 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALCIUM CARBONATE	2 TABLETS	QD	-352	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	50000 IU	EVERY WEEK	-352	ONGOING
METHOTREXATE	25 MG	EVERY WEEK	-261	ONGOING
ZOLPIDEM	10 MG	QD	-261	ONGOING
AMITRIPTYLINE	25 MG	QD	-48	ONGOING
MELOXICAM	15 MG	QD	-48	ONGOING
AMLODIPINE	5 MG	QD	30	ONGOING
ROSUVASTATIN	10 MG	QD	90	ONGOING
ANESTHETICS, GENERAL	1 DOSE	OTHER (STAT)	157	157
BUPRENORPHINE	0.2-0.4 MG	QID	157	157
CEFAZOLIN	1 G	OTHER (STAT)	157	157
PARACETAMOL	1 G	QID	157	157
PETHIDINE	50 MG	QID	157	157
PROCHLORPERAZINE	12.5 MG	TID	157	157
MYPRODOL	2 TABLETS	QID	157	161

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ESTABLISHED JOINT DAMAGE TO LEFT WRIST DUE TO RA/OA
Preferred term	変形性関節症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 157
Age at AE Onset	8[redacted]
AE Stopped Rx Day	157

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	RA AND OA
Discontinued Study Drug 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，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。BMI は 25.1（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～），骨粗鬆症，左手首手術，既存の左手首関節損傷，左肩関節手術，変形性関節症であった。prednisone（20[redacted]～20[redacted] 年）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。被験者は変形性関節症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 157 日目，被験者（発現時の年齢 8[redacted] 歳）は関節リウマチ及び変形性関節症による既存の左手首関節損傷を発現し，入院した。左親指の手根中手関節切除による関節形成術は成功した。治療薬としてペチジン，プロクロルペラジン，myprodol，paracetamol，ブプレノルフィン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，葉酸，ultracet，メロキシカム，アミトリプチリン，レフルノミド，及び sulfasalazine であった。その他の併用薬は fosavance であった。投与 141 日目，本事象のため治験薬の皮下投与は中断され，投与 180 日目に投与が再開された。また，投与 149 日目，本事象のため治験薬の経口投与は中断され，投与 180 日目に投与が再開された。投与 157 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，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，既存の関節損傷は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，既存の変形性関節症，関節リウマチ及び既存の左手首関節損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
肺結核	X	X		X

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

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

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

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (UNKNOWN)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P20Y 0.06 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)
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] / 337	237
ABT-494 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
AMITRIPTYLINE	50 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALCIUM	2 TABLETS	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	50000 IU	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	10 MG	EVERY WEEK	-62	549
ENALAPRIL	10 MG	BID	204	ONGOING
AMLODIPINE	10 MG	QD	255	ONGOING

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

Event Description	ACTIVE PULMONARY TB
Preferred term	肺結核
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 527
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	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）の混血女性，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（0.06 箱／日を 20 年間）であった。被験者は結核の流行地域に居住中であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）で，病歴は活動性結核（20[redacted]），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。被験者は肺結核を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 527 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は活動性肺結核を発現した。被験者は 20[redacted] 年に活動性結核に対する治療を受けていた。スクリーニング時のクォンティフェロン検査は陽性で，被験者は潜伏結核を有する状態で治験に組入れられた。スクリーニング時の胸部 X 線検査では感染後の変化が認められたが，肺又は胸膜に活動性結核の徴候は認められず，治験薬初回投与 75 日前～投与 255 日目に結核予防薬としてイソニアジド及びピリドキシンが投与された。被験者は，気管支炎様症状によりかかりつけ医を受診した。投与 534 日目，GeneXpert 結核喀痰検査は陽性で，活動性肺結核と診断された。肺以外の症状については不明であった。追加のクォンティフェロンゴールド検査及び胸部 X 線検査は報告されなかった。関連する臨床検査値を下表に示す。多剤耐性結核に対する適応症はなかった。治療薬として rifafour 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，MTX 及び prednisone であった。投与 549 日目，MTX は中止された。最終診察時点で本事象は未消失と判断された。

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

Relevant Laboratory Results:

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)	2.13	4.43
Day 295	3.17	5.07
Day 338	3.06	5.96
Day 421	3.63	7.62
Day 505	4.12	5.82

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
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	[redacted]20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: HYPERCHOLESTEROLEMIA	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
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 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] / 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
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
ESTROGENS CONJUGATED	1.25 MG	QD	-149	ONGOING
ETORICOXIB	90 MG	PRN	-149	ONGOING
ROSUVASTATIN	20 MG	QD	-149	ONGOING
DULOXETINE	30 MG	QD	-149	16
DULOXETINE	60 MG	QD	17	ONGOING
MICONAZOLE	1 APPLICATION	QD	30	37
ENOXAPARIN	60 MG	QD	43	45
ZOLPIDEM	10 MG	QD	43	45
PARACETAMOL	2 TABS	QID	43	46

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

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 DRINKS QD)
CIGARETTES (ONGOING, P41Y 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] / 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
CALCIUM CARBONATE	2 TABS	QD	Y: 19[redacted]	87
DICLOFENAC	25 MG	PRN	Y: 19[redacted]	87
ERGOCALCIFEROL	50 000 UNITS	EVERY WEEK	Y: 19[redacted]	87
LANSOPRAZOLE	30 MG	QD	Y: 19[redacted]	87
PARACETAMOL	1 G	PRN	Y: 19[redacted]	87
TRAMADOL	2 TABLETS	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
AMOXICILLIN	500 MG	TID	23	28
MORPHINE	5 MG	PRN	88	ONGOING
ENALAPRIL	10 MG	BID	89	ONGOING
HYDROCHLOROTHIAZIDE	12.5 MG	QD	89	ONGOING
TRAMADOL	50 MG	PRN	89	ONGOING
PARACETAMOL	100 MG	PRN	89	105
AMITRIPTYLINE	25 MG	OTHER (AT NIGHT)	89	151
FLEET	135 ML	OTHER (STAT)	91	91
SENNA ALEXANDRINA	2 TABS	OTHER (AT NIIGHT)	91	93
OXYGEN	40 %	OTHER (CONTINUES)	95	99
SODIUM CHLORIDE	0.9 %	OTHER (CONTINUES)	95	106
EPINEPHRINE	20 MG	OTHER (CONTINUES)	98	102
ENOXAPARIN	80 MG	BID	98	109
HYDROCORTISONE	50 MG	QID	99	105
HYDROCORTISONE	50 MG	QID	100	102

OXYGEN	21 %	OTHER (CONTINUES)	100	106
CIPROFLOXACIN	500 MG	BID	101	105
LANSOPRAZOLE	30 MG	QD	101	108
METOCLOPRAMIDE	10 MG	PRN	101	109
GLUCOSE	50 %	OTHER (STAT)	102	102
HALOPERIDOL	0.5 MG	OTHER (AT NIGHT)	103	123
MEROPENEM	1 G	OTHER (TDS)	105	109
CHLOROQUINE	200 MG	OTHER (MON-FRI)	109	122
PREDNISONE	7.5 MG	QD	109	126
ENOXAPARIN	40.00 U	QD	119	ONGOING
LORAZEPAM	2 MG	OTHER (AT NIGHT)	119	172

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	57
Duration of AE	33 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: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

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)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	106 (21 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
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: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

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)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	121 (36 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
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 Event	NO

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)
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: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	PULMONARY EMBOLISM
Preferred term	肺塞栓症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 98 (13 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
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)
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: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

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)
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)
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，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 57 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。アドレナリン及びエノキサパリンが投与され，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，椎骨病変，脱髄及び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，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 M^2)	Glomerular Filtration Rate Reference Range: 64 - 104 mL/min/1.73 M^2	C-Reactive Protein Reference Range: < 10 mg/L
Day 98	131	18.0	130	50	Not Reported	118
Day 100	128	28.1	407	13	13	128
Day 101	127	35.5	598	Not Reported	9	Not Reported
Day 102	128	36.5	620	Not Reported	8	312
Day 103	137	21.2	232	Not Reported	25	307
Day 105	137	9.4	113	Not Reported	58	348
Day 106	134	5.1	80	Not Reported	< 60	Not Reported
Day 121	124	35.5	59	Not Reported	< 60	106

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	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	Not Reported	16.7	7.72
100	12.6	Not Reported	Not Reported
101	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 to ABT-494 15 mg QD	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	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 99	99
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 100	[redacted]20[redacted] / 335	236
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
PARACETAMOL	2 TABLETS	PRN	Y: 19[redacted]	ONGOING
TITRALAC	2 TABLETS	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 TABLET	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	50000 IU	OTHER (EVERY 2ND WEEK)	-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～）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
急性呼吸窮迫症候群	X		X	
下気道感染	X			X
肺炎	X	X		X
敗血症性ショック	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
ANEMIA: IRON DEFICIANCY	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
HYSTERECTOMY	20[redacted]
VIT B12 DEFICIENCY	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: TUBAL LIGATION	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: 2/3 HAMMER TOE CORRECTION	[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] / 1	[redacted] / 98	98
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 99	[redacted] / 336	238
ABT-494 PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 337	[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
IRON IN OTHER COMBINATIONS	24 MG	QD	Y: 20[redacted]	391
FOLIC ACID	5 MG	QD	-317	391
MELOXICAM	15 MG	QD	-317	391
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-133	391
IRON	1 CAPSULE	QD	-74	391
ATENOLOL	25 MG	QD	15	391
RISPERIDONE	0.5 MG	BID	92	391
FLUOXETINE	20 MG	QD	127	391
METFORMIN	500 MG	QD	132	391
AMLODIPINE	5 MG	QD	147	391
BUDESONIDE	2 NEBULES	BID	368	368
HYDROCORTISONE	200 MG	OTHER (ONCE OFF)	368	368
AUGMENTIN	1.2 G	OTHER (8 HRLY)	368	373
AZITHROMYCIN	500 MG	QD	368	373
BREVA	1 NEBULE	TID	368	373
OXYMETAZOLINE	2 SPRAYS	OTHER (6 HRLY)	368	373
PARACETAMOL	1 G	QID	368	373
SODIUM CHLORIDE	2 SPRAYS	BID	368	373
CETIRIZINE	10 MG	QD	368	376
CELECOXIB	200 MG	BID	368	377
NOSCAPINE	10 ML	QID	370	373
MIDAZOLAM	5 MG	OTHER (ONCE)	372	372
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	373	391
HYDROCORTISONE	200 MG	OTHER (8 HRLY)	383	385
ESOMEPRAZOLE	40 MG	BID	383	386

FENOTEROL	2 NEBULES	QID	383	390
IPRATROPIUM	2 NEBULES	QID	383	390
PARACETAMOL	1 G	QID	383	390
SODIUM CHLORIDE	1 NEBULES	QID	383	390
AUGMENTIN	1.2 G	OTHER (8 HRLY)	384	385
CLARITHROMYCIN	500 MG	QD	384	385
OMEPRAZOLE	40 MG	QD	384	390
RED BLOOD CELLS	2 UNITS	OTHER (AS PRESCRIBED)	385	385
LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS	1 SACHET	BID	385	390
TARGIN	40/20 MG	BID	385	390
IRON	1000 MG	OTHER (ONCE OFF)	386	386
MOVIPREP	1 SACHET	QD	387	388
HYDROCORTISONE	200 MG	OTHER (6 HRLY)	388	390
SALBUTAMOL	2 PUFFS	PRN	388	391
ENOXAPARIN	40 MG	QD	389	390
METOCLOPRAMIDE	10 MG	OTHER (8 HRLY)	389	390
CEFTRIAXONE	1 G	BID	390	390
ENOXAPARIN	80 MG	OTHER (ONCE OFF)	390	390
MEROPENEM	1 G	OTHER (8 HRLY)	390	390
DOBUTAMINE	250 MG	OTHER (5ML PER HOUR)	390	391
MIDAZOLAM	50 MG	OTHER (CONTUNUOSLY)	390	391
MORPHINE	50 MG	OTHER (CONTINOUSLY)	390	391
PROPOFOL	50 ML	OTHER (1-3MLS HOURLY)	390	391

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

Event Description	LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION
Preferred term	下気道感染
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 368
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	372
Duration of AE	5 DAYS
Severity	LIFE THREATENING
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY

Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

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

Event Description	BILATERAL PNEUMONIA
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 383
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	391 (8 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	9 DAYS
Severity	LIFE THREATENING
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, LIFE THREATENING

EVENT #3: SERIOUS ADVERSE EVENT, DEATH*

Event Description	ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME
Preferred term	急性呼吸窮迫症候群
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 390 (7 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	391 (8 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	2 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, PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT

EVENT #4: SERIOUS ADVERSE EVENT, 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] / 390 (7 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	391 (8 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	2 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, PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY, LIFE THREATENING

* 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 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～），高血圧，潜伏結核及び鉄欠乏性貧血であった。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]～20[redacted] 年）を使用中であった。被験者は急性呼吸窮迫症候群，下気道感染，肺炎及び敗血症性ショックを発現し，死亡した。

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

投与 368 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は下気道感染を発現し，投与 367 日目に入院した。被験者は，先行して非重篤の下気道感染（消失）を発現していた。被験者は，咳嗽（2 週間前から罹患），腹部圧痛，腹痛及び慢性貧血を有していた。胸部 X 線検査で，両肺に間質性陰影及び全体的に下気道感染の特徴が認められた。関連する臨床検査値を下表に示す。下気道感染の治療薬として，ブデソニド，ヒドロコルチゾン，ノスカピン，オーグメンチン配合錠，アジスロマイシン，paracetamol，塩化ナトリウム，オキシメタゾリン，Breva 及びセチリジンが投与された。関連する併用薬はメトホルミンであった。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX，メロキシカム及びセレコキシブであった。下気道感染，咳嗽，腹部圧痛，腹痛及び慢性

貧血のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 371 日目，被験者は退院した。投与 372 日目，下気道感染は消失したと判断された。

投与 384 日目，被験者は頻呼吸を伴う両側性肺炎を発現し，入院した。投与 391 日目（最終投与後 8 日目），被験者は死亡した。入院時，被験者は，湿性咳嗽，胸部絞扼感，全身の筋肉痛及び関節痛，並びに発熱及び悪寒を有していた。酸素飽和度は正常で，胸部 X 線検査では感染症の徴候は認められなかった。投与 389 日目，被験者の *haemophilus* 感染が認められた。肺塞栓症が疑われたが，コンピュータ断層撮影検査で否定された。投与 389 日目，胸部コンピュータ断層撮影検査で，両肺の広範囲に肺硬化が認められた。関連する臨床検査値を下表に示す。胸部 X 線検査でも両肺の広範囲に気腔硬化が認められた。微生物に対する喀痰標本の結果は，肺炎の発現期間を通して陰性であった。投与 390 日目，被験者は急性呼吸窮迫症候群及び敗血症性ショックを発現した。被験者は容体が悪化し，呼吸窮迫を発現し，気管挿管された。その後，蘇生法が必要となったが成功せず，投与 391 日目に被験者は死亡した。治療薬として，セフトリアキソン，フェノテロール，イプラトロピウム，塩化ナトリウム，及びメロペネムが投与された。併用薬は，メロキシカム，MTX，鉄，アテノロール，リスペリドン，fluoxetine，メトホルミン及びアムロジピンであった。死亡診断書には，死因は自然死と推定すると記載されていた。肺炎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 383 日目）。

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

治験責任医師は，急性呼吸窮迫症候群は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，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，他の病因として肺炎に関連している可能性の方が高いことを挙げた。

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「関連なし」と判断し，他の病因として肺炎に関連している可能性の方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	White Blood Cell Count Reference Range: 3.80 - 10.70 × 10^9/L	Hemoglobin Reference Range: 11.6 - 16.4 g/dL
Day 1 (Baseline)	2.06	6.94	9.81	11.4
Day 337	1.86	10.99	13.91	9.2
Day 367	Not reported	12.74 (reference range: 2.00 - 7.50 × 10^9/L)	17.7 (reference range: 4.0 - 11.0 × 10^9/L)	9.2 (reference range: 11.5 - 15.5 g/dL)
Day 383	Not reported	10.35 (reference range: 2.00 - 7.5 × 10^9/L)	12.4 (reference range: 4.0 - 11.0 × 10^9/L)	8.5
Day 385	Not reported	Not reported	Not reported	11

Treatment Day	Blood Urea Nitrogen Reference Range: 1.4 - 8.6 mmol/L	Creatinine Reference Range: 31 - 101 umol/L	Glomular Filtration Rate by MDRD No Reference Range mL/min/1.73m2
Day 1 (Baseline)	7.7	65	90.1 (At Screening)
Day 337	7.6	79	Not reported
Day 367	11.3 (reference range: 2.1 - 7.1 mmol/L)	131 (reference range: 45 - 84 umol/L)	42 (CKD-EPI eGFR reference range: > 90 mL/min/1.73m2)
Day 369	8.6 (reference range: 2.1 - 7.1 mmol/L)	100 (reference range: 45 - 84 umol/L)	58 (CKD-EPI eGFR reference range: > 90 mL/min/1.73m2)
Day 383	7.9 (reference range: 2.1 - 7.1 mmol/L)	Not reported	Not reported

Treatment Day	Partial pressure of carbon dioxide Reference Range: 4.5 - 6.1 kPA	Partial pressure of oxygen Reference Range: 11.0 - 15.0 kPA	Actual Bicarbonate Reference Range: 23 - 27 mmol/L	Oxygen Saturation Reference Range: 95 - 99%
Day 1 (Baseline)	Not reported	Not reported	Not reported	Not reported
Day 383	4.1	Not reported	18	97%
Day 390 (Post-treatment Day 7)	4.2 (12:30)	3.8 (10:24) 10.7 (12:30) 6.1 (21:01)	19 (10:24) 19 (12:30) 20 (21:01)	54% (10:24) 81% (21:01)

Subject [redacted] ([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	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 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] / 1	[redacted] / 183	183
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 184	[redacted] / 342	159
ABT-494 PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[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
FOLIC ACID	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METFORMIN	500 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
VITAMIN B COMPLEX	1 TABLET	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SIMVASTATIN	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALTRATE PLUS	1 TABLET	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CELECOXIB	200 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
NATTO K2 OSTEO	1 TABLET	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
AMITRIPTYLINE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	182
ULTRACET	2 TABLETS	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
ESOMEPRAZOLE	40 MG	QD	30	ONGOING
MOVICOL	1 SACHET	QD	57	ONGOING
LEVOFLOXACIN	750 MG	QD	112	116
PROBIOTICS	250 MG	BID	112	116
TRAMADOL	2 TABLETS	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] / 112
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	116
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	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 to ABT-494 15 mg QD	7[redacted]	MALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
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 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		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
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 (QOD (EVERY OTHER DAY))	98	503

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] / 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 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，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，元喫煙者（1 箱／日を 50 年，20[redacted] 年に禁煙）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び高血圧であった。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
変形性関節症	X			

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

Medical History*	Onset Date
ASTHMA	19[redacted]
BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA	[redacted]20[redacted]
DIABETES MELLITUS	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: BOTH KNEE	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
OSTEOPENIA	[redacted]20[redacted]
GASTROINTESTINAL: CHOLECYSTECTOMY	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: THRA, RT(TOTAL HIP REPLACEMENT ARTHROPLASTY	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (UNKNOWN)	ALCOHOL (BEFORE,2 - 4 DRINKS QD)
CIGARETTES (BEFORE, P45Y 2 PACK QD)	
CIGARS (BEFORE)	
PIPES (UNKNOWN)	

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
FAMOTIDINE	20 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
REPAGLINIDE	4.5 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-364	ONGOING
LIMAPROST	5 MCG	TID	253	370
AMLODIPINE	5 MG	QD	266	ONGOING
LINAGLIPTIN	1 TAB	QD	266	ONGOING
ROSUVASTATIN	10 MG	QD	266	ONGOING
SARPOGRELATE	300 MG	QD	266	ONGOING
TAMSULOSIN	0.2 MG	QD	281	340
CILOSTAZOL W/GINKGO BILOBA	1 TAB	BID	281	370
GABAPENTIN	300 MG	TID	281	370
ZALTOPROFEN	300 MG	TID	295	385

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	TOTAL KNEE REPLACEMENT ARTHROPLASTY DUE TO OSTEOARTHRITIS
Preferred term	変形性関節症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 370
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	403
Duration of AE	34 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, OA, UNDELINE DISEASE AS RA

Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）のアジア人男性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。BMI は 28.9（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～），糖尿病，骨減少症，両膝の変形性関節症（20[redacted] 年），右股関節の人工股関節全置換術（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。被験者は変形性関節症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 370 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は，変形性関節症のため右膝の人工膝関節全置換術を行い，投与 385 日目に入院した。膝痛の症状が認められた。治験薬の投与が中断されることはなかった。治療として，人工膝関節全置換術が行われ，改善が認められた。治療薬の報告はなかった。投与 403 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，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，既存の関節リウマチ及び過去の人工股関節全置換術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
急性腎障害		X		X
播種性帯状疱疹	X			X
潜伏結核				X

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

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
PARKINSON'S DISEASE	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
EXTRACORPOREAL(CELECTROHYDRAULIC) SHOCK WAVE LITHOTRIPSY	[redacted]20[redacted]
LEFT LEG TINGLING	[redacted]20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: ENDOSCOPIC PANSINUS SURGERY	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: TOTAL KNEE REPLACEMENT, LEFT	[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)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted] / 1	[redacted] / 95	95
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 96	[redacted] / 336	241

Other Medications - Medications 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: 20[redacted]	340
TRIBENZOR	1 TABLET	QD	Y: 20[redacted]	340
MADOPAR	218.75 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	-162	337
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-140	337
RASAGILINE	1 MG	QD	-113	ONGOING
ROPINIROLE	8 MG	QD	77	ONGOING
VIMOVO	1 TABLET	QD	296	337
CORYDALIS YANHUSUO TUBER W/IPOMOEA NIL SEED	1 TABLET	QD	335	335
ULTRACET	1 TABLET	QD	335	335
VALACICLOVIR	500 MG	BID	335	335
ACICLOVIR	1 FINGERTIP	OTHER (EVERY 4 HOUR)	336	336
CHLORPHENAMINE	1 MG	TID	336	336
ACICLOVIR	250 MG	TID	337	339
DEXIBUPROFEN	400 MG	TID	337	339
GABAPENTIN	100 MG	TID	337	339
PREDNISOLONE	5 MG	QD	337	357
CORYDALIS YANHUSUO TUBER W/IPOMOEA NIL SEED	30 MG	QD	338	338
ACICLOVIR	250 MG	QD	340	340
DEXIBUPROFEN	400 MG	BID	340	340
FUROSEMIDE	20 MG	QD	340	340
GABAPENTIN	100 MG	BID	340	340
METOCLOPRAMIDE	10 MG	QD	340	340
CALCIUM ACETATE	710 MG	TID	340	341

FUROSEMIDE	80 MG	QD	340	341
ACETYLCYSTEINE	200 MG	TID	344	351
NEBIVOLOL	5 MG	QD	344	386
TRIBENZOR	1 TABLET	QD	344	386

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

Event Description	DISSEMINATED HERPES ZOSTER
Preferred term	播種性帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 333
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	382 (46 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	50 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: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	ACUTE KIDNEY INJURY
Preferred term	急性腎障害
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 340 (4 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	365 (29 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	26 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	YES
SAE Criteria	NONE

EVENT #3: EVENT OF INTEREST*

Event Description	LATENT TB
Preferred term	潜伏結核
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 344 (8 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	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，プラセボ群にランダム化され，投与 96 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～），高血圧，体外衝撃波砕石（電気水圧破砕）（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」）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は播種性帯状疱疹，急性腎障害及び潜伏結核を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 333 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は播種性帯状疱疹を発現し，入院した。発熱並びに顔面，胸部及び右下腿の小水疱が認められた。小水疱は，左側 T2，右側 L4，両側 Vb-3 及び両側 C2 領域の皮膚分節に認められた。皮膚以外の症状は認められなかった。被験者は陰圧隔離室に移った。治療薬として，アシクロビル（投与 340 日目の 1 日のみ静脈内及び局所に投与），chlorphenamine，バラシクロビル，acyclovir，dexibuprofen，Ultracet，prednicarbate，ガバペンチン及び corydalis 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 340 日目（アシクロビル投与日），被験者は急性腎障害を発現し，血清クレアチニンは 7.00 mg/dL 以上で，尿量減少が認められたため治験薬の投与を中止した。関連する臨床検査結果を下表に示す。その後，投与 358 日目（最終投与後 22 日目）に血清クレアチニンは基準範囲近くの 1.25 mg/dL まで減少した。治験責任医師は，急性腎障害はアシクロビル投与に関係すると判断した。治療薬としてフロセミドが投与された。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 336 日目，皮下投与の最終投与日は投与

323 日目）。投与 344 日目（最終投与後 8 日目），被験者は退院した。投与 365 日目（最終投与後 29 日目），急性腎障害は消失したと判断された。投与 382 日目（最終投与後 46 日目），播種性帯状疱疹は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，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，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:

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	Serum Creatinine Reference Range: 0.5 - 1.3 mg/dL
Baseline (Day 1)	0.64	10.62	1.0
Day 295	1.52	8.81	1.1
Day 340 (Post-Treatment Day 5)	N/A	N/A	7.00 (Reference Range: 0.8 - 1.2 mg/dL)
Day 341 (Post-Treatment Day 6)	N/A	N/A	7.95 (Reference Range: 0.8 - 1.2 mg/dL)
Day 342 (Post-Treatment Day 7)	N/A	N/A	7.36 (Reference Range: 0.8 - 1.2 mg/dL)
Day 343 (Post-Treatment Day 8)	N/A	N/A	5.02 (Reference Range: 0.8 - 1.2 mg/dL)
Day 344 (Post-Treatment Day 9)	2.01	4.48	2.46 (Reference Range: 0.8 - 1.2 mg/dL)
Day 357 (Post-Treatment Day 22)	N/A	N/A	1.28 (Reference Range: 0.8 - 1.2 mg/dL)
Day 358 (Post-Treatment Day 23)	N/A	N/A	1.25 (Reference Range: 0.8 - 1.2 mg/dL)

Clinical Course of Event 3:

投与 344 日目（最終投与後 8 日目），本被験者は潜伏結核を発現した。被験者はクォンティフェロン検査が陰性で治験に組入れられた。投与 344 日目，48 週時の来院日に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は陽性であった（セロコンバージョン）。スクリーニング時の結核のリスク因子は陰性と評価され，活動性結核の症状は

みられず，胸部 X 線検査も正常であった。治療薬は報告されなかった。併用関節リウマチ治療薬は MTX であった。潜伏結核のため治験薬の投与が中断されることはなかった。最終診察時点で，潜伏結核は未消失と判断された。

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
皮膚損傷	X			

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

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
LATENT TB	20[redacted]
POST MENOPAUSAL	
NEUROLOGIC AND PSYCHIATRIC SYSTEM: INTRACRANIAL HEMORRHAGE	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] / 183	183
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 184	[redacted]20[redacted] / 334	151
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
CANDESARTAN	1 TABLET	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
NIFEDIPINE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	591
REBAMIPIDE	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CELECOXIB	200 MG	QD	Y: 20[redacted]	334
METHOTREXATE	12.5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISOLONE	2.5 MG	QD	-142	502
PYRIDOXINE	50 MG	QD	-26	251
CARNITINE	1 CAP	BID	184	502
ALMAGATE	650 MG	TID	239	247
CEFACLOR	250 MG	TID	239	247
LOXOPROFEN	650 MG	TID	239	247
MOXIFLOXACIN	5 (TOTAL VOLUME) ML	OTHER (EVERY 2HOURS)	239	247
PREDNISOLONE	5 (TOTAL VOLUME) ML	OTHER (EVERY 2 HOURS)	239	247
MOXIFLOXACIN	5(TOTAL VOLUME) ML	OTHER (EVERY 3 HOURS)	248	258
PREDNISOLONE	5(TOTAL VOLUME) ML	OTHER (EVERY 3 HOURS)	248	258
ACECLOFENAC	100 MG	QD	258	258
CIMETIDINE	200 MG	QD	258	258
IMMUNOGLOBULIN ANTI-CLOSTRIDIUM TETANI TOXIN	250 IU	QD	258	258
NETILMICIN	150 MG	QD	258	258
MOMETASONE	2.2 ML	BID	258	259
CEFAZEDONE	1 G	BID	258	260
GALLAMINE	10 MG	QD	258	260

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	RT LEG LOW AREA SKIN INJURY
Preferred term	皮膚損傷
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 258
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	330

Duration of AE	73 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	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，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。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。被験者は皮膚損傷を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 258 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は交通事故で右下腿の皮膚損傷を発現し，入院した。治療として縫合が行われ，治療薬として aceclofenac，netilmicin，cefazedone，cephradine，ムピロシン，抗破傷風菌免疫グロブリン及び streptokinase 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 260 日目，被験者は退院した。投与 330 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，皮膚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，外傷に関連していることを挙げた。

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
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	[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	[redacted]20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	[redacted]20[redacted]
MIGRAINE HEADACHE: HEADACHE	[redacted]20[redacted]
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	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
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 (MONTHLY)	-306	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	-305	ONGOING
PREDNISONE	7.5 MG	QD	-207	168
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-207	372
BENICAR HCT	1 TABLET	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	310
Duration of AE	144 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 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，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，被験者は右脛骨折及び右腓骨折を発現し，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。投与 310 日目，腓骨骨折及び脛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，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
肺癌第 4 期、細胞タイプ不明	X	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
HYPERLIPIDEMIA: DYSLIPEMIA	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
PEPTIC ULCER DISEASE: DIGESTIVE HEMORRHAGE SECONDARY TO GASTRIC ULCER	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
LATENT TUBERCULOSIS	[redacted]20[redacted]
CARDIOVASCULAR: ABDOMINAL AORTIC ANEURYSM	[redacted]20[redacted]
CARDIOVASCULAR: THROMBECTOMY	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, 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] / 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	[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
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	500
FOLIC ACID	5 MG	OTHER (FOUR TIMES A WEEK)	Y: 20[redacted]	501
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LOSARTAN	25 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	-239	513
ATORVASTATIN	20 MG	QD	-65	ONGOING
MANIDIPINE	5 MG	QD	-65	ONGOING

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

Event Description	STAGE IV LUNG CARCINOMA
Preferred term	肺癌第 4 期、細胞タイプ不明
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 492
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	524 (20 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	33 DAYS
Severity	UNKNOWN
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	FORMER SMOKER
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION, 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 日目にウパダチシニブ 15 mg 群に移行した。元喫煙者（喫煙時期及び量は不明，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，高脂血症，腹部大動脈瘤及び血栓除去であった。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。被験者は肺癌第 4 期、細胞タイプ不明を発現し，死亡した。

Clinical Course of Event 1:

投与 492 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は，肺癌第 4 期を発現し，投与 505 日目に入院した。右半胸郭痛及び右肩痛が 2 週間継続した。診察では，胸痛，無力症，食欲不振，呼吸困難の症状が認められた。胸部 X 線検査で，肺門腫瘤が認められた。胸部コンピュータ断層撮影検査では，肺癌の所見と一致する肺門・縦隔腫瘤，右傍気管アデノパシー及び転移と適合する肝臓の局所性病変を認めた。投与 510 日目，生検を伴う気管支鏡検査が行われ，最終的に肺癌第 4 期が認められた。免疫組織化学検査では，結論が出なかった。バイタルサインは正常，熱はなく，最小労作時呼吸困難を伴う発汗，安静時酸素飽和度は 91.6%，腹部膨満が認められたが，咳嗽及び浮腫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，トラマドール，モルヒネ，エノキサパリン，metamizol，paracetamol，megestrol 及びアルプラゾラムが投与された。治療薬として venofer が静脈内投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及び prednisone であった。治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 504 日目）。病期進行のため，緩和療法が開始された。食欲不振は持続したが，痛みがコントロールされ，被験者は以前よりもよく眠れているようだった。投与 524 日目（最終投与後 20 日目），被験者は死亡した。剖検結果及び死亡診断書は入手できなかった。

治験責任医師は，肺癌第 4 期、細胞タイプ不明は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，肺癌第 4 期、細胞タイプ不明は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，被験者の年齢及び元喫煙者を含むリスク因子を挙げ，肺癌第 4 期の診断時のウパダチシニブの投与期間はわずか 10 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。

Relevant Laboratory Values:

Treatment Day	**Lactate Dehydrogenase Reference Range: 219 - 439 IU/L**	**Alkaline Phosphatase Reference Range: 35 - 125 U/L**	**Hemoglobin Reference Range: 12.5 - 17.0 g/dL**	**Potassium Reference Range: 3.4 - 5.4 mEq/L**	**Creatinine Reference Range: 0.5 - 1.3 mg/dL**	**Uric Acid Reference Range: 2.5 - 8.3 mg/dL**
Baseline (Day 1)	Not Reported	78	10.3	4.9	1.0	6.7
Day 506	12384	993 (Reference Range: 91 - 270 IU/L)	9.5 (Reference Range: 13 - 18 g/dL)	6.6 (Reference Range: 3.5 – 5 mEq/L)	1.74 (Reference Range: 0.72 - 1.18 mg/dL)	9.8 (Reference Range: 3.4 - 7 mg/dL)

Treatment Day	Aspartate Aminotranserase Reference Range: 11 - 36 U/L	Bilirbuin Reference Range: 0.2 - 1.2 mg/dL
Baseline (Day 1)	23	0.3
Day 506	176 (reference range: 4 - 40 IU/L)	0.34 (reference range: 0.1 - 1.3 mg/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
過形成性胆嚢症	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
OVERWEIGHT	
POSTMENOPAUSAL STATE	20[redacted]
VARICOSE VEINS	
GASTROINTESTINAL: SPLENECTOMY	19[redacted]
GASTROINTESTINAL: THYROIDECTOMY	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (BEFORE, P3Y 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] / 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	[redacted]20[redacted] / 472	136

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
NOVOTHYRAL			Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	15 MG	EVERY WEEK	-183	ONGOING
METHOTREXATE	25 MG	EVERY WEEK	-119	471
COLECALCIFEROL	2000 IU	QD	86	ONGOING

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

Event Description	ADENOMYOMATOSIS
Preferred term	過形成性胆嚢症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 469
Age at AE Onset	5[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	OTHER CAUSE OF EVENT RISK FACTORS, BAD DIET
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 183 日目にウパダシチニブ 15 mg 群に移行した。BMI は 27.1（過体重と判断された），少量飲酒者（2 杯未満／日）であった。閉経後であった。病歴は，脾摘（19[redacted] 年），関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。副腎皮質ステロイド（20[redacted]～20[redacted] 年）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。被験者は過形成性胆嚢症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 469 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は，腺筋腫症を発現し，投与 481 日目，入院した。腹水及び肝性脳症は陰性だった。アラニンアミノトランスフェラーゼ，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びアルカリホスファターゼは，基準範囲内であった。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬の報告はなかった。投与 482 日目，肝臓の区域 V 及び VI の切除と

共に，胆嚢切除が行われた。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 462 日目，経口投与の最終投与日は投与 472 日目）。投与 484 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。

治験責任医師は，過形成性胆嚢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，過形成性胆嚢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，性別（女性），被験者の年齢及び過体重を含むリスク因子を挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	**Erythrocyte Sedimentation Rate** **Reference Range Not provided mm/h**	**Total Bilirubin** **Reference Range: 0.2 - 1.2 mg/dL**
Day 1 (Baseline)	66	0.3
Day 421	81	0.3
Day 481	2 (Reference Range: 2 - 10 mm/h)	Not reported
Day 505	104	0.4

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
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 to ABT-494 15 mg QD	6[redacted]	MALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
HYPERLIPIDEMIA	20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
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	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
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
PYRIDOXINE	50 MG	QD	-16	ONGOING
LOSARTAN	50 MG	QD	1	ONGOING
BROWN MIXTURE	15 ML	QID	29	32

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

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)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	56 (18 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
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
外陰部扁平上皮癌	X	X		X

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

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
LATENT TB	
MUSCULOSKELETAL: BILATERAL KNEES JOINT REPLACEMENT	

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] / 336	154
ABT-494 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
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-98	ONGOING
CARBOMER	1 GTT	OTHER (HS)	-98	336
FOLIC ACID	5 MG	TID	99	336
BISOPROLOL	1.25 MG	QD	103	ONGOING
NIFEDIPINE	30 MG	QD	103	ONGOING
RIVAROXABAN	5 MG	QD	103	ONGOING
DIMETICONE	40 MG	BID	112	ONGOING
MOSAPRIDE	5 MG	BID	112	ONGOING
PANTOPRAZOLE	40 MG	QD	112	ONGOING
PREDNISOLONE	5 MG	PRN	127	323
FOSAVANCE	70 MG	EVERY WEEK	295	ONGOING

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

Event Description	SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF VULVA
Preferred term	外陰部扁平上皮癌
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 327
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	359 (22 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

* 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，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 25.2（過体重と判断された），非喫煙者であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），高血圧であった。メトトレキサート

（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）を使用中であり，プレドニゾロン（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者は外陰部扁平上皮癌を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 327 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は外陰部扁平上皮癌を発現し，入院した。被験者は子宮頚部癌の家族歴（被験者の姉妹 3 名が罹患）を有しており，腫脹，両下肢浮腫及び体重減少の症状があった。本被験者は，大陰唇全体に化膿を伴う潰瘍性創傷を発現した。投与 330 日目，入院後の生検で左外陰部扁平上皮癌が認められた。この外陰部癌は中分化型と判断され，腫瘍の転移は認められなかった。投与 332 日目，被験者は退院した。

投与 342 日目，被験者は外陰部扁平上皮癌の治療のため再来院した。投与 344 日目，被験者は，根治的外陰切除，鼠径部リンパ節郭清，及び局所皮弁法による左会陰欠損の再建を受けた。リンパ節の外科病理検査で，腫瘍転移は認められなかった。投与 356 日目，被験者は腫脹を訴えた。ドレナージ管が挿入され，黄透明の液 70 mL が排出された。投与 358 日目，ジャクソン・プラットドレーンチューブが外された。投与 359 日目，pigtail 型ドレーンチューブが外された。治療薬として，予防の目的でセファレキシン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 及びプレドニゾロンであった。投与 337 日目，治験薬の皮下投与は中止された。また，投与 329 日目，治験薬の経口投与は中断され，投与 337 日目に投与が再開されたが，その後中止された（最終投与日は投与 337 日目）。投与 359 日目（最終投与後 22 日目），被験者は退院し，外陰部扁平上皮癌は消失したと判断された。

治験責任医師は，外陰部扁平上皮癌は治験薬との因果関係「関係あり」と判断した。治験依頼者は，外陰部扁平上皮癌は治験薬との因果関係「関係なし」と判断し，他の病因としてヒトパピローマウイルスへの感染との関連を挙げ，リスク要因として被験者の年齢を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
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	ORAL	[redacted] / 1	[redacted] / 126	126
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted] / 127	[redacted] / 336	210
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
CLOPIDOGREL	75 MG	QD	-330	ONGOING
FAMOTIDINE	20 MG	BID	-330	ONGOING
HYZAAR	0.5 TABLET	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 TABLET	QD	36	ONGOING
CLONAZEPAM	0.5 MG	OTHER (HS)	36	ONGOING

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

Event Description	RIGHT ACUTE PYLONEPHRITIS
Preferred term	急性腎盂腎炎
AE Onset Date / Rx Day	[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
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	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DIABETES MELLITUS: DIABETUS MELLITUS	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: GASTROESOPHAGEAL REFLUX	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 154	154
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 155	[redacted]20[redacted] / 343	189
ADALIMUMAB PERIOD 2 TREATMENT	SC	[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
METFORMIN	1000 MG	QD	Y: 20[redacted]	196
METFORMIN	2000 MG	BID	Y: 20[redacted]	196
LANSODOM	30 MG LANSOPRAZOLT+30 MG DOMPERIDON SR MG	QD	-228	196
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	-136	196
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-136	196
PREDNISOLONE	5 MG	QD	-136	196
ACETYLSALICYLIC ACID	10 MG	QD	175	196
PIRACETAM	800 MG	BID	175	196

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	HIP OSTREOARTHRITIS
Preferred term	変形性関節症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 210
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	211
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	HIP OSTREOARTTIROSIS
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化され，投与 155 日目にアダリムマブ 40 mg 群に移行した。BMI は 38.0（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～）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。被験者は変形性関節症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 210 日目，被験者は変形性股関節症を発現し，人工股関節全置換の待機的手術のため入院した。股関節痛及び跛行の症状が認められた。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 232 日目に投与が再開された。投与 196 日目，本事象のため治験薬の経口投与は中断され，投与 232 日目に投与が再開された。投与 211 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，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，肥満及び関節リウマチの病歴（20 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
帯状疱疹				X
リンパ球減少症				X
肺炎	X			X

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

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: CHRONIC ANEMIA DUE TO RA ACTIVITY	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date

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)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 129	129
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 130	[redacted]20[redacted] / 338	209
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
DROSPIRENONE W/ETHINYLESTRADIOL	0.02/3 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
IRON	320 MG	BID	-233	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	-182	259
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	QD	-90	340
METHOTREXATE	10 MG	EVERY WEEK	-44	259
BIOTIN	5 MG	QD	25	ONGOING
CEFTRIAXONE	2000 MG	BID	259	269
AMBROXOL	30 MG	TID	259	270
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	294	ONGOING
METHOTREXATE	10 MG	EVERY WEEK	294	636
METHYLPREDNISOLONE	8 MG	QD	341	ONGOING

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

Event Description	PNEUMONIA
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 259
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	278
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 #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	LYMPHOCYTOPENIA
Preferred term	リンパ球減少症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 589
Age at AE Onset	3[redacted]

AE Stopped Rx Day	619
Duration of AE	31 DAYS
Severity	LIFE THREATENING
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #3: EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 634
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	659
Duration of AE	26 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，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 130 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」）及びメチルプレドニゾロン（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は肺炎，リンパ球減少症及び帯状疱疹を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 259 日目，被験者（発現時の年齢 3[redacted] 歳）は肺炎を発現し，39.0℃ の発熱，乾性咳嗽，吸気時の胸痛及び疲労により入院した。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬としてセフト

リアキソン，アンブロキソール及びモキシフロキサシンが投与された。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 MTX であった。投与 243 日目，肺炎のため治験薬の皮下投与は中断され，投与 294 日目に投与が再開された。また，投与 259 日目，肺炎のため治験薬の経口投与は中断され，投与 288 日目に投与が再開された。投与 270 日目，被験者は退院した。投与 278 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 589 日目，被験者（発現時の年齢 3[redacted] 歳）はリンパ球減少症を発現した。関連する臨床検査値を下表に示す。リンパ球減少症のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 619 日目，リンパ球減少症は消失したと判断された。リンパ球減少症の発現中に感染は認められなかった。

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 3:

投与 634 日目，被験者（発現時の年齢 3[redacted] 歳）は左側 T5～T8 領域の複数（4 箇所）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。関連する臨床検査結果を下表に示す。治療薬としてバラシクロビル及びアシクロビルクリームが投与された。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。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 636 日目），投与 659 日目に投与が再開された。投与 659 日目，帯状疱疹は消失したと判断された。

治験責任医師は，帯状疱疹は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values:

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.91 - 4.28 × 10^9/L	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^9/L
Day 1 (Baseline)	0.77	9.67
Day 211	0.82	10.67
Day 294	0.84	12.31
Day 589	0.45	12.42
Day 619	1.59	8.96

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
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 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] / 159	159
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 160	[redacted]20[redacted] / 336	177
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
INTRAUTERINE CONTRACEPTIVE DEVICE			Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	7.5 MG	EVERY WEEK	-256	ONGOING
METHOTREXATE	10 MG	EVERY WEEK	-147	ONGOING

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

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
鼠径ヘルニア	X			
肺炎	X			X

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

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHRONIC PHARYNGITIS IN REMISSION	[redacted]20[redacted]
DEVIATION OF BOTH INTERNAL CAROTID ARTERIES	[redacted]20[redacted]
POLYSEGMENTAL OSTEOCHONDROSIS	[redacted]20[redacted]
SECONDARY POLIOSTEOARTROSIS	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: OSTEOMETALOSYNTEZ LEFT HUMERUS	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: REMOVAL OF BAKER'S CYST IN LEFT KNEE	[redacted]20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: REMOVAL OF BAKER'S CYST IN 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)
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
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-125	ONGOING
FOLIC ACID	15 MG	EVERY WEEK	-124	ONGOING
MELOXICAM	7.5 MG	QD	-95	ONGOING

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

Event Description	PNEUMONIA
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 218
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	235
Duration of AE	18 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: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	WORSENING OF INGUINAL RIGHT SIDE HERNIA
Preferred term	鼠径ヘルニア
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 422
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	492
Duration of AE	71 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，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。被験者は肺炎及び鼠径ヘルニアを発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 218 日目，被験者は肺炎を発現し，投与 220 日目に高体温（3 日間持続），咳嗽，呼吸困難及び全身脱力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 X 線検査で肺炎が認められた。治療薬としてレボフロキサシン，セフトリアキソン，スピラマイシン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，MTX であった。肺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 211 日目），投与 239 日目に投与が再開された。また，肺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 218 日目），投与 230 日目に投与が再開された。投与 235 日目，被験者は退院し，肺炎は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，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 422 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は，右側鼠径ヘルニアの増悪が発現し，運動中の不快感により入院した。被験者は先行して右側鼠径ヘルニア（非重篤な有害事象）を発現しており，ヘルニアが大きくなっていることに気づいた。右側鼠径ヘルニアは手術により問題なく切除された。治療薬として metamisol 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。鼠径ヘルニアのため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 492 日目，被験者は退院し，鼠径ヘルニアは消失したと判断された。

治験責任医師は，鼠径ヘルニア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，鼠径ヘルニアは治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，被験者の年齢及び性別をリスク因子として挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	White Blood Cells Reference Range: 3.80 - 10.70 × 10^9/L	Erythrocyte Sedimentation Rate Reference Range: 0 - 20 mm/h	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.91 to 4.28 × 10^9/L	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 to 7.23 × 10^9/L
Day 1 (Baseline)	9.13	30	1.47	7.04
Day 211	10.26	44	2.04	7.50
Day 226	7.2 Reference Range: 4 - 9 10^9/L	3 Reference Range: 2 - 12 mm/h	Not Provided	Not Provided
Day 254	6.73 Reference Range: 3.80 - 10.70 × 10^9/L	33 Reference Range: 0 - 20 mm/h	2.01	4.10

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
慢性閉塞性肺疾患	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]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DIABETES MELLITUS	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: ANGIOPATHY OF THE RETINA IN BOTH EYES	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: MMATURE CATARACTS IN BOTH EYES	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
OBESITY	[redacted]20[redacted]
PERIPHERAL VASCULAR DISEASE-ARTERIAL: OCCLUSION OF THE POSTERIOR TIBIAL ARTERY ON BOTH SIDES	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
SUBACUTE THYROIDITIS	20[redacted]
GASTROINTESTINAL: CHOLECYSTECTOMY	19[redacted]
GASTROINTESTINAL: REMOVAL OF CYSTS OF THE PANCREAS	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: MASTITIS BOTH BREASTS	19[redacted]

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

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted] / 1	[redacted] / 180	180
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 181	[redacted] / 335	155
ABT-494 PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 336	[redacted] / 351	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	1000 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
RAMIPRIL	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PANTOPRAZOLE	40 MG	QD	-147	ONGOING
INSULIN HUMAN	12 IU	QD	-112	ONGOING
INSULIN HUMAN	16 IU	QD	-112	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	-106	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-106	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	8 MG	QD	-86	ONGOING
HYDROCHLOROTHIAZIDE	25 MG	QD	-18	ONGOING

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

Event Description	CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE
Preferred term	慢性閉塞性肺疾患
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 351
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	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，アダリムマブ 40 mg 群にランダム化され，投与 181 日目にウパダシチニブ 15 mg 群に移行した。BMI は 38（肥満と判断された），非喫煙者であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。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。被験者は慢性閉塞性肺疾患を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 351 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は慢性閉塞性肺疾患を発現した。症状はなかった。肺又はその他の悪性腫瘍の家族歴はなかった。肺のコンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査で両肺（右側第 2 仙椎及び左側第 5 仙椎）の容積形成（二次発生）が認められた。腹部 CT 検査で脂肪肝浸潤が認められた。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 350 日目，経口投与の最終投与日は投与 351 日目）。試験終了時点で，本事象は未消失と判断された。

治験責任医師は，慢性閉塞性肺疾患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，MTX の使用，肥満及び性別（女性）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

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
ANEMIA: ANEMIA OF CHRONIC DISEASE	
CHOLECYSTITIS: CHRONIC NONCALCULOSIS CHOLECYSTITIS, REMISSION ST	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: PRESBYOPIA	[redacted]20[redacted]
LIVER DISEASE (EXCLUDING HEPATITIS): LIVER HEMANGIOMA	[redacted]20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
GLUCOCORTICOID DEPENDENT	[redacted]20[redacted]
HYPERMETROPY	[redacted]20[redacted]
MYOMA UTERI	[redacted]20[redacted]
SEXUAL ABSTINENCE	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)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 186	186
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 187	[redacted]20[redacted] / 309	123
ABT-494 PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 310		

Other Medications - Medications 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

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

Event Description	LEFT-SIDE PNEUMONIA
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 341
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	352
Duration of AE	12 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	PT HAD FLU-LIKE SYMPTOMS, AFTER CHEST RO-GRAPHY DIAGNOSIS WAS MADE [redacted]-[redacted]-20[redacted], PT WAS HOSPITALIZED [redacted]-[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，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 187 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。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。被験者は肺炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 341 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は左側肺炎を発現し，投与 342 日目に，倦怠感，体温 37.4°C，肺胞呼吸音低下及び左下肺野のびまん性ラ音により入院した。被験者は先行してインフルエンザ及びインフルエンザ様症状（いずれも消失）を発現していた。

胸部 X 線検査で複数区域の左側肺炎が認められた。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，アジスロマイシン及び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，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。投与 342 日目，本事象のため治験薬の経口投与は中断され，投与 348 日目に投与が再開された。投与 352 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，肺炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，肺炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	White Blood Cells Reference Range: 3.80 - 10.70 × 10^9/L	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^9/L	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.91 - 4.28 × 10^9/L
Day 1 (Baseline)	6.6	3.99	1.96
Day 341	Not reported	5.17	2.29
Day 343	6.3 (Reference Range: 4.0 - 9.0 10^9/L)	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
足変形	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
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
OSTEOARTHROSIS	[redacted]20[redacted]
POST-MENOPAUSAL	20[redacted]
THYROIDITIS	[redacted]20[redacted]
VERTEBRAL OSTEOCHONDROSIS	[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] / 181	181
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 182	[redacted]20[redacted] / 335	154
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
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	8 MG	QD	-256	ONGOING
METHOTREXATE	10 MG	EVERY WEEK	-212	ONGOING
DICLOFENAC	100 MG	QD	-71	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	PLASTIC OF VALGUS DEFORMATION OF BOTH FEET
Preferred term	足変形
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 477
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	489
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	OSTEOARTHROSIS
Discontinued Study Drug 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 182 日目にアダリムマブ 40 mg 群に移行した。BMI は 29.1（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～），変形性関節症であった。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。被験者は足変形を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 477 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は長時間歩行時の両足の疼痛による両足の可塑性の外反変形を発現し，入院した。特定の腱／靭の嚢切開及び腱切除，第 1 中足骨の外骨腫切除及び Scarf 法による骨切り術を含む両足の手術が行われた。治療薬として，zinacef，メトロニダゾール，dexketoprofen，オメプラゾール及びエノキサパリンが投与された。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 477 日目，治験薬の皮下投与は中断

され，投与 505 日目に投与が再開された。投与 478 日目，治験薬の経口投与は中断され，投与 490 日目に投与が再開された。投与 489 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，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，年齢，既存の変形性関節症及び関節リウマチを含むリスク因子，並びに過体重（BMI が 29）を挙げた。

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 to ABT-494 15 mg QD	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 DRINKS QD)
CIGARETTES (ONGOING, P29Y 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] / 1	[redacted] / 183	183
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 184	[redacted] / 338	155
ABT-494 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
PANADEINE CO	30/500 MG	BID	-315	253
PARACETAMOL	500 MG	BID	-315	253
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 (STAT)	32	32
ONDANSETRON	4 MG	TID	32	33

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

Event Description	GASTROENTERITIS
Preferred term	胃腸炎
AE Onset Date / Rx Day	[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
環軸椎不安定	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
DIABETES MELLITUS: TYPE II	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: ONGOING	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
EARLY ONSET MENOPAUSE	19[redacted]
NEUROLOGIC AND PSYCHIATRIC SYSTEM: CRAINIOTOMY TO REPAIR CEREBROSPINAL FLUID LEAK	19[redacted]

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

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 180	180
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 181	[redacted]20[redacted] / 341	161
ABT-494 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
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	BID	Y: 19[redacted]	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LISINOPRIL	2.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METFORMIN	425 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	40 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-65	ONGOING
PRAVASTATIN	40 MG	QD	48	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ATLANTOAXIAL SUBLUXATION
Preferred term	環軸椎不安定
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 459
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	463
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	RHEUMATOID ARTHRITIS
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，アダリムマブ 40 mg 群にランダム化され，投与 181 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～）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（19[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は環軸椎不安定を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 459 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は環軸椎不安定を発現し，頚部痛及び可動域制限により入院した。C3 までの頭蓋頚椎後方除圧術及び固定術が行われた。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投与が中断されることはなかった。投与 463 日目，被験者は退院し，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，環軸椎不安定は治験薬との因果関係「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く，その他のリスク因子として年齢を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
腸ヘルニア	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
DEGENERATIVE DISC DISEASE: L SPINE	20[redacted]
DEPRESSION: DEPRESSIONS	20[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: ALLERGIES TO STATINS	20[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: ALLERGY TO LEVOFLOXACIN	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: BLURRED VISION	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	19[redacted]
KIDNEY DISORDER: ABNORMAL KIDNEY FUNCTION DUE TO USE OF NSAID	20[redacted]
PERIPHERAL NERVE DISORDER: LEFT SCIATICA	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]
SLEEP APNEA	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BLADDER PROLAPSE	20[redacted]
FIBROMYALGIA	20[redacted]
HEADACHE	20[redacted]
INSOMNIA	20[redacted]
PORPHYRIA CUTANEA TARDA	20[redacted]
PREDIABETES	20[redacted]
RADICULOPATHY CERVICAL SPINE	[redacted]20[redacted]
RADICULOPATHY LUMBAR SPINE	[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)
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 345	345
ADALIMUMAB PERIOD 2 TREATMENT	SC	[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
LEVOTHYROXINE	11.2 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
CYCLOBENZAPRINE	5 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ESCITALOPRAM	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METFORMIN	750 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SALBUTAMOL	1 PUFF	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
ZOLPIDEM	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DICLOFENAC	1 APPLICATION	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
THOMAPYRIN N	500 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	QD	-254	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	BID	-136	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-119	ONGOING
VICODIN	1 TABLET	PRN	-6	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ENTEROCELE
Preferred term	腸ヘルニア
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 475

Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	476
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	CONCOMITANT DISEASE
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，アダリムマブ 40 mg 群にランダム化された。BMI は 30.6（肥満と判断された）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），膀胱脱（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。被験者は腸ヘルニアを発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 475 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は，腸ヘルニアを発現し，尿失禁，尿路感染，直腸瘤及び便秘の症状により入院した。後腟会陰縫合術，腸ヘルニア修復及び膀胱鏡検査が行われ，手術は成功した。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，MTX 及び prednisone であった。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 454 日目），投与 495 日目に投与が再開された。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 455 日目），投与 495 日目に投与が再開された。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，腸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，既存の膀胱脱を挙げた。

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

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
ASTHMA	19[redacted]
OBESITY	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ECZEMA	20[redacted]
RIGHT INGUINAL HERNIA	20[redacted]
RIGHT KNEE FRACTURE	19[redacted]
GASTROINTESTINAL: RIGHT INGUINAL HERNIORRHAPHY	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT KNEE FRACTURE REPAIR	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, P6Y 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] / 182	182
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 183	[redacted] / 336	154
ABT-494 PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 337	[redacted] / 496	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
NAPROXEN	220 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING

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

Event Description	DEATH DUE TO UNKNOWN CAUSES
Preferred term	死亡
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 496
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	496
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 PATIENT DIED ALONE AT HOME. HE WAS NOT DISCOVERED UNTIL DAYS LATER. THERE WAS NO AUTOPSY, ONLY TOXICOLOY
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人男性であり，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。BMI は 38.8（肥満と判断された），元喫

煙者（1 箱／日を 6 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～），喘息であった。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 496 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は自宅で死亡しているのを発見された。治験実施医療機関が被験者の姉妹に電話連絡したところ，死亡の数日前（20[redacted] 年 [redacted] 月）に姉妹が被験者を訪ねたとき，被験者は「支離滅裂」な状態で，頭痛を訴えていた。姉妹は被験者に連絡を取ろうとしたが，被験者が電話に出なかったため，友人が様子を見に行き，テレビを付けたまま椅子に座って死んでいる被験者を発見した。被験者は入院しておらず，治療薬は報告されなかった。関連する併用治療薬は，MTX，葉酸及びナプロキセンであった。剖検は行われなかった。治験薬の最終投与日は，皮下投与及び経口投与共に投与 496 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，肥満，境界域高血圧，喫煙歴，年齢（6[redacted] 歳）及び基礎疾患のリウマチ性疾患を背景とする心血管死の可能性を挙げた。

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	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 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] / 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
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 (Q12 WEEKS)	-170	ONGOING
PANTOPRAZOLE	40 MG	QD	-170	ONGOING
GINKGO BILOBA	200 MG	QD	-111	ONGOING
PANAX GINSENG	500 MG	QD	-111	ONGOING
WARFARIN	10 MG	QD	24	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)
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 Reference 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
腹痛	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
BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA	20[redacted]
EMPHYSEMA/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: CATARACTS	20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: PTOSIS	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: BILATERAL HANDS	[redacted]20[redacted]
PNEUMONIA	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
SLEEP APNEA	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ALLERGY TO AVELOX	20[redacted]
APPENDICITIS	19[redacted]
BLOCKED INTESTINE	19[redacted]
BLOCKED INTESTINE	20[redacted]
BONE SPUR ARM	19[redacted]
BONE SPUR ARM	19[redacted]
CHRONIC RIGHT SACROILIAC JOINT PAIN	[redacted]20[redacted]
ESSENTIAL TREMOR	20[redacted]
GASTRITIS	19[redacted]
HEMATURIA	20[redacted]
INGUINAL HERNIA	19[redacted]
LEFT ANKLE EFFUSION	[redacted]20[redacted]
LUMBAR SPONDYLOSIS	[redacted]20[redacted]

NON-FUNCTIONING GALLBLADDER	20[redacted]
PINCHED NERVE ARM	19[redacted]
PINCHED NERVE ARM	19[redacted]
GASTROINTESTINAL: APPENDECTOMY	19[redacted]
GASTROINTESTINAL: CHOLECYSTECTOMY	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: ARM SURGERY FOR BONE SPUR	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: SURGERY ON BONE SPUR ARM	19[redacted]
NEUROLOGIC AND PSYCHIATRIC SYSTEM: SURGERY ON PINCHED NERVE ARM	19[redacted]
NEUROLOGIC AND PSYCHIATRIC SYSTEM: SURGERY ON PINCHED NERVE ARM	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (BEFORE, 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)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 102	102
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 103	[redacted]20[redacted] / 333	231
ABT-494 PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[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
PROPRANOLOL	20 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
BUDESONIDE W/FORMOTEROL FUMARATE	2 PUFF	QD	Y: 20[redacted]	535
MONTELUKAST	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
COMBIVENT	2 PUFFS	QD	Y: 20[redacted]	535
TAMSULOSIN	0.4 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	-287	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-287	ONGOING

PREDNISONE	2.5 MG	QD	-287	ONGOING
TIOTROPIUM	5 UG	QD	-44	535
NAPROXEN	440 MG	BID	292	ONGOING
SYSTANE LUBRICANT	4 DROPS	PRN	292	ONGOING
I.V. SOLUTIONS	UNKNOWN UNKNOWN	OTHER (CONTINUOUS)	487	487

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ABDOMINAL PAIN
Preferred term	腹痛
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 489
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	492
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	VIRAL GASTROENTERITIS
Discontinued Study Drug 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 103 日目にウパダシチニブ 15 mg に移行した。飲酒者（2 杯未満／日）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），腸閉塞（19[redacted] 年及び 20[redacted] 年），胆嚢機能不全及び胆嚢切除（20[redacted] 年），胃炎，並びに胃食道逆流性疾患であった。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。被験者は腹痛を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 489 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は腹痛を発現し，入院した。被験者は先行して非重篤なウイルス性胃腸炎（消失）を発現していた。入院前の 1 週間に，被験者は，進行性の腹部不快感の増悪，下痢及び悪心を発現していた。投与 483 日目（入院 6 日前），被験者はウイルス性胃腸炎の併発があった。支持療法により，腹痛は改善した。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中止された（最終投与日は投与 477 日目）。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 488 日目），投与 499

日目に投与が再開された。投与 492 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。ウイルス性胃腸炎も，同日消失したと判断された。

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，過去複数回の腹部手術，腸閉塞及び最近の胃腸炎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
変形性関節症	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
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
INSOMNIA	20[redacted]
OLD MYOCARDIAL INFARCTION	20[redacted]
OSTEOPENIA	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] / 340	340
ABT-494 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
OMEPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	477
DICLOFENAC	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LORAZEPAM	1 MG	PRN	Y: 20[redacted]	477
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	-213	411
METHOTREXATE	10 MG	EVERY WEEK	-197	841
ALENDRONIC ACID	35 MG	EVERY WEEK	-155	897
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	QD	-90	ONGOING
RISEDRONIC ACID	35 MG	EVERY WEEK	-43	ONGOING
METOPROLOL	25 MG	QD	117	ONGOING
SIMVASTATIN	20 MG	QD	216	ONGOING
HYDROCORTISONE	25 MG	OTHER (Q8HR)	328	328
ONDANSETRON	4 MG	PRN	328	328
DOCUSATE	100 MG	BID	328	329
PANTOPRAZOLE	40 MG	QD	328	329
PARACETAMOL	650 MG	OTHER (Q4H PRN)	328	329
OXYCOCET	5/325 MG	PRN	328	345

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	KNEE OSTEOARTHRITIS
Preferred term	変形性関節症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 328
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	330
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	SUBJECT UNDERWENT TOTAL KNEE REPLACEMENT WITHOUT LETTING RESEARCH OFFICE OR DR. FERNANDEZ KNOW. SUBJECT DID NOT HAVE ANY INTERRUPTIONS OF IP OR MTX. NO COMPLICATIONS FROM PROCEDURE.
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。BMI は 30.5（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（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の増悪を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 328 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は変形性膝関節症を発現し，入院した。進行性変形性関節症に続発する右膝痛の持続的増悪の症状が報告された。同日，人工膝関節全置換を行い，合併症もなかった。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投与が中断されることはなかった。投与 330 日目，本事象は消失したと判断された。その他の情報は報告されなかった。

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，膝の変形性関節症変化を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
深部静脈血栓症	X			
食中毒	X			
肝毒性				X
肺塞栓症	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
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	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 98	98
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99	[redacted]20[redacted] / 336	238
ABT-494 PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 337	[redacted]20[redacted] / 344	8

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	QD	Y: 20[redacted]	180
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	345
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 (QHS)	41	ONGOING
AUGMENTIN	875 MG	BID	168	175
THIAMINE	100 MG	QD	180	ONGOING
GADOTERIDOL	20 ML	OTHER (TWO TIMES)	180	180
METOCLOPRAMIDE	5 MG/ML	OTHER (ONCE)	180	180
AXOTAL	50/325 MG	PRN	180	181
CEFTRIAXONE	1 GM	OTHER (ONCE EVERY 24 HOURS)	180	181
FAMOTIDINE	20 MG	BID	180	181
ONDANSETRON	4 MG/ML	PRN	180	181
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	BID	180	182
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	QD	183	ONGOING
RANITIDINE	150 MG	QD	183	ONGOING
AMOXICILLIN	500 MG	BID	328	335
IBUPROFEN	400 MG	BID	330	332
PARACETAMOL	1000 MG	BID	330	332

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

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	HEPATOXICITY DUE TO SUBJECT TAKING ADVIL 400 MG ALTERNATIVELY WITH TYLENOL 1000 MG EVERY FOUR HOURS DUE TO COLD LIKE SYMPTOMS
Preferred term	肝毒性
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	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #3: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	DVT / PE
Preferred term	深部静脈血栓症; 肺塞栓症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 355 (11 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]

AE Stopped Rx Day	370 (26 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	16 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	DVT / PE
Discontinued Study Drug 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，層状胆石及び脂肪肝であった。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，肝毒性，深部静脈血栓症及び肺塞栓症を発現した。

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。

Clinical Course of Events 2 and 3:

投与 342 日目，被験者は感冒症状で経口摂取したイブプロフェン及び paracetamol による肝毒性を発現した。総ビリルビンは基準範囲内であった。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬の報告はなかった。投与 330～332 日目，非重篤な上気道感染の治療薬として，イブプロフェン（400 mg）及び paracetamol（1000 mg）が 4 時間おきに交互に投与された。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。肝毒性のため MTX の投与は投

与 345 日目に中断され，投与 374 日目に投与が再開された。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 337 日目，経口投与の最終投与日は投与 344 日目）。最終診察時点で，肝毒性は未消失と判断された。

投与 355 日目（最終投与後 11 日目），被験者は咳嗽，呼吸音減弱（右底部）及び肥満により救急救命室を受診し，入院した。入院時，深部静脈血栓症及び肺塞栓症と診断された。肥満により被験者の歩行能力には制限があり，行動はベッド又は車椅子に限定されていた。また，被験者には下肢静脈瘤，長期にわたる運動抑制及び長時間座り続けたままでの直近の長期旅行歴というリスク因子があった。D ダイマーの上昇が認められた。画像による肺塞栓症の診断の報告はなかった。ドップラー超音波検査による深部静脈血栓症の診断の報告はなかった。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 及びメチルプレドニゾロンであった。治験薬の皮下投与の最終投与日は投与 337 日目であった。治験薬の経口投与は深部静脈血栓症及び肺塞栓症発現前の投与 344 日目に中止された。投与 370 日目（最終投与後 26 日目），深部静脈血栓症及び肺塞栓症は消失したと判断された。

治験責任医師は，肝毒性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，深部静脈血栓症及び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，病的肥満（BMI が 50），歩行制限及び年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	Aspartate Aminotransferase Reference Range: 9 - 34 U/L	Alanine Aminotransferase Reference Range: 6 - 34 U/L
Day 1 (Baseline)	21	25
Day 253	32	43
Day 295	39	55
Day 337	261	308
Day 342	50	104
Day 355	53	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
医療機器バッテリー問題	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
DIABETES MELLITUS	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	[redacted]20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
OSTEOPOROSIS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHRONIC KIDNEY DISEASE	20[redacted]
DIABETIC NEUROPATHY	20[redacted]
LOWER BACK PAIN	20[redacted]
PACEMAKER	20[redacted]
POST-MENOPAUSAL	20[redacted]
SEASONAL ALLERGIC RHINITIS	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (UNKNOWN)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, 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)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted] / 1	[redacted] / 188	188
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 189	[redacted] / 336	148
ABT-494 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
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	10 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LINAGLIPTIN	5 MG	QD	-178	ONGOING
ATORVASTATIN	20 MG	QD	-86	ONGOING
FAMOTIDINE	40 MG	QD	-86	ONGOING
PREDNISONE	2.5 MG	QD	338	ONGOING
LOSARTAN	25 MG	QD	340	ONGOING
CEFAZOLIN	1/50 G/ML IVPB	OTHER (ONCE)	484	484

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	BATTERY MALFUNCTION OF PACEMAKER
Preferred term	医療機器バッテリー問題
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 484
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	486
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	CHANGE OF PACEMAKER
Discontinued Study Drug 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 189 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～），心臓ペースメーカー（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。被験者は医療機器バッテリー問題を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 484 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は，心臓ペースメーカーのバッテリー故障を発現し，浮動性めまい及び息切れにより入院した。ペースメーカーは双極型に変更・更新された。予防として，植込み術前にセファゾリンが投与された。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 483 日目），投与 487 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，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。投与 486 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，医療機器バッテリー問題は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，既存のペースメーカー長期植込みに伴う合併症を挙げた。また，ヤヌスキナーゼ阻害とペースメーカーのバッテリー故障との関連を説明できる妥当な機序は存在しないことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
肺炎	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
HYPERTENSION	20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CORRECTIVE LENSES	19[redacted]
GLAUCOMA	20[redacted]
URINARY TRACT INFECTIONS	20[redacted]
GASTROINTESTINAL: APPENDECTOMY	19[redacted]
GASTROINTESTINAL: CHOLECYSTECTOMY	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: CARPAL TUNNEL RELEASE	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: HAMMER FINGER THUMB	[redacted]20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: TUBAL LIGATION	[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] / 98	98
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99	[redacted]20[redacted] / 253	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
BIOTIN	10000 MCG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	1000 IU	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
FISH OIL	1000 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
MULTIVITAMIN	3000 IU	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
POLYCARBOPHIL	5 G	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
VITAMIN B COMPLEX	1000 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
ALENDRONIC ACID	70 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
HYDROCHLOROTHIAZIDE	12.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
LOSARTAN	25 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PYRIDOXINE	50 MG	QD	-76	ONGOING

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

Event Description	PNEUMONIA
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 259 (6 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	287 (34 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	29 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	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，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。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～）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 259 日目（最終投与後 6 日目），被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は咳嗽の症状を伴う肺炎を発現し，入院した（日付不明）。治療薬として Bactrim 及び 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。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 287 日目（最終投与後 34 日目），被験者は退院し，肺炎は消失したと判断された。詳細情報は得られなかった。

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。

Subject [redacted] ([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 15 mg QD	6[redacted]	MALE	BLACK OR AFRICAN AMERICAN

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: IRON DEFICIENCY	[redacted]20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: HIGH CHOLESTEROL	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BIFOCAL READING LENSES	20[redacted]
CORONARY ARTHEROSCLEROSIS	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: FISTULA REMOVAL	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 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 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 180	180

Other Medications - Medications 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]	195
METHOTREXATE	10 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	195
PREDNISONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	195
IRON	65 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ATORVASTATIN	20 MG	QD	-151	ONGOING
LISINOPRIL	20 MG	QD	-31	ONGOING

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

Event Description	DEATH DUE TO UNKNOWN CAUSES
Preferred term	死亡
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 195 (15 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	195 (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	UNKNOWN AT THIS MOMENT SITE WILL REQUEST MORE INFORMATION
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）の黒人男性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。葉巻喫煙者及び少量飲酒者（2 杯未満／日）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），高血圧，冠動脈アテローム硬化症（20[redacted] 年～），コレステロール高値（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。被験者は死亡した。

Clinical Course of Event 1:

投与 195 日目（最終投与後 15 日目），被験者は自宅で死亡したと報告された。被験者の死亡に関して家族から詳細情報は得られなかった。処置及び治療は報告されなかった。剖検は実施されなかった。併用薬は，prednisone，MTX，葉酸，リシノプリル，及びアトルバスタチンであった。治験薬の最終投与日は，経口投与及び皮下投与共に投与 180 日目であった。追加情報は報告されなかった。

治験責任医師は，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，死亡は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，既知の冠動脈疾患，高血圧及び慢性リウマチ性疾患を背景とする心臓死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
椎間板変性症	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
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ALLERGIC TO ASPIRIN-GI UPSET	19[redacted]
ALLERGIC TO DEMEROL-NAUSEA	20[redacted]
POST MENOPAUSAL	20[redacted]
SEASONAL ALLERGIES	20[redacted]
SINUS BRADYCARDIA	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT KNEE ORTHROSCOPY	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (BEFORE, P21Y 0.7 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		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
MULTIVITAMIN	1 TABLET	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CETIRIZINE	10 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
LOSARTAN	25 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	25 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	DEGENERATIVE DISC DISEASE
Preferred term	椎間板変性症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 403
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	419
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	NORMAL AGING OF DISC'S
Discontinued Study Drug 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。元喫煙者（加熱式たばこ 0.7 箱／日を 21 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。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。被験者は椎間板変性症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 403 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は，椎間板変性症を発現した。投与 415 日目，被験者は脊髄の狭窄及び腰部の脊椎すべり症のため入院し，腰部の椎間板変性症と診断された。

治験実施医療機関からは，診断に用いた画像や併用した治療薬の情報は提供されなかった。投与 415 日目，治験薬の投与は中断され，第 3～4 腰椎の外側腰椎椎体固定術，第 3～4 腰椎の前方後方減圧術，第 4～4 腰椎の固定術及び Coflex スペーサーの移植を伴う第 4～5 腰椎の減圧術が実施された。投与 419 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。投与 420 日目，治験薬の投与は再開された。

治験責任医師及び治験依頼者は，椎間板変性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（高齢），既存の関節リウマチ及び肥満に関連している可能性が高いことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
十二指腸潰瘍	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	6[redacted]	FEMALE	BLACK OR AFRICAN AMERICAN

Medical History*	Onset Date
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: SULFAZINE ALLERGY	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: RIGHT EYE BLINDNESS	19[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
OBESITY	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
HEARTBURN	20[redacted]
SEASONAL ALLERGIC RHINITIS	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, 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] / 1	[redacted] / 102	102
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 103	[redacted] / 339	237
ABT-494 PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 340	[redacted] / 775	436

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
CIBADREX	10/12.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CETIRIZINE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	25 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	509
MELOXICAM	15 MG	QD	24	ONGOING
COMBIGAN	2.5 ML	BID	403	ONGOING
TRAVOPROST	2.5 ML	QD	403	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	BID	511	ONGOING
DIPHENHYDRAMINE	25 MG	PRN	513	ONGOING
METHOTREXATE	25 MG	EVERY WEEK	519	ONGOING
ATORVASTATIN	20 MG	QD	677	ONGOING
HEPARIN	25000 IU	OTHER (EVERY 14 HOURS)	776	778

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	DUODENUM ULCER
Preferred term	十二指腸潰瘍
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 509
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	513
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	RELATED TO MELOXICAM
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

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

Event Description	PULMONARY EMBOLI
Preferred term	肺塞栓症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 776 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	780 (5 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

* 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，アダリムマブ 40 mg 群にランダム化され，投与 103 日目にウパダシチニブ 15 mg 群に移行した。BMI は 37.5（肥満と判断された），元喫煙者（1 箱／日を 35 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～），高血圧，胸やけであった。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～）及びメロキシカム（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は十二指腸潰瘍及び肺塞栓症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 509 日目，被験者は十二指腸潰瘍を発現し，上腹部痛及び胸痛の症状により入院となった。胃十二指腸内視鏡検査で十二指腸潰瘍が認められた。胸部 X 線で重要な所見は認められなかった。治療薬としてオメプラゾール，donnatal 及びスクラルファートが投与された。併用薬は，cibadrex，MTX 及びメロキシカムであった。十二指腸潰瘍のため治験薬の経口投与は中断され（最終投与日は投与 509 日目），投与 518 日目に投与が再開された。十二指腸潰瘍のため治験

薬の皮下投与は中断され（最終投与日は投与 498 日目），投与 526 日目に投与が再開された。投与 513 日目，被験者は退院し，十二指腸潰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，十二指腸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，非ステロイド系抗炎症薬を使用中であったことに関連している可能性が高いことを挙げた。

Clinical Course of Event 2:

投与 776 日目（最終投与後 1 日目），被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は息切れ及び極度の疲労を伴う肺塞栓症を発現し，投与 777 日目に入院となり，試験を早期中止した。D ダイマーは 11.38 UG FEU/mL であった（基準範囲：0.0～0.52 UG FEU/mL）。コンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査で心臓圧迫を示唆する両側性肺塞栓症が認められた。超音波検査で下肢の深部静脈血栓症は認められなかった。胸部 X 線で異常は認められなかった。頭部 CT 検査（造影剤なし）で急性頭蓋内異常は認められなかった。肺塞栓症の家族歴があった（被験者の姉妹）。治療薬としてヘパリン（静脈内）及びアピキサバンが投与された。関連する併用薬は，MTX，メロキシカム，アトルバスタチン，及びベナゼプリル／ヒドロクロロチアジドであった。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 765 日目，経口投与の最終投与日は投与 775 日目）。投与 780 日目（最終投与後 5 日目），被験者は退院し，肺塞栓症は消失したと判断された。

治験責任医師は，肺塞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，肺塞栓症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，被験者の年齢，肥満，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。

Subject [redacted] ([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 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] / 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
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	158

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

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 to ABT-494 15 mg QD	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	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 104	104
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 105	[redacted]20[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
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 (QD EXCEPT DAY OF MTX)	-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: 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] / 113
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	141 (28 DAYS AFTER LAST TREATMENT)

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
貧血	X			X
子宮内膜腺癌	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
CHOLELITHIASIS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
EDEMA	[redacted]20[redacted]
HEADACHES	19[redacted]
UTERINE FIBROID	19[redacted]
GASTROINTESTINAL: CHOLECYSTECTOMY	20[redacted]
GENITOURINARY: LAPAROSCOPIC HYSTERECTOMY WITH BILATERAL SALPINGO-OOPHORECTOMY AND BILATERAL PELVIC LYMPHADENECTOMY	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: MYOMECTOMY	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] / 182	182
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 183	[redacted] / 338	156
ABT-494 PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 339	[redacted] / 493	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
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 19[redacted]	ONGOING
IBUPROFEN	400 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
PROBIOTICS	1 CAPSULE	BID	431	ONGOING
IRON	325 MG	QD	490	492
IRON	325 MG	TID	493	500
MEDROXYPROGESTERONE	10 MG	QD	493	552

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

Event Description	ANEMIA
Preferred term	貧血
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 490
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	598 (105 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	109 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	MENORRHAGIA
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 OF INTEREST*

Event Description	ENDOMETROID ADENOCARCINOMA OF THE UTERUS, STAGE 1B
Preferred term	子宮内膜腺癌
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 493
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	553 (60 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	61 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	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，投与 183 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），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～），子宮類線維症（19[redacted] 年），筋腫核出術（19[redacted] 年）であり，子宮内膜腺癌の家族歴はなかった。メトトレキサート（以下，MTX）（19[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は貧血及び子宮内膜腺癌を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 490 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は貧血を発現し，投与 498 日目に入院した。試験組入れ時のヘモグロビンは 13.4 g/dL であったが，入院時のヘモグロビンはわずか 5.1 g/dL であった。被験者は先行して不正子宮出血，子宮内膜肥厚を発現しており，また入院の 12 日前から月経過多を発現していた。被験者は入院の 1 ヵ月前に不正子宮出血のため婦人科医を受診しており，投与 493 日目に生検で子宮内膜腺癌が認められていた。投与 498 日目，20[redacted] 年 [redacted] 月に発現した不正子宮出血の症状により入院した。その他の症状は，疲労，労作時呼吸困難，腟からの異常出血及び全身脱力などであった。子宮の核磁気共鳴画像検査で複数の類線維腫及び右側子宮体部内の子宮筋層の外側半分及び子宮頚管まで拡がる 8.3 × 5 × 6.7 cm の不均一で大きな子宮内膜腫瘤が認められたが，子宮頚部の間質浸潤の徴候（病期 1B の子宮内膜癌を示唆する）及び体液の痕跡はなく，リンパ節症又は転移の徴候は認められなかった。胸部のコンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査で，少量の心嚢液貯留を伴う外見上は非特異的な 2 つの点状小結節が右肺に認められた。腹部及び骨盤部の CT 検査で，少量の心嚢液貯留並びに子宮底

9.3 × 8.2 cm 以上の拡大した子宮及び子宮腔内液が認められた。また，腹部及び骨盤部の CT 検査で，周辺のリンパ節に顕著な腫大は認められなかった。治療薬として硫酸鉄及びメドロキシプロゲステロンが投与された。投与 497 日目に 2 単位の濃厚赤血球の輸血，投与 495 日目に 2 単位の濃厚赤血球の輸血が投与された。投与 553 日目，腹腔鏡下での両側卵管卵巣摘除を伴う子宮摘出術及び両側骨盤リンパ節郭清が行われた。関連する併用薬は，MTX，葉酸及びイブプロフェンであった。子宮内膜腺癌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 478 日目，経口投与の最終投与日は投与 493 日目）。投与 553 日目（最終投与後 60 日目），病期 1B の子宮内膜腺癌は消失した。投与 598 日目（最終投与後 105 日目），貧血は消失したと判断された。

治験責任医師は，貧血は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，貧血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，月経過多を挙げた。

治験責任医師は，子宮内膜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，子宮内膜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，病的肥満及び被験者の年齢を含むリスク因子を挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Hemoglobin Reference Range: 116 - 164 g/L
Day 1 (Baseline)	134
Day 339	117
Day 421	120
Day 494	51
Day 507	108
Day 598	122

Subject [redacted] ([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 to ABT-494 15 mg QD	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	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
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
IBUPROFEN	800 MG	BID	-229	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-229	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	BID	-229	52
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
PARACETAMOL	325 MG	PRN	51	ONGOING
OXYCOCET	UNKNOWN UNKNOWN	OTHER (UNKNOWN)	51	52
HYDROMORPHONE	1 MG	OTHER (ONCE)	52	52
ONDANSETRON	4 M MG	OTHER (IV PUSH)	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)
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	55 (6 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
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，帝王切開出産（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，極度の月経痛，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。投与 50 日目，本事象のため prednisone の投与は中止された。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 43 日目）。投与 49 日目，本事象のため治験薬の経口投与は中止された。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 × 10^9/L	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
胆石症	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
ANEMIA: OCCURRED DURING 20[redacted]	20[redacted]
CANCER: BASAL CELL CARCINOMA (NOSE)	[redacted]20[redacted]
DEPRESSION: DIAGNOSED 19[redacted]	19[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: WITH A STIGMATISM	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: DIAGNOSED 20[redacted]	20[redacted]
HYPERTENSION: DIAGNOSED 20[redacted]	20[redacted]
HYPOTHYROIDISM: DIAGNOSED 19[redacted]	19[redacted]
OBESITY: OCCURRENCE BETWEEN 19[redacted]-20[redacted]	19[redacted]
PNEUMONIA: HISTORY OF PNEUMONIA	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHICKEN POX	19[redacted]
HAIR LOSS	20[redacted]
HISTORY OF BRONCHITIS	20[redacted]
LOW BACK PAIN	20[redacted]
LOW VITAMIN D	20[redacted]
PLANTAR FASCITIS	20[redacted]
METABOLIC: GASTRIC BYPASS SURGERY	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (ONGOING, P52Y 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
THYROID	1.5 G	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
AMLODIPINE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LOSARTAN	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DULOXETINE	60 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	50000 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-281	749
PROBIOTICS	2 GUMMIES	QD	59	ONGOING
BIMATOPROST	0.01% 1 DROP EACH EYE GTT	OTHER (QHS)	81	ONGOING
FOLIC ACID	4 MG	QD	220	ONGOING
TRAMADOL	50 MG	TID	550	ONGOING
ONDANSETRON	4 MG	PRN	574	ONGOING
SUCRALFATE	1 G	BID	574	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	GALLSTONES
Preferred term	胆石症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 620
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	646
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	INFLAMED GALLBLADDER
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，アダリムマブ 40 mg 群にランダム化された。飲酒者（2 杯未満／日）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），甲状腺機能低下症，胃食道逆流性疾患，胃バイパス手術であった（肥満歴［19[redacted]～20[redacted] 年］，現在の BMI は 23.1）。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は胆石症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 632 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は腹痛及び慢性下痢を伴う胆石を発現し，入院した。臨床検査では，トランスアミナーゼ及びビリルビンは正常で，炎症の徴候は認められなかった（関連する臨床検査値を下表に示す）。腹部の超音波検査で少量の層状の胆石が認められた。その後，胆嚢切除術が行われ，大量の胆石が認められた。治療薬として toradol，norco，cleocin，乳酸リンゲル液及び 0.9%塩化ナトリウムが投与された。関連する併用薬は，スクラルファート，Pepcid 及びオメプラゾールであった。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 645 日目），投与 648 日目に再開された。投与 646 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，胆石は治験薬との因果関係「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（女性）及び既存の関節リウマチを含むリスク因子を挙げた。

Relevant Laboratory Values:

Treatment Day	White Blood Cell Reference Range: 3.8 - 10.70 × 10^9/L	Alanine Aminotransferase Reference Range: 6 - 34 U/L	Aspartate Aminotransferase Reference Range: 9 - 34 U/L	Total Bilirubin Reference Range: 3 - 21 umol/L
Baseline (Day 1)	6.4	13	14	< 3
Day 588	6.02	10	14	3

Subject [redacted] ([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]	FEMALE	BLACK OR AFRICAN AMERICAN

Medical History*	Onset Date
CLOTTING/BLEEDING PROBLEMS: BLOOD CLOT	[redacted]20[redacted]
DEPRESSION: MILD	20[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: SULFASALAZINE (HEART PALPITATIONS)	20[redacted]
EMPHYSEMA/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: CHRONIC DRY EYES	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: MILD, STABLE	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
OBESITY	19[redacted]
OSTEOARTHRITIS: BILATERAL KNEES	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
IRREGULAR PERIODS	20[redacted]
OVARIAN CYST	20[redacted]
GENITOURINARY: OVARIECTOMY (LEFT)	20[redacted]
GENITOURINARY: PARTIAL HYSTERECTOMY	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: ARHTROSCOPIC KNEE SURGERY	20[redacted]
WHOLE BODY: INCISION AND DRAINAGE ABSCESS	[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] / 154	154
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 155	[redacted]20[redacted] / 338	184
ADALIMUMAB PERIOD 2 TREATMENT	SC	[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	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
IBUPROFEN	1 TABLET	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SALBUTAMOL	90 UG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
SIMVASTATIN	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	565
HYDROCHLOROTHIAZIDE	12.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LISINOPRIL	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CICLOSPORIN	1 GTT	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
FLUOXETINE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALCIUM D3	1 TABLET	QD	466	ONGOING
POTASSIUM	10 MEQ	QD	466	ONGOING
OXYCODONE	20 MG	QD	466	483
MULTIVITAMIN	1 TABLET	QD	467	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	QD	468	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	WORSENING OF OSTEOARTHRITIS RIGHT KNEE
Preferred term	変形性関節症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 429
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	466
Duration of AE	38 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	WORSENING OF OSTEOARTHRITIS RIGHT KNEE
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	WORSENING OF OSTEOARTHRITIS LEFT KNEE
Preferred term	変形性関節症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 511
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	557
Duration of AE	47 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	HISTORY OF OSTEOARTHRITIS
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の黒人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化され，投与 155 日目にアダリムマブ 40 mg 群に移行した。BMI は 39.9（肥満と判断された）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），両膝の変形性関節症（20[redacted] 年～），膝の関節鏡視下手術（20[redacted] 年），及び肥満であった。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悪化を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 429 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は右膝の変形性関節症増悪を発現し，投与 466 日目に疼痛増強の症状により入院した。投与 466 日目，右膝関節全置換術が行われた。右膝の X 線検査で，膝関節置換術による合併症の徴候は認められなかった。治療薬としてアムロジピン，ニトログリセリン，プラゾシン，acetylsalicylic acid，ブピバカイン，ロピバカイン，hyoscine，クエチアピン，塩化ナトリウム，ジフェンヒドラミン，メトプロロール，セファゾリン，フェ

ンタニル，fluoxetine，ketorolac，リドカイン，エノキサパリン，プロポフォール，ミダゾラム，セレコキシブ，ketorolac，モルヒネ及びオキシコドンが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及び prednisone であった。右膝の変形性関節症増悪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 448 日目），投与 506 日目に投与が再開された。右膝の変形性関節症悪化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 453 日目），投与 506 日目に投与が再開された。投与 466 日目，右膝の変形性関節症増悪は消失したと判断され，投与 471 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，既存の変形性膝関節症及び関節リウマチに関連している可能性が高いことを挙げた。

Clinical Course of Event 2:

投与 511 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は左膝の変形性関節症増悪を発現した。左膝関節全置換術が行われた。投与 557 日目，被験者は左膝の腫脹及び疼痛悪化により入院した。治療薬としてメチルプレドニゾロン，セファゾリン，トラネキサム酸，デキサメタゾン，ロクロニウム，フェンタニル，メトプロロール，グリコピロニウム，ネオスチグミン，エスモロール，塩化ナトリウム，ヒドロモルフォン，オンダンセトロン，ロピバカイン，ロサルタン，オキシコドン，ketorolac，モルヒネ，及び temazepam 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，左膝の変形性関節症増悪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 551 日目，左膝の変形性関節症増悪のため治験薬の経口投与は中断され，投与 559 日目に投与が再開された。投与 557 日目，左膝の変形性関節症増悪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，既存の両膝の変形性関節症に関連している可能性が高いことを挙げた。

Subject [redacted] ([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
腱断裂	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
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	[redacted]20[redacted]
OBESITY: CENTRAL	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DEGENERATIVE JOINT DISEASE OF SHOULDER REGION (BILATERAL)	20[redacted]
GOUTY ARTHROPATHY	20[redacted]
SPINAL STENOSIS OF LUMBAR REGION	20[redacted]
TRAUMATIC ARTHROPATHY LEFT ANKLE	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT SHOULDER ARTHROPLASTY	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT SHOULDER REPLACEMENT	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT SHOULDER REPLACEMENT	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: TOE JOINT TRANSFER RIGHT FOOT TOE MTP 1	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: TOTAL KNEE ARTHROPLASTY (BILATERAL)	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, P2Y 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] / 106	106
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 107	[redacted]20[redacted] / 275	169

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
LISINOPRIL	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DICLOFENAC	50 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DYAZIDE	37.5/25 MG	QD	-202	ONGOING
LEVOTHYROXINE	112 UG	QD	-171	ONGOING
OTHER NUTRIENTS	1200 MG	QD	174	ONGOING
CLINDAMYCIN PHOSPHATE AND GLUCOSE	900 MG	QD	301	301
FENTANYL	100 UG	QD	301	301
HYDROMORPHONE	0.5 MG	TID	301	301
LIDOCAINE	0.2 ML	QD	301	301
LIDOCAINE	100 MG	QD	301	301
MIDAZOLAM	2 MG	QD	301	301
ONDANSETRON	4 MG	QD	301	301
PHENYLEPHRINE	0.1 MG	QD	301	301
PROPOFOL	200 MG	QD	301	301
ROCURONIUM	5 MG	QD	301	301
SODIUM CHLORIDE	30 ML/HR	QD	301	301
SODIUM CHLORIDE	900 ML	QD	301	301
SUXAMETHONIUM	140 MG	QD	301	301
VANCOMYCIN	2000 MG	QD	301	301
SODIUM CHLORIDE	100 ML/HR	QD	301	303
OXYCOCET	10/325 MG	PRN	301	310
DOCUSATE	100 MG	PRN	301	311
ENOXAPARIN	30 MG	QD	302	302
VANCOMYCIN	1250 MG	QD	302	302

VANCOMYCIN	750 MG	QD	302	307
COLECALCIFEROL	5000 IU	QD	302	311
CYANOCOBALAMIN	250 UG	QD	302	311
ENOXAPARIN	40 MG	PRN	302	311
FOLIC ACID	1.6 MG	QD	302	311
LEVOTHYROXINE	112 UG	QD	302	311

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

Event Description	RIGHT PATELLA TENDON RUPTURE
Preferred term	腱断裂
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 256
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	372 (97 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	117 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	RIGHT PATELLAR TENDON RUPTURE
Preferred term	腱断裂
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 301 (26 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	308 (33 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	TRAUMATIC FALL AND NON COMPLIANCE WITH IMMOBILIZATION UPON FIRST REPAIR.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO

SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #3: EVENT OF INTEREST*

Event Description	ACUTE RENAL FAILURE
Preferred term	急性腎障害
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 302 (27 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	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 107 日目にウパダシチニブ 15 mg 群に移行した。BMI は 41.1（肥満と判断された），元喫煙者（1 箱／日を 2 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～），膝関節全置換術（両側），痛風性関節炎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。被験者は腱断裂（2 回）及び急性腎障害を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 256 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は，外傷性転倒により右膝蓋腱断裂（1 回目）を発現し，治験薬の投与を早期中止した。被験者は膝修復を受けたが，動かないようにきちんと固定していなかったため，投与 301 日目（最終投与後 26 日目）に疼痛及び創傷離開の症状を伴う右膝蓋腱断裂（2 回目）を発現して，入院となった。投与 301 日目（最終投与後 26 日目），1 回目の右膝関節切開術が行われた。投与 304 日目（最終投与後 29 日目），被験者は右膝のシュードモナス感染を発現した。創傷の細菌培養検体に基づく診断で緑膿菌が発見された。トンネル型中心静脈カテーテルが留置された。投与 308 日目（最終投与後 33 日目），2 回目の右膝関節切開術が，滑膜切除術，脛骨スペーサー交換，ポリエチレン製膝蓋骨コンポーネントの除去，膝蓋腱断裂の再修復と併せて行われた。右膝の X 線検査で予期しない術後所見は認められなかった。治療薬としてクリンダマイシン，リドカイン，ミダゾラム，プロポフォール，ロクロニウム，スキサメトニウム，クリンダマイシンリン酸エステル及びブドウ糖，フェンタニル，

オンダンセトロン，ヒドロモルフォン，バンコマイシン，oxycocet，docusate，エノキサパリン，colecalciferol，シアノコバラミン，セフェピム，アセトアミノフェン，メロペネム，デキサメタゾン及び ketorolac が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX であった。右膝蓋腱断裂（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 265 日目，経口投与の最終投与日は投与 275 日目）。投与 311 日目（最終投与後 36 日目），被験者は退院した。投与 308 日目（最終投与後 33 日目），右膝蓋腱断裂（2 回目）は消失したと判断された。投与 372 日目（最終投与後 97 日目），右膝蓋腱断裂（1 回目）は消失したと判断された。

治験責任医師は，右膝蓋腱断裂（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，右膝蓋腱断裂（2 回目）は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，転倒に関連している可能性が高いことを挙げた。また，治験責任医師は，最初の膝修復後に動かないようにきちんと固定されていなかったことを報告した。

Clinical Course of Event 3:

投与 302 日目（最終投与後 27 日目），被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は，無症候性の急性腎障害を発現した。発現時に右膝のシュードモナス感染は未消失であった。急性腎障害発現時の臨床検査値は未入手だが，入手可能であった他の関連する臨床検査値を下表に示す。治験責任医師は，急性腎障害はバンコマイシン投与（投与 301～307 日目の 7 日間，静脈内投与）が原因であると判断した。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。治験薬は急性腎障害発現前に中止されていた（最終投与日は投与 275 日目）。最終診察時点で，急性腎障害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。

Relevant Laboratory Values:

Treatment Day	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^9/L	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.91 - 4.28 × 10^9/L	Creatinine Reference Range: 0.5 - 1.3 mmol/L	Urea Nitrogen Reference Range: 4 - 24 mmol/L
Day 1 (Baseline)	1.89	2.28	0.9	22
Day 251	2.14	1.43	1.1	23
Day 363	2.52	2.52	1.5	28

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
脂肪肝				X
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	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ASTHMA	[redacted]20[redacted]
DIABETES MELLITUS	[redacted]20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: DYSLIPIDEMIA	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
MYOCARDIAL INFARCTION	20[redacted]
OBESITY	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
TUBERCULOSIS: LATENT TBC	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
MICROHEMATURIA	[redacted]20[redacted]
VITILIGO	[redacted]20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: CESAREA	[redacted]19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: CESAREA	[redacted]19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: 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)
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 1	[redacted] / 182	182
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted] / 183	[redacted] / 334	152
ADALIMUMAB PERIOD 2 TREATMENT	SC	[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
PARACETAMOL	500.0 MG	TID	Y: 20[redacted]	348
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	352
FOLIC ACID	1.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	364
PREDNISONE	5.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	348
ATORVASTATIN	20.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SALBUTAMOL	1.0 PUFF	QD	Y: 20[redacted]	400
METFORMIN	850.0 MG	TID	Y: 20[redacted]	453
CELECOXIB	200.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	100.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
HYDROCHLOROTHIAZIDE	25.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
TRIAMTERENE	50.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	800.0 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALCIUM CARBONATE	500.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	348
INSULIN	16 IU	QD	169	ONGOING
LOSARTAN	50.0 MG	BID	212	ONGOING
CEFTRIAXONE	2.0 G	QD	348	349
KETOPROFEN	100 MG	TID	350	352
CEFTAZIDIME	1.0 G	TID	350	359
KETOPROFEN	100 MG	PRN	353	354

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

Event Description	PYELONEPHRITIS
Preferred term	腎盂腎炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 348

Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	370
Duration of AE	23 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	DIABETES MELLITUS
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	HEPATIC STEATOSIS
Preferred term	脂肪肝
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 369
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，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群に移行した。BMI は 28.9（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～），糖尿病，高脂血症，顕微血尿，高血圧であった。レフルノミド及び hydroxychloroquine の曝露歴があり，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。被験者は腎盂腎炎及び脂肪肝を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 348 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は，腎盂腎炎のため入院した。被験者は先行して尿感染症を発現していた。発熱，尿路不快感，筋無力及び悪臭尿により病院を受診した。投与 343 日目に実施した尿検査で，潜血，白血球，及び亜硝酸が陽性であった。関連する臨床検査値を下表に示す。診断方法は報告されなかった。治療薬としてセフトリアキソン及びケトプロフェンが投与された。併用薬は，MTX，メトホルミン，prednisone，ヒドロクロロチアジド，トリアムテレン，isophane insulin，ロサルタン及びアトルバスタチンであった。本事象は予定された投与日と投与日の間に発現したため，治験薬の皮下投与が中断されることはなかった。投与 347 日目，治験薬の経口投与は中断され，投与 355 日目に再開された。投与 370 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，腎盂腎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 369 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は脂肪肝を発現した。症状の報告はなかった。被験者は先行して複数回の肝酵素上昇（消失）を発現していた。肝酵素上昇のため腹部スキャンを実施し，脂肪肝が認められた。関連する臨床検査値を下表に示す。総ビリルビンは基準範囲内であった。治験責任医師によると，脂肪肝に先行する既往歴又は新規のリスク因子は認められなかった。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 及び副腎皮質ステロイドであった。脂肪肝によって治験薬の投与が中断されることはなかった。最終報告時点で，脂肪肝は未消失であった。

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 Results:

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)	1.31	5.25
Day 335	1.13	4.74
Day 343	Not Reported	Not Reported
Day 354	Not Reported	Not Reported
Day 386	1.57	6.06

Treatment Day	Aspartate Aminotransferase Reference Range: 11 - 36U/L	Alanine Aminotransferase Reference Range: 6 - 43 U/L
Day 1 (baseline)	20	31
Day 335	69	89
Day 343	75	83
Day 354	529	354
Day 386	16	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
急性心不全	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo to ABT-494 15 mg QD	7[redacted]	FEMALE	BLACK OR AFRICAN AMERICAN

Medical History*	Onset Date
ASTHMA	19[redacted]
CONGESTIVE HEART FAILURE	20[redacted]
DIABETES MELLITUS: TYPE II	19[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA	20[redacted]
HYPERTENSION	19[redacted]
OSTEOPOROSIS	20[redacted]
PNEUMONIA	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ANXIETY	20[redacted]
BACK PAIN	19[redacted]
DEMENTIA	20[redacted]
EDEMA AROUND HEART	19[redacted]
FATIGUE	20[redacted]
ICD PLACEMENT	20[redacted]
JOINT PAIN	19[redacted]
LOSS OF BALANCE	20[redacted]
MUSCLE ACHE	19[redacted]
NECK PAIN	19[redacted]
NERVE PAIN	20[redacted]
POSITIVE TB TEST	[redacted]20[redacted]
SINUS PROBLEMS	20[redacted]

CARDIOVASCULAR: PACEMAKER	[redacted]20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: HYSTERECTOMY	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (BEFORE, P36Y 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] / 183	183
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 184	[redacted]20[redacted] / 337	154
ABT-494 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
METFORMIN	500 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
INSULIN GLARGINE	35 IU	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
TRAMADOL	50 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLINIC ACID	5 MG	OTHER (ONCE A WEEK)	Y: 20[redacted]	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
AMITRIPTYLINE	25 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CARVEDILOL	3.25 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DIGOXIN	0.25 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DONEPEZIL	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LORATADINE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LOSARTAN	25 MG	OTHER (EVERY OTHER DAY)	Y: 20[redacted]	ONGOING

PRAVASTATIN	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SPIRONOLACTONE	25 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FUROSEMIDE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	641
METHOTREXATE	25 MG	EVERY WEEK	342	843
BUDESONIDE W/FORMOTEROL FUMARATE	160/4.5 UG	BID	560	ONGOING
FUROSEMIDE	40 MG	BID	641	643

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

Event Description	ACUTE COMBINED CONGESTIVE HEART FAILURE
Preferred term	急性心不全
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 641
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	643
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	PATIENT HAS HISTORY OF EDEMA AND CONGESTIVE HEART FAILURE
Discontinued Study Drug 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 27.2（過体重と判断された），元喫煙者（0.2 箱／日を 36 年間，19[redacted] 年に禁煙）及び元少量飲酒者（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～），喘息，高血圧，うっ血性心不全，心臓周囲の浮腫，疲労，植込み型心臓除細動器留置（20[redacted] 年），ペースメーカー（20[redacted] 年），2 型糖尿病及び高脂血症であった。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の曝露歴があった。被験者は急性心不全を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 641 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は急性の複合型うっ血性心不全を発現し，息切れ及び呼吸困難の症状があり観察のため入院した。心エコー検査で拡張機能障害及び僧帽弁逆

流（3+）を伴う広範囲にわたる運動低下が認められた。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬としてフロセミドが投与された。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（最終投与日は投与 641 日目），投与 643 日目に投与が再開された。投与 643 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，急性心不全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，他の病因として，浮腫及びうっ血性心不全の病歴のある被験者の既存の疾患と関連していることを挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Hemoglobin Reference Range: 11.5 - 15 g/Dl	Creatinine Reference Range: 0.4 - 1 mg/dL	Cardiac BNP Reference Range: < 100 PG/ML
Day 641	Not Reported	Not Reported	655
Day 642	11.4	1.48	Not Reported
Day 643	Not Reported	Not Reported	248

Subject [redacted] ([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 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] / 112	112
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 113	[redacted]20[redacted] / 336	224
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
PAROXETINE	20 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
ALENDRONIC ACID	70 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
B COMPLEX FORMULA 1	1 TABLET	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALCIUM CARBONATE	1 TABLET	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	2000 UNITS	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	800 UG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	103
LORATADINE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	103
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	NO

Event	
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 to ABT-494 15 mg QD	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 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] / 104	104
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	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
CALCIUM	1.0 TABLET	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15.0 MG	EVERY WEEK	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 TABLETS	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

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

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」）及び副腎皮質ステロイド（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 to ABT-494 15 mg QD	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ASTHMA	19[redacted]
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	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
CELECOXIB	200.00 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PERINDOPRIL	4.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	81.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	77
ATENOLOL	100.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	77
FOLIC ACID	5.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15.0 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	7.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	80
ULTRACET	100.0 MG	PRN	-149	ONGOING
ANTIDIARRHEAL MICROORGANISMS	1.0 TABLET	QD	-149	77
OPHTHALMOLOGICALS	2.0 DROPS	PRN	-29	ONGOING
CALTRATE PLUS	1.0 TABLET	QD	-14	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	2 CAPS	EVERY WEEK	-14	ONGOING
ZOLEDRONIC ACID	5.0 G	OTHER (ANNUALLY)	-14	ONGOING
BUDESONIDE	100.0 UG	BID	57	ONGOING
CETIRIZINE	10.0 MG	QD	57	ONGOING
AUGMENTIN	1.20 G	TID	70	74
VITAMINS, OTHER COMBINATIONS	1.00 TABLET	TID	77	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	80.0 MG	BID	77	77
MOXIFLOXACIN	400.0 MG	QD	77	78
DEXMEDETOMIDINE	0.2-0.8 UG/KG	OTHER (HOURLY)	77	80
NEUROBION	1.0 AMPULE	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 AMPULES	QID	77	87
ENOXAPARIN	40.0 MG	QD	77	94

PANTOPRAZOLE	40.0 MG	QD	77	94
ATORVASTATIN	40.0 MG	QD	78	ONGOING
CLOPIDOGREL	75.0 MG	QD	78	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
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
LORAZEPAM	1.0 MG	OTHER (NOCTRE)	80	ONGOING
FUROSEMIDE	40.0 MG	BID	80	89
PARACETAMOL	1.0 G	QID	81	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 TABLET	QD	81	90
PREDNISONE	40.00 MG	QD	81	90
MEROPENEM	2.0 G	TID	83	87
MICAFUNGIN	100.0 MG	QD	83	87
NOREPINEPHRINE	TITRATED MG/KG	QD	83	87
MOVICOL	1.00 SACHET	BID	84	ONGOING

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

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

Event Description	PNEUMOCYSTIS PNEUMONIA
Preferred term	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 70
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	121 (50 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
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: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

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)
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: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	HEART FAILURE
Preferred term	心不全
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 78 (7 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	83 (12 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	6 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	UNKNOWN
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, 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)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	87 (16 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	4 DAYS
Severity	LIFE THREATENING
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	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，投与 71 日目にウパダシチニブ 15 mg 群に移行した。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，息切れ及び極度の疲労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
食道カンジダ症				X
口腔カンジダ症				X
口腔ヘルペス	X			X
肺炎	X	X		X
敗血症	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Adalimumab 40 mg EOW to ABT-494 15 mg QD	6[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION: PREVIOUSLY UNDIAGNOSED ESSENTIAL HYPERTENSION	20[redacted]
PEPTIC ULCER DISEASE: GASTRIC ULCER	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
GASTRIC OUTLET OBSTRUCTION	19[redacted]
LOWER URINARY TRACT OBSTRUCTIVE SYMPTOMS SECOND DEGREE TO BENIGN PROSTATIC HYPERTROPHY	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (UNKNOWN)	ALCOHOL (ONGOING,2 - 4 DRINKS QD)
CIGARETTES (ONGOING, P47Y 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] / 126	126
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 127	[redacted]20[redacted] / 213	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
METHOTREXATE	15.0 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	216
FOLIC ACID	5.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	216
PAINSTOP	2.0 TABLETS	PRN	-155	212
VIMOVO	2.00 TABLETS	QD	-88	ONGOING
PERINDOPRIL	4.0 MG	QD	1	ONGOING
OMEPRAZOLE	40.0 MG	QD	1	184
SILODOSIN	8.0 MG	QD	151	ONGOING
METOCLOPRAMIDE	10.0 MG	OTHER (8 HOURLY)	196	199
NEUROBION	1.00 TABLET	QD	196	200
ACICLOVIR	500.0 MG	OTHER (8 HOURLY)	196	202
FLUCONAZOLE	200.0 MG	QD	196	202
PANTOPRAZOLE	40.0 MG	QD	196	202
TRAMADOL	100.0 MG	OTHER (6 HOURLY)	197	199
ACICLOVIR	5.0 MG/KG	OTHER (8 HOURLY)	197	201
MULTIVITAMIN	1.0 TABLET	QD	209	ONGOING
ESOMEPRAZOLE	40.0 MG	QD	209	213
MELOXICAM	100.0 MG	BID	209	213
CEFTRIAXONE	1.0 G	OTHER (12 HOURLY)	210	213
TAMSULOSIN	0.4 MG	QD	216	ONGOING
TRAMADOL	50.0 MG	PRN	216	ONGOING
ESOMEPRAZOLE	40.0 MG	QD	216	219
LACTULOSE	10.0 ML	PRN	216	222
PARACETAMOL	2.0 TABLETS	TID	216	224
NYSTATIN	2.0 ML	QD	216	225
NUTRIENTS NOS	250.0 ML	BID	216	226

CARBOHYDRATES NOS W/FATS NOS/MINERA	250.0 MG	BID	216	227
PROBIOTICS	250.0 MG	BID	216	253
RINGER-LACTATE	40.0 ML/HOUR	OTHER (CONTINUOUS)	217	217
BISACODYL	1.0 SUPPOSITORY	BID	217	219
ERTAPENEM	1.0 G	QD	217	225
MICAFUNGIN	100.0 MG	QD	218	225

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

Event Description	HERPES SIMPLEX STOMATITIS
Preferred term	口腔ヘルペス
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 196
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	205
Duration of AE	10 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: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	SEPSIS
Preferred term	敗血症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 209
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	213
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 #3: EVENT OF INTEREST*

Event Description	ORAL CANDIDIASIS
Preferred term	口腔カンジダ症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 216 (3 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	226 (13 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	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #4: 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] / 216 (3 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	227 (14 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	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	NO OTHER CAUSE KNOWN . POSSIBLY RELATED TO STUDY TREATMENT
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #5: EVENT OF INTEREST*

Event Description	ESOPHAGEAL CANDIDIASIS
Preferred term	食道カンジダ症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 218 (5 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	225 (12 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	8 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	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，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 47 年間）及び中量飲酒者（2～4 杯／日）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），胃潰瘍，胃流出路閉塞であった。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。被験者は口腔ヘルペス，敗血症，肺炎，食道カンジダ症及び口腔カンジダ症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 196 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は口腔，咽頭及び食道の潰瘍を発現し，味覚異常，疼痛及び水疱の症状により入院した。口腔内水疱は投与 187 日目に発現し，その後，悪化した。味覚異常は投与 195 日目に発現し，翌日には口内及び咽頭に水疱が発現し，嚥下不可能であった。皮膚病変の記載はなかった。生検を伴う胃内視鏡検査及び組織学的検査で潰瘍は認められなかったが，ヘリコバクター・ピロリ感染のため粘膜びらんを伴う活動性の慢性胃炎が認められた。また，スワブ検体のポリメラーゼ連鎖反応（以下「PCR」）検査で単純ヘルペス 1 型は陽性であった。投与 199 日目に実施したスワブ検体の PCR 検査で単純ヘルペス 2 型，水痘帯状疱疹，エンテロウイルス，ムンプス及びパレコウイルスは陰性であった。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬としてアシクロビルが投与された。関連する併用薬は，MTX，prednisone，vimovo 及びオメプラゾールであった。投与 184～213 日目，口腔ヘルペスのため治験薬の皮下投与は中断された。投与 196～205 日目，口腔ヘルペスのため治験薬の経口投与は中断された。投与 205 日目，被験者は退院し，口腔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，口腔ヘルペスは治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Clinical Course of Event 2:

投与 209 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は敗血症を発現し，全身脱力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。治療薬としてオフロキサシン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，MTX 及び prednisone であった。敗血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 213 日目，被験者は退院し，敗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，敗血症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 and 5:

投与 216 日目（最終投与後 3 日目），被験者は肺炎及び口腔カンジダ症を発現した。投与 215 日目（30 週時来院日），被験者は息切れ及び浮動性めまいの症状により入院した。胸部 X 線検査で，右基底部に新たな硬化を伴う肺炎が認められた。関連する臨床検査値を下表に示す。脳の核磁気共鳴画像法検査（造影剤あり）で，頭蓋内病変の徴候や新しい虚血の特徴はなく，重要な病理学的所見は認められなかった。腹部及び骨盤の超音波検査では脂肪肝が認められたが，その他に顕著な異常はなかった。投与 218 日目（最終投与後 5 日目），被験者は食道カンジダ症を発現した。治療薬として ertapenem，ヒドロコルチゾン，gelofusine，hetastarch，prednisone，メチルプレドニゾロン，乳酸リンゲル液，エソメプラゾール，トラマドール，paracetamol，ミカファンギン及びナイスタチンが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及び prednisone であった。投与 213 日目，肺炎のため治験薬の投与は中止された。投与 225 日目（最終投与後 12 日目），食道カンジダ症は消失したと判断された。投与 226 日目（最終投与後 13 日目），口腔カンジダ症は消失したと判断された。投与 227 日目（最終投与後 14 日目），被験者は退院し，肺炎は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，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，口腔カンジダ症及び食道カンジダ症は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Hemoglobin Reference Range: 14.3 - 18.3 g/dL	Hematocrit Reference Range: 43.0 - 55.0%	Lymphocytes Absolute Count Reference Range: 1.00 - 4.00 10^9/L	Urea Reference Range: 0 - 8.4 mmol/L	C-Reactive Protein Reference Range: 0 - 5 mg/L
Day 197	11.9	34.5	4.1	11.4	133

Treatment Day	Sodium Reference Range: 136 - 145 mmol/L	Creatinine Reference Range: 64 - 104 umol/L	Glomerular Filtration Rate Reference Range: 59 - 90 ML/MIN	Albumin Reference Range: 35 - 52 g/L
Day 197	133	126	50	28

Treatment Day	Hemoglobin Reference Range: 13.8 - 18.8 g/Dl	Hematocrit Reference Range: 0.40 -0.56 L/L	Platelet Count Reference Range: 150 - 450 10^9/L	Procalcitonin Reference Range: 0 - 0.05 ng/mL	Erythrocyte Count Reference Range: 4.5 - 6.5 10^12/L
Day 209	12.4	0.38	285	0.24	3.5
Day 216	11.7	0.35	Not Provided	Not Provided	Not Provided

Treatment Day	Leucocyte Count Reference Range: 4.0 - 12.0 10^9/L	Neutrophils Absolute Count	Lymphocyte Absolute Count	C-Reactive Protein Reference Range: 0 - 5.0 mg/L
Day 1 (Baseline)	Not Provided	5.08 Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3/uL	2.01 Reference Range: 0.80 -3.00 × 10^3/uL	Not Provided
Day 209	11.53	5.99 Reference Range: 2.0 - 7.5 10^9/L	4.40 Reference Range: 1.0 - 4.0 10^9/L	Not Provided
Day 212	Not Provided	Not Provided	Not Provided	163.7
Day 216	12.69	6.94 Reference Range: 2.0 - 7.5 10^9/L	4.14 Reference Range: 1.0 - 4.0 10^9/L	287.2

Treatment Day	Urea Reference Range: 2.9 - 8.2 mmol/L	Creatinine Reference Range: 80 - 115 umol/L	Estimated Glomerular Filtration Rate Reference Range: 90 - 120 ratio	Albumin Reference Range: 35 - 50 g/L	Total Protein Reference Range: 60 - 80 g/L
Day 216	5.2	87	78	33	76

Treatment Day	Total Bilirubin Reference Range: 3 - 26 umol/L	Alkaline Phosphatase Reference Range: 53 - 121 IU/L	Glutamyl Transferase Reference Range: 0 - 64 IU/L	Aspartate Aminotransferase Reference Range: 15 - 40 IU/L	Alanine Aminotransferase Reference Range: 0 - 40 IU/L
Day 216	11	151	107	26	21

Subject [redacted] ([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	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
GASTRO-OSEOPHAGEAL REFLUX DISORDER	19[redacted]
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 DRINKS QD)
CIGARETTES (BEFORE, P15Y 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] / 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	5.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	20.0 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	10.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
VIMOVO	1.0 TABLET	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	40.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	27
DICLOFENAC	1.0 TABLET	PRN	Y: 20[redacted]	492
SIMVASTATIN	10.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	27
BUDESONIDE	1.0 AMPULE	BID	3	9
CEFTRIAXONE	2.0 G	QD	3	9
IPRATROPIUM	1.0 AMPULE	OTHER (6 HOURLY)	3	9
MONTELUKAST	10.0 MG	QD	3	9
PARACETAMOL	1.0 G	OTHER (6 HOURLY)	3	9
SODIUM CHLORIDE	1.00 L	OTHER (8 HOURLY)	3	9
STERIMAR	2.0 PUFFS	OTHER (6 HOURLY)	3	9
ZOLPIDEM	10.0 MG	OTHER (NOCTE)	3	9
OXYMETAZOLINE	1.00 SPRAY	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: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

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: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

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
神経根圧迫	X			
痙攣発作	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo to ABT-494 15 mg QD	5[redacted]	FEMALE	BLACK OR AFRICAN AMERICAN

Medical History*	Onset Date
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	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	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]
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]
CEREBROVASCULAR DISEASE	[redacted]20[redacted]
CONSTIPATION	20[redacted]
DIFFICULTY SLEEPING	20[redacted]
FIBROMYALGIA	[redacted]20[redacted]
HEMIPARESIS OF LEFT SIDE	[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 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] / 98	98
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99	[redacted]20[redacted] / 336	238
ABT-494 PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 337	[redacted]20[redacted] / 352	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
COLECALCIFEROL	2000 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVOTHYROXINE	100 MCG	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 UNKNOWN	PRN	Y: 20[redacted]	155
BISACODYL	100 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
CLONIDINE	0.1 MG	OTHER (1 TAB QD IF NEEDED IF SYSTOLIC BLOOD PRESSURE IS MORE THAN 160 MMHG)	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
GLYCERYL TRINITRATE	0.4 MG	OTHER (1 TAB PRN Q 5 MIN MAXIMUN 3 DOSES)	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	108 UG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
SALBUTAMOL	3 ML	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVETIRACETAM	500 MG	QD	Y: 20[redacted]	151
ISOSORBIDE MONONITRATE	60 MG	QD	Y: 20[redacted]	330
ALL OTHER NON-THERAPEUTIC PRODUCTS	1 TIME	QD	-311	ONGOING
METFORMIN	850 MG	BID	15	ONGOING
QUETIAPINE	300 MG	QD	15	136
SERETIDE	250/50 UG	BID	15	151
DULOXETINE	30 MG	QD	72	331
ATORVASTATIN	40 MG	QD	73	ONGOING
TIMOLOL	1 GTT	BID	98	ONGOING
FLUTICASONE	1 SPRAY EACH NOSTRIL	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
ESLICARBAZEPINE	400 MG	QD	144	ONGOING
LOSARTAN	25 MG	QD	145	ONGOING
DULERA	2 PUFFS	BID	151	ONGOING
TIOTROPIUM	1 PUFF	QD	151	ONGOING
LEVETIRACETAM	500 MG	BID	152	ONGOING

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

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	IMPINGEMENT OF PERIPHERAL NERVES
Preferred term	神経根圧迫
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	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY

Other Cause of Event	IMPINGEMENT OF PERIPHERAL NERVES DUE TO OVERLY SEDATED SLEEP
Discontinued Study Drug 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
肺炎	X			X
敗血症	X			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
CARDIAC ARRHYTHMIA: TACHYCARDIA	20[redacted]
EMPHYSEMA/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DEEP VEIN THROMBOSIS OF LOWER EXTREMITY	19[redacted]
EDEMA IN ANKLES AND FEET	20[redacted]
EPISODIC ORAL CANDIDA	[redacted]20[redacted]
HYPERCALCEMIA	[redacted]20[redacted]
HYPERLIPOPROTEINEMIA	20[redacted]
PALPITATIONS	20[redacted]
POST MENOPAUSAL	20[redacted]
SCOLIOSIS	19[redacted]
SEASONAL ALLERGIES	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: BACK SURGERY	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: BACK SURGERY	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: BACK SURGERY	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: TUBAL LIGATION	19[redacted]
WHOLE BODY: SQUAMOUS CELL CARCINOMA REMOVED OFF RIGHT CALF	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, P15Y 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] / 99	99
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 100	[redacted]20[redacted] / 336	237
ABT-494 PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 337	[redacted]20[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
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	QD	Y: 19[redacted]	392
LORATADINE	10 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
METOPROLOL	25 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
LOVASTATIN	20 MG	OTHER (QHS)	Y: 20[redacted]	397
MAGNESIUM	250 MG	QD	Y: 20[redacted]	392
FAMOTIDINE W/IBUPROFEN	800 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
BENZONATATE	100 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
BECLOMETASONE	2 PUFFS MCG	BID	Y: 20[redacted]	392
COLECALCIFEROL	2000 IU	BID	Y: 20[redacted]	392
FISH OIL	1200 MG	QD	Y: 20[redacted]	392
SALBUTAMOL	1 PUFF	PRN	Y: 20[redacted]	392
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-224	386
FAMOTIDINE W/IBUPROFEN	800 MG	QD	-223	392
FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	-220	383
TERIPARATIDE	20 MCG	QD	-76	392
PROBIOTICS	1 CAPSULE	OTHER (QOD)	-33	392
UBIDECARENONE	100 MG	QD	-33	392
BIOTIN	1000 MG	QD	184	392
MULTIVITAMIN	1/2 TAB	QD	204	392
PREDNISONE	2 MG	QD	230	392
CALCIUM	600 MG	QD	231	392
CALCIUM	1000 MG	BID	377	ONGOING

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

Event Description	COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA BILATERAL
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 390
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	403
Duration of AE	14 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: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

Event Description	SEPSIS
Preferred term	敗血症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 390
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	397
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	COMMUNITY ACQUIRED BILATERAL 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。元喫煙者（1 箱／日を 15 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～），肺気腫／慢性閉塞性肺疾患，季節性アレ

ルギーであった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は肺炎及び敗血症を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 390 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は両側性の市中感染性肺炎及び敗血症を発現した。投与 393 日目，息切れ，頻呼吸（1 分あたりの呼吸数 30/40 回），咳嗽，38.9°C の発熱，血圧 180/84，脈拍 140 拍/分，食欲減退及び全身の痛みにより被験者は入院した。胸部 X 線検査で，中～下肺野の小さい斑状影を含む両側性浸潤が認められた。2 日後に実施した胸部 X 線再検査では，右側の肺葉の浸潤は消失していた。血液培養は陰性であった。関連する臨床検査値を下表に示す。心電図検査で洞性頻脈（脈拍数 140 拍/分）が認められたが，その他に重要な所見は認められなかった。血中酸素飽和度は 95%であった（鼻カニュラで 2 mL 投与時）。治療薬としてクラリスロマイシン，イプラトロピウム，サルブタモール，benzonatate，prednisone，静脈内点滴，セフトリアキソン，ketorolac 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。肺炎及び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 379 日目），投与 410 日目に投与が再開された。肺炎及び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 392 日目），投与 408 日目に投与が再開された。投与 397 日目，被験者は退院し，敗血症は消失したと判断された。投与 403 日目，肺炎は消失したと判断された。

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

治験責任医師及び治験依頼者は，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，市中感染による両側性肺炎に関連している可能性が高いことを挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	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)	1.5	10.38
Day 380	1.7	8.74
Day 394	1.66	8.96

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	White Blood Cells Reference Range: 3.80 - 10.70 × 10^9/L	Hemoglobin Reference Range: 11.5 - 15.8 × g/dL	Hematocrit Reference Range: 34 - 48%	Platelet Count Reference Range: 130 - 394 × 10^9/L	Neutrophils Absolute Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^9/L	Creatine Reference Range: 0.4 - 1.1 mg/dL
Day 393	13.6	10.7	30.9	332	11.68	0.8

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
急性心筋梗塞	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo to ABT-494 15 mg QD	4[redacted]	MALE	BLACK OR AFRICAN AMERICAN

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CARPAL TUNNEL	[redacted]20[redacted]
DYSLIPIDEMIA	20[redacted]
NEUROPATHY	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (BEFORE, P10Y 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)
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] / 343	161
ABT-494 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
METFORMIN	1000 MG	BID	-281	ONGOING
LOVASTATIN	10 MG	QD	-281	790
GLIPIZIDE	10 MG	QD	-281	791
ATENOLOL	50 MG	QD	-281	792
FOLIC ACID	1 MG	QD	-169	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-169	ONGOING
HYDROCHLOROTHIAZIDE	25 MG	BID	650	790
LISINOPRIL	40 MG	BID	650	790
ACETYLSALICYLIC ACID	325 MG	OTHER (ONCE)	789	789
CLOPIDOGREL	600 MG	OTHER (ONCE)	789	789
GLYCERYL TRINITRATE	.4 MG	BID	789	789
HEPARIN	5,000 UNITS	QD	789	789
MORPHINE	4 MG	OTHER (ONCE)	789	789

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

Event Description	NON ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION
Preferred term	急性心筋梗塞
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 789
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	791
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	HYPERLIPIDEMIA/DIABETES MELLITUS/HYPERTENSION
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）の黒人男性であり，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 58.2（病的肥満と判断された），葉巻喫煙者，元タバコ喫煙者（0.5 箱／日を 10 年間，20[redacted] 年に禁煙），元少量飲酒者（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～），糖尿病，高血圧，脂質異常症であり，心筋梗塞による死亡の家族歴（被験者の母親）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。被験者は急性心筋梗塞を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 789 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は，息切れ及び背中に放散する胸骨下胸部圧迫感を伴う非 ST 上昇型心筋梗塞を発現し，入院した。被験者は先行して高血圧増悪及び体重増加（いずれも未消失）を発現していた。トロポニン I の上昇が認められた（関連する臨床検査結果を下表に示す）。心電図検査の結果は心房性期外収縮及び T 波異常を伴う洞調律であった。胸部 X 線検査で境界型心拡大が認められたが急性の心肺機能変化は認められなかった。経胸壁心エコー検査では，軽度の左房拡張及び軽度の左室収縮機能低下が認められ，前壁中隔の運動低下を伴っており，駆出率は 40%であった。カテーテルが挿入され，95%狭窄が認められる左下行枝の中央部への薬剤溶出性ステントの留置に成功した。腹部のコンピュータ断層血管造影検査で大動脈瘤又は大動脈解離の徴候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。関連する併用薬は lovastatin，メトホルミン，アテノロール，glipizide，リシノプリル，ヒドロクロロチアジド，acetylalicylic acid，アトルバスタチン，カルベジロールであった。治療薬としてアスピリン，クロピドグレル，ヘパリン，モルヒネ，ニトログリセリン，ラベタロール及びアトロピンが投与された。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 791 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，急性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，糖尿病，高血圧，脂質異常症，病的肥満，喫煙歴（現在の葉巻喫煙を含む）をリスク因子として挙げた。

Relevant Laboratory Information:

Treatment Day	Troponin I Reference Range: 0.00 - 0.05 ng/mL	Troponin T Reference Range: 0.00 - 0.05 ng/mL	B-type Natriuretic Peptide Reference Range: 0 - 100 pg/mL	Creatine Kinase Reference Range: 39 - 308 U/L
Day 1 (Baseline)	Not reported	Not reported	Not reported	382
Day 300	Not reported	Not reported	Not reported	357
Day 344	Not reported	Not reported	Not reported	502
Day 421	Not reported	Not reported	Not reported	575
Day 506	Not reported	Not reported	Not reported	516
Day 589	Not reported	Not reported	Not reported	538
Day 673	Not reported	Not reported	Not reported	906
Day 762	Not reported	Not reported	Not reported	364
Day 789	0.73	Not reported	Not reported	Not reported
Day 790	Not reported	5.71 (01:02) 8.48 (06:57)	267	Not reported
Day 841	Not reported	Not reported	Not reported	483
Day 931	Not reported	Not reported	Not reported	470

Subject [redacted] ([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 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] / 127	127
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 128	[redacted]20[redacted] / 343	216
ADALIMUMAB PERIOD 2 TREATMENT	SC	[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
ALPRAZOLAM	1 MG	OTHER (Q 8HRS)	Y: 20[redacted]	ONGOING
NAPROXEN	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
VICODIN	10/325 MG	OTHER (Q6HRS)	Y: 20[redacted]	ONGOING
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
PAROXETINE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	450
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
SIMVASTATIN	20 MG	QD	50	ONGOING
NITROFURANTOIN	100 MG	BID	50	63
HYDROMORPHONE	1 MG	OTHER (ONCE)	73	73

LEVOFLOXACIN	500 MG	OTHER (ONCE)	73	73
ONDANSETRON	4 MG	OTHER (ONCE)	73	73

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

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
基底細胞癌				X
悪性黒色腫	X	X		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
HYPERTENSION	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS	20[redacted]
OSTEOPOROSIS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CERVICAL SPINE STENOSIS	20[redacted]
LEFT CHEEK SOLAR ELASTOSIS	20[redacted]
RADICULOPATHY	20[redacted]
SEASONAL ALLERGIES	19[redacted]
URETHRAL CRUSH INJURY	20[redacted]
GASTROINTESTINAL: GALL BLADDER REMOVAL	19[redacted]
GENITOURINARY: URETHRAL STRICTURE SURGERY	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: CARPAL TUNNEL RELEASE	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: BASAL CELL CARCINOMA BEHIND LEFT EAR LOBE	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: TREATED AND REMOVED BASAL CELL CARCINOMA BEHIND LEFT EAR LOBE	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,2 - 4 DRINKS QD)
CIGARETTES (BEFORE, P13Y 1.5 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)
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 240	240

Other Medications - Medications 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	PRN	Y: 19[redacted]	ONGOING
NAPROXEN	220 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
AMLODIPINE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	127
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
GABAPENTIN	200 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
MULTIVITAMIN	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METOPROLOL	25 MG	BID	15	99
PROPOFOL	20 MG	QD	50	50
VALSARTAN	320 MG	QD	100	ONGOING
AMLODIPINE	7.5 MG	QD	128	ONGOING

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	BASAL CELL CARCINOMA OF NOSE, BASAL CELL CARCINOMA OF THE RIGHT EAR, BASAL CELL CARCINOMA OF THE BACK
Preferred term	基底細胞癌; 基底細胞癌; 基底細胞癌
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 59
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	71
Duration of AE	13 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	MALIGNANCY MELANOMA LEFT CHEEK
Preferred term	悪性黒色腫
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 234
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	294 (54 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	61 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 HAS HISTORY OF SKIN ISSUES INCLDUING BASAL CELL CARSINOMA. SUBJECT WILL NEED SURGICAL INTERVENTION TO REMOVE MELANOMA
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION, LIFE THREATENING

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，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。元喫煙者（1.5 箱／日を 13 年間，19[redacted] 年に禁煙）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（20[redacted] 年～），高血圧，左耳垂裏の基底細胞癌，左耳垂裏の基底細胞癌の治療及び切除術，左頬の褐斑であった。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悪性黒色腫を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 59 日目，被験者は鼻，右耳及び背中に基底細胞癌を発現した。診断は生検により確定した。患部は外科的に切除され，完全に治癒した。治療薬としてイミキモドが投与された。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，基底細胞癌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 61 日目，基底細胞癌のため治験薬の経口投与は中断され，投与 71 日目に投与が再開された。投与 71 日目，基底細胞癌は消失したと判断された。

治験責任医師は，基底細胞癌は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Clinical Course of Event 2:

投与 234 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は左頬の中央に厚さ約 0.41 mm の悪性黒色腫を発現した。被験者は，試験組入れ前に日光曝露及び左頬の既存の褐斑のリスク因子を有していた。生検で，Clark レベル II の悪性黒色腫が明らかとなった。黒色腫を切除する外科的処置が予定されていた。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。悪性黒色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 253 日目，経口投与の最終投与日は投与 240 日目）。投与 294 日目（最終投与後 54 日目），悪性黒色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，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，他の病因として，白色人種，年齢，日光曝露，基底細胞癌の病歴（20[redacted] 年）を含むリスク因子を挙げた。また，被験者は試験組入れ前に頬に褐斑を有していた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
睡眠時無呼吸症候群	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
ASTHMA	19[redacted]
DEGENERATIVE DISC DISEASE: HERNIATED DISCS CERVICAL AND LUMBAR SPINE	20[redacted]
DEPRESSION: STABLE ON TREATMENT	19[redacted]
DIABETES MELLITUS: TYPE II	20[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: IODINE ALLERGIES	20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: BILATERAL CATARACTS (NOTED ON SCREENING PHYSICAL EXAM)	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
OBESITY	19[redacted]
OSTEOARTHRITIS	20[redacted]
PERIPHERAL NERVE DISORDER: DIABETIC PERIPHERAL NEUROPATHY	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]
SLEEP APNEA	19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHRONIC NECK/BACK PAIN	20[redacted]
CHRONIC STRESS HEADACHES	20[redacted]
COLITIS	20[redacted]
CYSTITIS	[redacted]20[redacted]
DYSLIPIDEMIA	20[redacted]
DYSPIGMENTATION BILATERAL LOWER EXTREMITIES (NOTED ON SCREENING PHYSICAL EXAM)	[redacted]20[redacted]
FATIGUE	20[redacted]
POOR DENTITION	19[redacted]
POST-MENOPAUSAL	20[redacted]

PULMONARY EMBOLISM	20[redacted]
RESTLESS LEG SYNDROME	20[redacted]
SKIN TAGS ON NECK AND CHEST (NOTED ON SCREENING PHYSICAL EXAM)	[redacted]20[redacted]
GASTROINTESTINAL: APPENDECTOMY	19[redacted]
GASTROINTESTINAL: CHOLECYSTECTOMY	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, P6Y 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)
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 154	154
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 155	[redacted]20[redacted] / 286	132

Other Medications - Medications 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	90 UG	PRN	Y: 19[redacted]	ONGOING
DULOXETINE	30 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DULAGLUTIDE	1.5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
INSULIN ASPART	SLIDING SCALE UNITS	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	-360	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-360	ONGOING
INSULIN GLARGINE	150 UNITS	QD	-20	ONGOING
CHLORTALIDONE	25 MG	QD	19	ONGOING
LOSARTAN	100 MG	QD	19	ONGOING
ATORVASTATIN	40 MG	QD	134	ONGOING
ONDANSETRON	4 MG	PRN	246	252
TRAMADOL	200 MG	BID	246	252

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	SEVERE SLEEP APNEA (WORSENING)
Preferred term	睡眠時無呼吸症候群
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 246
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	253
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	OBESITY
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，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 155 日目にウパダシチニブ 15 mg 群に移行した。BMI は 61.5（肥満と判断された），元喫煙者（0.5 箱／日を 6 年間，19[redacted] 年に禁煙）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），高血圧，睡眠時無呼吸，喘息，糖尿病，脂質異常症であり，高血圧の家族歴があった。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。被験者は睡眠時無呼吸症候群増悪を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 246 日目，被験者は息切れ，左脚の疼痛及び 6.8～9.0 kg の体重増加を発現し，入院した。胸痛，下肢腫脹，悪心，浮動性めまい，全身脱力，頭部ふらふら感，息切れ及び喘鳴の症状が認められた。動悸，腹痛，便秘，下痢，嘔吐，痙攣発作，頭痛，咳嗽，息詰まり及び上気道性喘鳴は認められなかった。治療薬として，その他の呼吸器系製品，酸素，albuterol，アスピリン，ブドウ糖，docusate，エノキサパリン，フロセミド，インスリン及びメトプロロールが投与された。関連する併用治療薬は，MTX，prednisone，アトルバスタチン，chlortalidone 及びロサルタンであった。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 246 日目），投与 253 日目に投与が再開された。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 233 日目），投与 257 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 253 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，睡眠時無呼吸症候群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，既存の睡眠時無呼吸及び病的肥満に関連してい

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，糖尿病，高血圧，脂質異常症及びスクリーニング時のベースライン心電図異常を挙げた。

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
水分過負荷				X
肝腫大				X
起立性低血圧	X			
胸水	X			
失神	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo to ABT-494 15 mg QD	4[redacted]	FEMALE	BLACK OR AFRICAN AMERICAN

Medical History*	Onset Date
CARDIAC ARRHYTHMIA: ATRIAL FIBRILLATION	[redacted]20[redacted]
CORONARY ARTERY DISEASE: NCS	[redacted]20[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: SULFA ALLERGY	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: DYSLIPIDEMIA	20[redacted]
IMMUNE DEFICIENCY DISEASE: SHINGLES - HERPES ZOSTER	[redacted]20[redacted]
NEPHROLITHIASIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
SYNCOPE: INTERMITTENT	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
APPENDICITIS	20[redacted]
BILATERAL LOWER EXTREMITY EDEMA	[redacted]20[redacted]
INTERMITTENT BACK PAIN	20[redacted]
LEFT ARM INTERMITTENT TINGLING	[redacted]20[redacted]
OVARIAN CYSTS	[redacted]20[redacted]
SENSITIVITY TO FINGERTIPS BILATERAL HANDS	[redacted]20[redacted]
VENTRICULAR TACHYCARDIA	[redacted]20[redacted]
GASTROINTESTINAL: APPENDECTOMY	20[redacted]
GENITOURINARY: TUBAL LIGATION - BILATERAL SALPINGECTOMY	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (ONGOING, P25Y 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] / 183	183
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 184	[redacted]20[redacted] / 334	151
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
ACETYLSALICYLIC ACID	325 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FUROSEMIDE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BACLOFEN	10 MG	PRN	-281	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	-281	ONGOING
MELOXICAM	10 MG	QD	-281	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	50000 IU	EVERY WEEK	-135	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-79	ONGOING
ALFUZOSIN	10 MG	QD	-54	ONGOING
SOTALOL	80 MG	BID	34	294
SOTALOL	40 MG	BID	295	ONGOING
MIDODRINE	2.5 MG	TID	295	299
FLUDROCORTISONE	5 MG	TID	297	ONGOING
SODIUM CHLORIDE	1000 ML	QD	298	298
SODIUM CHLORIDE	10 ML	BID	298	300
THIAMINE	100 MG	QD	298	300
MIDODRINE	5 MG	TID	299	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	SYNCOPE SECONDARY TO ORTHOSTATIC HYPOTENSION.
Preferred term	起立性低血圧; 失神
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 297
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	299
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	ORTHOSTATIC HYPOTENSION
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	ELEVATED PROBNP (MARKEDLY ELEVATED AT 2515) SECONDARY TO FLUID OVERLOAD
Preferred term	水分過負荷
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 300
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	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] / 300
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	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #4: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	DYSPNEA AND BILATERAL PLURAL EFFUSION
Preferred term	胸水
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 300
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	303
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	FLUID OVERLOAD IN THE LUNGS
Discontinued Study Drug 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，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 36.8（肥満），喫煙者（0.25 箱／日を 25 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（20[redacted] 年～），失神，心室性頻脈，冠動脈疾患，高脂血症，両下肢浮腫，心房細動であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は起立性低血圧，失神，水分過負荷，肝腫大及び胸水を発現した。

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

投与 297 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は起立性低血圧に続発する失神を発現し，入院した。先行して低血圧（未消失）を発現していた。被験者は，失神症状（3 回）及び嘔吐（1 回）を発現した後，失神，突然の動悸及び若干の頭部ふらふら感を伴う発汗により救急治療室を受診した。心電図検査で心室内伝導障害及び非特異的 T 波異常の徴候を伴う洞調律及び左房拡大が認められた。心エコー検査で軽度左房収縮並びに僧帽弁及び三尖弁の軽度逆流が認められた。トロポニン 3 検体の検査結果は陰性であった（値は報告されなかった）。治療薬として midrodine が投与された。関連する併用薬は，ミドドリン，ソタロール，フロセミド及び acetylsalicylic acid であった。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，起立性低血圧に続発する失神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 297 日目，起立性低血圧に続発する失神のため治験薬の経口投与は中断され，投与 304 日目に投与が再開された。投与 299 日目，被験者は退院し，起立性低血圧に続発する失神は消失したと判断された。

投与 300 日目，被験者は水分過負荷，肝腫大及び両側胸水に続発するプロ B 型ナトリウム利尿ペプチド（以下「proBNP」）増加を発現し，入院した。労作時に悪化する呼吸困難の症状が認められた。ProBNP は 2515 に増加したと報告された（単位及び基準範囲は報告されなかった）。胸部 X 線検査で，血清学的検査で診断されたマイコプラズマ肺炎を背景とする両肺下葉の陰影が認められた。腹部超音波検査で肝腫大及び右側胸水が認められた。治療薬としてアジスロマイシン及びドキシサイクリンが投与された。治験薬の皮下投与は隔週であり，水分過負荷，肝腫大及び両側胸水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 297 日目，先行して発現した起立性低血圧に続発する失神のため治験薬の経口投与は中断され，投与 304 日目に投与が再開された。投与 303 日目，胸水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，肝腫大及び水分過負荷は未消失と判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，起立性低血圧及び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，既存の冠動脈疾患及び心房細動，並びに Lasix 及びソタロールの併用投与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，胸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，既存の心房細動，冠動脈疾患及び喫煙を含むリスク因子を挙げた。

治験責任医師は，肝腫大及び水分過負荷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 × 10^9/L	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^9/L	Alanine Aminotransferase Reference Range: 6 - 34 U/L	Aspartate Aminotransferase Reference Range: 9 - 34 U/L
Day 1 (Baseline)	1.06	1.39	51	49
Day 294	2.12	2.58	26	25
Day 335	1.73	2.54	25	28

Subject [redacted] ([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	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
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)
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	12 (11 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	3 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	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)
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)
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	17 (16 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	3 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	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
関節リウマチ	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
CALCIUM DEPOSITS IN BREAST - BILATERAL	[redacted]20[redacted]
FROZEN SHOULDER	20[redacted]
KNEE PAIN	20[redacted]
POST MENOPAUSAL	[redacted]20[redacted]
SULFA DRUG ALLERGY	[redacted]19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT KNEE REPLACEMENT	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT KNEE REPLACEMENT	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (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)
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		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE W/NAPROXEN SODI	200 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
NAPROXEN	500 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
CURCUMA LONGA	1000 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-220	ONGOING
ASCORBIC ACID	500 MG	QD	-93	ONGOING
SUPER B COMPLEX	1 TABLET	QD	-93	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	WORSENING OF RHEUMATOID ARTHRITIS OF RIGHT HIP
Preferred term	関節リウマチ
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 449
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	484
Duration of AE	36 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 CHANGES IN RIGHT HIP NECESSITATED A TOTAL HIP REPLACEMENT 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，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。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），凍結肩，膝痛，左膝関節置換，右膝関節置換，閉経後であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は関節リウマチを発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 449 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は右股関節の関節リウマチ増悪を発現し，投与 471 日目に入院した。右股関節の全置換術を行い，合併症はなかった。治療薬としてエノキサパリン及び oxycocet が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX，葉酸及びジフェンヒドラミン／ナプロキセンであった。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 449 日目），投与 491 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 450 日目），投与 485 日目に投与が再開された。投与 450 日目，被験者は退院し，投与 484 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，関節リウマチは治験薬との因果関係「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
低カリウム血症	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	BLACK OR AFRICAN AMERICAN

Medical History*	Onset Date
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: ALLERGY TO PENICILLIN	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
C-SECTION	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] / 339	156
ADALIMUMAB PERIOD 2 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 340	[redacted]20[redacted] / 492	153

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
LABETALOL	200 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
HYDROCHLOROTHIAZIDE	25 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	10 MG	EVERY WEEK	-132	ONGOING
POTASSIUM	20 MEQ	BID	51	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] / 214
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	256
Duration of AE	43 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	DROP IN POTASSIUM LEVELS
Discontinued Study Drug 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，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。関連する病歴は，高血圧，低カリウム血症，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。被験者は低カリウム血症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 214 日目，リウマチ専門医の診察で，被験者のカリウムが低値であることが報告された。関連する臨床検査値を下表に示す。同日，被験者は疲労の症状により入院した。身体検査で特に異常は認められなかった。直近で，被験者は投与 124 日目に低カリウム血症を発現していたが，投与 150 日目に消失していた（投与 124 日目に発現した低カリウム血症に対する治療は報

告されなかった）。治療として，カリウム補助剤の継続投与，ヒドロクロロチアジドの用量調節が行われた。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 256 日目，本事象は消失したと判断された。

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，他の病因として，ヒドロクロロチアジド投与を背景とする薬剤誘発性低カリウム血症を挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	**Serum Potassium** **Reference Range: 3.4 - 5.4 mmol/L**
Day 1 (Baseline)	3.6
Day 214	2.7
Day 256	3.3
Day 290	3.3
Day 332	3.6

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
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 to ABT-494 15 mg QD	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	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 128	128
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	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
LEVOTHYROXINE	125 UG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
GABAPENTIN	300 MG	TID	Y: 20[redacted]	186
FLUOXETINE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	182
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 MG	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)
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)
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	196 (14 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	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)
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	191 (9 DAYS AFTER LAST TREATMENT)

Duration of AE	6 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	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
胸痛	X			
労作性呼吸困難	X			
疲労	X			
低カリウム血症	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
DEGENERATIVE DISC DISEASE: CERVICAL,THORACIC, LUMBAR SPINE	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: VISUAL FIELD LOSS. PER PT DUE TO MIGRANES.	[redacted]20[redacted]
MIGRAINE HEADACHE: MOD-SEVERE MANAGED W/ RX	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: HANDS, KNEE (RT), BACK	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ABNORMAL VAGINAL BLEEDING	20[redacted]
ABNORMAL VAGINAL BLEEDING	20[redacted]
ATRIAL FIBRILATION	20[redacted]
BIRTH CONTROL OF CHOICE-TRUE ABSTINENCE	20[redacted]
COLD SORE (MOUTH)	[redacted]20[redacted]
ENVIRONMENTAL ALLERGIES	19[redacted]
GENERALIZED ANXIETY	[redacted]20[redacted]
GERD	20[redacted]
GRAVE'S DISEASE	20[redacted]
HASHIMOTO'S THYROIDITIS	20[redacted]
HIATAL HERNIA	20[redacted]
HYPERCHOLESTEROLEMIA	20[redacted]
PENICILLIN ALLERGY MILD RASH PER PATIENT	19[redacted]
PES PLANUS	19[redacted]
RIGHT KNEE CHONROMALACIA	20[redacted]

ROSCACEA	20[redacted]
SLEEP APNEA	20[redacted]
SULFA ALLERGY	20[redacted]
GENITOURINARY: DILATION AND CURRETAGE	20[redacted]
GENITOURINARY: ENDOMETRIAL ABLATION	20[redacted]
METABOLIC: THYROIDECTOMY	[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)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 180	180
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 181	[redacted]20[redacted] / 335	155
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
ACETYLSALICYLIC ACID	81.0 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METOPROLOL	12.5 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
CETIRIZINE	1.00 TABLET	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALCIUM CARBONATE	1.00 TABLET	QD	Y: 20[redacted]	801
TOPIRAMATE	200.0 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1.0 MG	QD	-210	ONGOING
ALPRAZOLAM	0.25 MG	PRN	-66	ONGOING
PRAVASTATIN	80 MG	QD	90	ONGOING
METHOTREXATE	12.5 MG	EVERY WEEK	305	1036
LEVOTHYROXINE	137 UG	QD	467	ONGOING
TIZANIDINE	4 MG	PRN	527	ONGOING

ESCITALOPRAM	15 MG	QD	528	ONGOING
HYDROCODONE	1 TABLET	TID	592	ONGOING
GABAPENTIN	900 MG	TID	655	ONGOING
DIHYDROXYALUMINUM SODIUM CARBONATE	2 TABS	PRN	806	809

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	DYPSNEA UPON EXERTION, FATIGUE, CHEST PAIN OF UNKNOWN ETIOLOGY, HYPOKALEMIA
Preferred term	胸痛; 労作性呼吸困難; 疲労; 低カリウム血症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 806
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	810
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	HISTORY OF ATRIAL FIBRILLATION, ANXIETY, FATIGUE, RHEUMATOID ARTHRITIS, S/P THYROIDECTOMY
Discontinued Study Drug 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 181 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～），心房細動，高コレステロール血症，片頭痛，片頭痛による視野欠損，橋本病，全般性不安，胃食道逆流性疾患，裂孔ヘルニア，甲状腺摘除，グレーブス病，睡眠時無呼吸であった。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。被験者は胸痛，労作性呼吸困難，疲労，低カリウム血症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 806 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は疲労，原因不明の胸痛及び低カリウム血症を伴う労作時呼吸困難を発現し，投与 809 日目に入院した。被験者は，症状は入院 3 日前に始まり，いつもどおり心房細動発作があることを報告した。心電図検査の結果は洞調律で，急性の ST-T 波変化は認められなかった。臨床検査の結果は，トロポニン陰性，D ダイマー正常であり，軽微な低カリウム血症（カリウム 3.3 mmol/L［基準範囲：3.5～5.1 mmol/L］）が認められた。胸

部 X 線検査で急性疾患や心拡大は認められなかった。心エコー検査では，駆出率は低いながらも正常であり，顕著な弁膜性心疾患は認められなかった。また，三尖弁逆流ジェットのシグナルが弱く，肺動脈圧は正確に推測できなかった。治療薬として rolaids 及びカリウムが投与された。併用薬は，MTX 及びトピラマートであった。胸痛，労作性呼吸困難，疲労，低カリウム血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 810 日目，被験者は退院し，胸痛，労作性呼吸困難，疲労，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，胸痛，労作性呼吸困難，疲労，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，既存の心房細動，裂孔ヘルニアを伴う胃食道逆流性疾患，全般性不安及び肥満に関連している可能性が高いことを挙げ，その他に低カリウム血症のリスク因子として Topamax の併用投与を挙げた。

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			

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

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: FERROPENIC ANEMIA	20[redacted]
DEPRESSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
SEXUALLY TRANSMITTED DISEASE: CONIZATION BY HPV	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ARTHRODESIS OF C1-C2 AND C3-C4	[redacted]20[redacted]
GASTRITIS	20[redacted]
RESTLESS LEG SYNDROME	20[redacted]
GENITOURINARY: TUBAL LIGATION	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT HIP REPLACEMENT	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT HIP REPLACEMENT	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (ONGOING, P10Y 0.05 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] / 98	98
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 99	[redacted]20[redacted] / 201	103

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
OMEPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MEPREDNISONE	8 MG	QD	Y: 20[redacted]	182
TRAMADOL	50 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PAROXETINE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	QD	-137	ONGOING
IBUPROFEN	600 MG	QD	-137	ONGOING
PREGABALIN	75 MG	QD	-137	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-137	176
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	183	ONGOING
MEPREDNISONE	30 MG	QD	183	185
CEFALEXIN	750 MG	BID	183	189
MEPREDNISONE	8 MG	QD	186	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	RIGHT KNEE DISLOCATION
Preferred term	関節脱臼
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 206 (5 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	3[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	UNDERLYING DISEASE REUMATOID ARTHRITIS
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，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。BMI は 30.8（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」）（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。被験者は関節脱臼を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 206 日目（最終投与後 5 日目），被験者は疼痛を伴う右膝の脱臼を発現した。被験者は，基礎疾患のため車椅子を使用しており，トイレ中に膝を脱臼した。投与 206 日目，右膝に副木が当てられたが，膝は脱臼したままであり，処置は効果がなかった。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 meprednisone であった。被験者が試験中止の決断を下したため，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 201 日目）。最終診察時点で，本事象は未消失と判断された。詳細情報は得られなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は，関節脱臼は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，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
潜伏結核				X
関節リウマチ	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 mg QD	5[redacted]	FEMALE	MULTIPLE

Medical History*	Onset Date
DIABETES MELLITUS	[redacted]20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
TUBERCULOSIS	19[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] / 341	341
ABT-494 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
FOLIC ACID	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BISOPROLOL	2.5 MG	QD	-308	ONGOING
GLICLAZIDE	60 MG	QD	-308	ONGOING
LANSOPRAZOLE	15 MG	QD	-308	ONGOING
METFORMIN	1000 MG	BID	-308	ONGOING
TRAMADOL	100 MG	BID	-308	247
METHOTREXATE	10 MG	EVERY WEEK	-155	ONGOING
AMLODIPINE	10 MG	QD	194	ONGOING
LOSARTAN	100 MG	QD	194	ONGOING
DICLOFENAC	25 MG	QD	199	ONGOING
OTHER ANALGESICS AND ANTIPYRETICS	1 TABLET	QD	251	261
CEFAZOLIN	1 G	OTHER (STAT)	261	261
ROPIVACAINE	2 MG	OTHER (STAT)	261	261
TRANEXAMIC ACID	1 G	OTHER (STAT)	261	261
TRANEXAMIC ACID	1.5 G	OTHER (STAT)	261	261
PARACETAMOL	10 MG	QD	261	262
ENOXAPARIN	40 MG	QD	261	264
RIVAROXABAN	10 MG	QD	261	280
ETORICOXIB	90 MG	QD	261	288
PREGABALIN	75 MG	BID	261	288
ULTRACET	1 TABLET	QD	289	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	WORSENING RA FLARE RIGHT KNEE
Preferred term	関節リウマチ
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 261
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	261
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	RA FLARE RIGHT KNEE
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] / 342
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

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の混血女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。BMI は 38.1（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～），結核であった。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。被験者は関節リウマチ及び潜伏結核を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 261 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は，最近消失したばかりの右膝の関節リウマチ再燃の増悪が発現し，入院した。投与 194 日目以降，通常と異なる右膝の疼痛増悪が認められた。右膝関節の全置換術を行い，右膝痛は改善し，容体は回復した。治療薬としてジクロフェナク，その他の解熱鎮痛剤，セファゾリン及びトラネキサム酸が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX，prednisone，葉酸，及びトラマドールであった。関節リウマチ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 239 日目），投与 281 日目に投与が再開された。投与 255～280 日目，関節リウマチのため治験薬の経口投与は中断された。投与 261 日目，関節リウマチは消失したと判断され，投与 264 日目，被験者は退院した。

治験責任医師及び治験依頼者は，関節リウマチは治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，既存の関節リウマチ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 342 日目，被験者（発現時の年齢 5[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 342 日目，48 週時の来院日に，被験者が治験実施計画書の規定に従い年 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は陽性であった（セロコンバージョン）。活動性結核の症状は認められなかった。胸部 X 線で活動性結核の徴候は認められなかったが，幼少時に発現した結核発作による感染後の線維性変化が報告された。治療薬としてイソニアジドが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及び prednisone であった。潜伏結核のため治験薬の投与が中断されることはなかった。最終診察時点で，潜伏結核は未消失と判断された。

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
白内障	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
ANEMIA: ANEMIA OF CHRONIC DISEASE	20[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: ALLERGY TO BISEPTOL	19[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: ORGAMETRIL	19[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: CATARACT OF LRFT EYE	20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: CATARACT OF RIGHT EYE	[redacted]20[redacted]
OSTEOPOROSIS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ENDOMETRIOSIS OF THE PELVIS	20[redacted]
IRREGULAR MENSTRUATION	20[redacted]
MEMBRANE ADHESIONS OF RIGHT APPENDAGES	20[redacted]
OVARIAN FOLLICULAR ENDOMETRIOSIS	20[redacted]
PRIMARY INFERTILITY	[redacted]20[redacted]
SECONDARY SJORGEN'S SYNDROME	20[redacted]
TONSILLECTOMY	[redacted]20[redacted]
URINARY INFECTION	[redacted]20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: CATARACT OF RIGHT EYE	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: LAPAROSCOPIC REMOVAL OF BOTH OVARIES ENDOMETRIOMAS	20[redacted]
GENITOURINARY: LAPAROSCOPIC REMOVAL OF BOTH OVARIES ENDOMETRIOMAS	20[redacted]
GENITOURINARY: LAPAROSCOPIC REMOVAL OF BOTH OVARIES ENDOMETRIOMAS	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, P5Y 0.15 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] / 99	99
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 100	[redacted] / 336	237
ABT-494 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
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	1000 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
POTASSIUM	315 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	8 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
LAFAMME	3 MG	QD	229	ONGOING
DICLOFENAC	1 MG/ML	QD	355	355
PHENYLEPHRINE	10 %	QD	355	355
TIMOLOL	0.5 %	QD	355	355
TROPICAMIDE	1 %	QD	355	355
DEXAMETHASONE	1 MG/ML	OTHER (5 TIMES A DAY)	355	369
LEVOFLOXACIN	5 MG/ML	OTHER (5 TIMES A DAY)	355	369
BROMFENAC	0.9 MG/ML	BID	355	387

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	CATARACT SURGERY OF LEFT EYE
Preferred term	白内障
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 355
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	355
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	CATARACT 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，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 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～），左眼の白内障，右眼の白内障であった。メトトレキサート（以下「MTX」）及びメチルプレドニゾロン（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 355 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は左眼の白内障手術により，入院した。白内障手術が行われ，合併症は認められなかった。治療薬としてレボフロキサシン，トロピカミド，ジクロフェナク，チモロールマレイン酸塩，デキサメタゾン，phenylephrine 及びブロム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 355 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，既存の左眼の白内障（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
唾液腺の良性新生物	X			

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

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHOLECYSTECTOMY	20[redacted]
CHRONIC GASTRITIS	20[redacted]
COMBINED AORTIC VALVE DEFECT	20[redacted]
DIVERTICULOSIS OF SIGMOID	20[redacted]
DRUG-INDUCED LIVER DAMAGE	20[redacted]
FATTY LIVER	20[redacted]
FRACTURE OF LUMBAR SECTION L4	20[redacted]
HEART MURMUR	[redacted]20[redacted]
POLYP OF RECTUM	[redacted]20[redacted]
POSTMENOPAUSAL STATE	19[redacted]
PRURIGO NODULARIS	[redacted]20[redacted]
STUFFED NOSE	[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] / 1	[redacted] / 99	99
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 100	[redacted] / 337	238
ABT-494 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
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	75 MG	QD	-350	ONGOING
BI PREDONIUM	5+1.25 MG	QD	-350	ONGOING
ACARBOSE	100 MG	TID	-208	ONGOING
INSULIN HUMAN	10,12,14 IU	TID	-89	ONGOING
INSULIN HUMAN	28-30 IU	QD	-89	ONGOING
NEBIVOLOL	5 MG	QD	-77	ONGOING
CALCIUM	180 MG	PRN	16	ONGOING
POTASSIUM	600 MG	QD	16	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	326	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	BENIGN RIGHT PAROTID GLAND TUMOR
Preferred term	唾液腺の良性新生物
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 381
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	CAUSE IS NOT KNOWN
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，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。BMI は 32.2（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～），2 型糖尿病，肥満，胆嚢切除，脂肪肝であった。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。被験者は唾液腺の良性新生物を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 381 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は右耳下腺の良性腫瘍を発現した。投与 399 日目，被験者は耳下腺の病変及び腫脹により入院した。右耳下腺の腫脹，関節の腫脹及び圧痛，並びに結節性そう痒の症状が認められた。被験者には耳下腺の腫脹の病歴があった。頚部の核磁気共鳴画像法検査で右耳下腺の下面に 35 × 25 × 28 mm の病変及び両唾液腺に最大 15 mm の少数のリンパ結節が認められた。治療薬は報告されなかった。右耳下腺の良性腫瘍は悪性腫瘍として評価されなかった。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。右耳下腺の良性腫瘍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 380 日目），投与 408 日目に投与が再開された。右耳下腺の良性腫瘍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 390 日目），投与 405 日目に投与が再開された。投与 405 日目，被験者は退院した。最終診察時点で，右耳下腺の良性腫瘍は未消失と判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，唾液腺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，被験者の年齢及び性別（女性）をリスク因子として挙げた。以下の引用によると，唾液腺の良性新生物は女性でより多く認められるとのことである（Junior AT. Parotid neoplasms: analysis of 600 patients attended at a single institution. Brazilian Journal of Otorhinolaryngology. 2009;75:497-501.）。

Subject [redacted] ([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]	Placebo 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
DUST AND DUST MITE ALLERGY	20[redacted]
SINUSITIS	[redacted]20[redacted]
UTERINE FIBROIDS	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] / 181	181
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 182	[redacted]20[redacted] / 331	150
ABT-494 PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 332		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
NAPROXEN	500 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	-149	ONGOING
EUGYNON	0,15+0,03 MG	QD	-90	229
PARACETAMOL	1500 MG	QD	230	231

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	UTERINE FIBROIDS
Preferred term	子宮平滑筋腫
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 230
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	230
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	UTERINE FIBROIDS
Discontinued Study Drug 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 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～），子宮類線維症であった。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。被験者は子宮平滑筋腫を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 230 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は子宮類線維症を発現し，入院した。同日，子宮摘出術が行われた。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 230 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，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，子宮平滑筋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，既存の子宮類線維症に関連している可能性が高いことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加				X
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加				X
サルコイドーシス	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	BLACK OR AFRICAN AMERICAN

Medical History*	Onset Date
CORONARY ARTERY DISEASE: UNSPECIFIED IN MEDICAL RECORDS	[redacted]20[redacted]
DEPRESSION: DYSTHYMIC DISORDER	[redacted]20[redacted]
DIABETES MELLITUS	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
MYOCARDIAL INFARCTION	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
"HEAVY BLEEDING"	20[redacted]
ANXIETY	[redacted]20[redacted]
CHRONIC PAIN SYNDROME	20[redacted]
DEQUERVAIN'S DISEASE	[redacted]20[redacted]
URINARY TRACT INFECTION	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: HYSTERECTOMY	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT ROTATOR CUFF 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)
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 1	[redacted] / 130	130
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted] / 131	[redacted] / 351	221
ADALIMUMAB PERIOD 2 TREATMENT	SC	[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
CARVEDILOL	3.125 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
HYDRALAZINE	25 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
ZESTORETIC	20/12.5 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	-358	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-358	518
CITALOPRAM	20 MG	OTHER (Q HS)	-331	ONGOING
METFORMIN	500 MG	QD	-276	ONGOING
ALPRAZOLAM	0.25 MG	QD	-133	ONGOING
TRAMADOL	50 MG	QID	-63	ONGOING
TRAZODONE	50 MG	OTHER (QHS)	250	ONGOING
BREO ELLIPTA	200/25 MCG	QD	428	ONGOING
MONTELUKAST	10 MG	QD	428	ONGOING
UMECLIDINIUM	62.5 MCG	QD	428	ONGOING
PREDNISONE	20 MG	QD	428	576
FUROSEMIDE	40 MG	QD	455	ONGOING
PANADEINE CO	300/60 MG	QID	519	ONGOING
LEFLUNOMIDE	20 MG	QD	519	604

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	SARCOIDOSIS
Preferred term	サルコイドーシス
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 362
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	MORE LIKELY CAUSE IS UNKNOWN.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	ELEVATED ALT
Preferred term	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 600
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	639
Duration of AE	40 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #3: EVENT OF INTEREST*

Event Description	ELEVATED AST
Preferred term	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 600
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	639
Duration of AE	40 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）の黒人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化され，投与 131 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～），ド・ケルヴァン病，冠動脈疾患及び高血圧であった。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。被験者はサルコイドーシス，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 362 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）はサルコイドーシスを発現し，投与 363 日目に労作時の呼吸困難の症状により入院した。胸痛及び息切れの発現も認められた。胸部 X 線検査で明確な急性疾患は認められなかった。胸部のコンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査では，経皮的生検では確認できなかった奇静脈食道陥凹の腫瘤，並びに縦隔及び両側肺門領域のリンパ節症が認められた。そのため，縦隔鏡検査及びリンパ節生検が行われた。生検で活動性結核の徴候を伴わない肉芽腫性炎症が認められた。投与 342 日目のクォンティフェロン検査は陰性であった。また，リンパ節の微生物学的検査で抗酸菌又は糸状菌は陰性であった。腹部及び骨盤の CT 検査で腫瘤又はリンパ節症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 prednisone，breo ellipta，ウメクリジニウム及び motelukast 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。サルコイドーシスのため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 366 日目，被験者は退院し，最終診察時点で，サルコイドーシスは未消失と判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，サルコイ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，被験者の性別及び人種を含むリスク因子を挙げた。

Clinical Course of Events 2 and 3:

投与 600 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は，腹痛症状を伴うアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加を発現した。被験者は MTX に対する不耐性を併発していた。投与 519 日目，レフルノミドの投与が開始された。投与 519 日目までに，アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）は基準範囲内となり，ベースライン時点で既にわずかな増加が見られたアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」）も，いくつかの評価時点で増加が認められたものの，基準値上限（以下「ULN」）の 2 倍を下回った。投与 600 日目，ALT は ULN の約 6.7 倍，AST は ULN の約 8 倍に増加した。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。総ビリルビンは基準範囲内であ

った。その他の関連する併用関節リウマチ治療薬は，レフルノミド及び prednisone であった。投与 604 日目，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加のためレフルノミドの投与は中止された。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加のため治験薬の皮下投与が中断されることはなかった。投与 603 日目，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加のため治験薬の経口投与は中断され，投与 605 日目に投与が再開された。レフルノミドの投与中止後，投与 638 日目に ALT 及び AST は正常に復した。治験責任医師によると，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加はレフルノミドの使用による可能性が高いとのことであった。投与 639 日目，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は消失したと判断された。

治験責任医師は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Relevant Laboratory Values:

Treatment Day	Troponin T Reference Range: 0 - 0.07 ng/mL	Troponin Reference Range: 0 - 0.7 ng/mL	Creatinine Kinase Reference Range: 26 - 140 U/L	CKMB Reference Range: 0 - 4.29 ng/mL	CKMB-1 Reference Range: 0 - 4.30 ng/mL
Day 362	< 0.01	0	35	< 1.00	Negative
Day 363	< 0.01	Not Provided	Not Provided	Not Provided	Not Provided

Relevant Laboratory Values:

Treatment Day	Total Protein Reference Range: 6.4 - 8.3 g/dL	Immunoglobulin A Reference Range: 70 - 400 mg/dL	Immunoglobin G Reference Range: 700 - 1600 mg/dL	Immunoglobin M Reference Range: 40 - 230 mg/dL
Day 365	6.5	302	1742	102

Relevant Laboratory Values:

Treatment Day	Alanine Aminotransferase Reference Range: 6 - 34 U/L	Aspartate Aminotransferase Reference Range: 9 - 34 U/L
Day 1 (Baseline)	23	38
Day 600	227	277
Day 604	170	131
Day 638	34	34

Subject [redacted] ([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	SC	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 337	337
ADALIMUMAB PERIOD 2 TREATMENT	SC	[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
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 (SINGLE DOSE)	105	105
CEFALEXIN	500 MG	TID	105	106
AUGMENTIN	1 G	BID	107	121

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

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
胆嚢ポリープ	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
DIABETES MELLITUS: TYPE II	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
AMENORRHEA	[redacted]20[redacted]
LOWER LEFT LIMB ERYSIPELAS	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: ARTHROSCOPIC 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 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 128	128
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 129	[redacted]20[redacted] / 337	209
ADALIMUMAB PERIOD 2 TREATMENT	SC	[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	Y: 20[redacted]	ONGOING
INSULIN ASPART	ON DEMAND IU	OTHER (ON DEMAND)	Y: 20[redacted]	ONGOING
INSULIN GLARGINE	60 IU	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
METFORMIN	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
LOSARTAN	50 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	-273	ONGOING
FENOFIBRATE	200 MG	QD	117	ONGOING
ROSUVASTATIN	10 MG	QD	117	ONGOING
TENELIGLIPTIN	20 MG	QD	117	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	VESICULAR POLYP
Preferred term	胆嚢ポリープ
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 492
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	505
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	WORSENING 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 129 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。被験者は胆嚢ポリープを発現した。

Clinical Course of Event 1& 2:

投与 492 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は，腹部膨満，消化不良及び鼓腸を発現した。投与 431 日目に実施された超音波検査をもとに胆嚢ポリープと確定診断された。投与 505 日目，被験者は入院し，胆嚢切除が行われた。術中，外科医は小水疱性ポリープを確認し，その他に小水疱性結石を見つけた。治療薬の報告はなかった。併用関節リウマチ治療薬は，MTX であった。治験薬の経口投与は中止された（最終投与日は投与 421 日目）。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 478 日目），投与 511 日目に投与が再開された。投与 505 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，胆嚢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，本事象は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
坐骨神経痛	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
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHRONIC GASTRITIS	[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] / 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
LOSARTAN	50 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ACECLOFENAC	100 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	-182	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-182	ONGOING
AMITRIPTYLINE	UNK UNK	QD	462	476
PENTOXIFYLLINE	UNK UNK	QD	462	476
THIAMINE	UNK UNK	QD	462	476

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	SCIATICA
Preferred term	坐骨神経痛
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 462
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	477
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	PHYSICAL ACTIVITY
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，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。BMI は 35.2（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～）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。被験者は坐骨神経痛を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 462 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は突発的腰痛を伴う坐骨神経痛を発現し，入院した。治療薬として pentoxifylline，チアミ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，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 477 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，潜伏坐骨神経痛は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，被験者の年齢，肥満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
注射部位膿瘍	X			X
関節リウマチ	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
NEPHROLITHIASIS	[redacted]20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

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

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
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] / 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
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 TABLET	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	171	ONGOING
CEFAZOLIN	1 UG	TID	171	177
KETOPROFEN	50 MG	BID	171	178
MELOXICAM	1 ML	QD	474	476
NEUROTONIC	2 ML	QD	474	476
CEFTRIAXONE	UNK UNK	OTHER (UNK)	483	493
METRONIDAZOLE	UNK UNK	OTHER (UNK)	483	493

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

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

Event Description	POSTINJECTION BUTTOCK ABSCESS
Preferred term	注射部位膿瘍
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 483
Age at AE Onset	5[redacted]

AE Stopped Rx Day	498
Duration of AE	16 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	ARTROZAN INJECTION
Discontinued Study Drug 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 28.9（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。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。被験者は関節リウマチ増悪及び注射部位膿瘍を発現した。

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。術中／術後の合併症はなかった。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 166 日目），投与 181 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。

Clinical Course of Event 2:

投与 483 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は注射後臀部膿瘍を発現し，入院した。投与 473 日目，被験者は先行して坐骨神経痛を発現し，投与 477 日目，メロキシカムの筋肉内注射により坐骨神経痛は消失した。その後投与 477 日目に，被験者は中等度の注射後臀部膿瘍を発現し，外科医が切開を行ったが，投与 483 日目に高度に進行した。被験者は臀部の疼痛を訴えた。投与 477 日目に実施した臨床検査の結果は，リンパ球数及び好中球数は基準範囲内であった。

治療薬としてセフトリアキソ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 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。投与 479 日目に治験薬の経口投与は中断され，投与 482 日目に再開された。投与 498 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，注射部位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，注射部位膿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，atrozan 注射の処置合併症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
良性前立腺肥大症	X			
虚血性小腸炎	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]	MALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA	[redacted]20[redacted]
DEGENERATIVE DISC DISEASE: DEGENERATIVE T & L SPINE	[redacted]20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
EARLY STAGE OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE, RIGHT LOWER LOB FIELD.	[redacted]20[redacted]
GASTROINTESTINAL: APPENDECTOMY	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (BEFORE, P20Y 1 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 154	154
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 155	[redacted]20[redacted] / 310	156

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
TAMSULOSIN	0.2 MG	QD	Y: 20[redacted]	289
FOLIC ACID	1 MG	QD	-136	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	QD	-136	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-38	ONGOING
REBAMIPIDE	100 MG	QD	82	ONGOING
DUTASTERIDE	0.5 MG	QD	290	ONGOING
MAGNESIUM HYDROXIDE	500 MG	PRN	290	ONGOING
SILODOSIN	8 MG	QD	290	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	AGGRAVATION OF BENIGN PROSTATIC HYPERTROPHY
Preferred term	良性前立腺肥大症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 289
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	295
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	IN [redacted]/20[redacted], THE PATIENT WAS DIAGNOSED WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

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

Event Description	ACUTE ISCHEMIC ENTERITIS
Preferred term	虚血性小腸炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 317 (7 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	404 (94 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	88 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，6[redacted] 歳（登録時）のアジア人男性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化され，投与 155 日目にアダリムマブ 40 mg 群に移行した。元喫煙者（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～），良性前立腺肥大症，虫垂切除，早期間質性肺疾患（右下葉）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。被験者は良性前立腺肥大及び急性虚血性小腸炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 289 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は良性前立腺肥大症の増悪が発現し，経尿道的前立腺切除術のため入院した。前立腺の経尿道的切除術は成功し，精丘及び外括約筋は維持された。術後の超音波検査では前立腺に限局性病変は認められず，血流は正常であった。治療薬としてシロドシン及びデュタステリドが投与された。関連する併用薬は，MTX 及びタムスロシンであった。投与 295 日目，良性前立腺肥大症のため治験薬の皮下投与は中断され，投与 310 日目に投与が再開された。投与 302 日目，良性前立腺肥大症のため治験薬の経口投与は中断され，投与 311 日目に投与が再開された。投与 295 日目，被験者は退院し，良性前立腺肥大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，良性前立腺肥大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良性前立腺肥大症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（最終投与後 7 日目），被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は急性虚血性小腸炎を発現し，腹痛により入院した。D ダイマーの測定値を下表に示す。腹部コンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査で，機械的イレウス及び静脈血栓症は除外されたが，回腸遠位部の炎症性変化による小腸閉塞を伴う回腸末端部の腸炎及び腸間と骨盤腔の腹水が認められた。投与 318 日目の試験開腹では，外科医の判断により腸管虚血（下部：トライツ靭帯から 100～140 cm）が認められたが，腸間膜の動脈拍動と蠕動は正常であることが確認された。また，腹腔内癒着は認められず，過去に虫垂切除した部分は問題ないことが確認され，小腸の拡張や狭窄も認められなかった。投与 332 日目（ヘパリン投与開始から 14 日後），下肢の 3D 血管造影 CT 検査では，

腸管虚血の徴候は認められず，腸間膜動脈系も腸間膜静脈系も正常であった。3D 血管造影 CT 検査では，肺血栓塞栓症（肺塞栓症）は認められなかった。治療薬としてエノキサパリン，ワルファリン，nefopam，pantoprazole，フロモキセフ，シプロフロキサシン，アラニン／アルギニン及び塩化カルシウム，メトロニダゾール，アセチルシステイン，トラマドール，グラニセトロン，selenium，clinoleic，亜鉛，ヘパリン，グルコン酸カルシウム，ペチジン，cefbuperazone，フロセミド，並びにネオアミユーが投与された。併用薬は，MTX，メチルプレドニゾロン，葉酸，タムスロシン，シロドシン，デュタステリド，及び水酸化マグネシウムであった。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 310 日目，経口投与の最終投与日は投与 317 日目）。投与 336 日目，被験者は退院し，投与 404 日目（最終投与後 94 日目），急性虚血性小腸炎は消失したと判断された。

治験責任医師は，急性虚血性小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，急性虚血性小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，年齢，過去の便秘，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。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	D-Dimer Reference Range: 0 - 0.5 UG/ML
Day 318 (Post-treatment Day 8)	5.38
Day 319 (Post-treatment Day 9)	4.45
Day 322 (Post-treatment Day 12)	5.12
Day 325 (Post-treatment Day 15)	4.74
Day 332 (Post-treatment Day 22)	3.39

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
虫垂炎	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
DIABETES MELLITUS: TYPE 2	[redacted]20[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: ALLERGY TO PENECILLIN	19[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: WITH HIATAL HERNIA	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
OBESITY	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: MULTIPLE JOINTS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
RESTLESS LEGS SYNDROME	20[redacted]
SEASONAL ALLERGY	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: BACK SURGERY FOR HERNIATED DISCS L4-5	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: CARPEL TUNNEL RELEASE SURGERY	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT ROTATOR CUFF SURGERY	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT ROTATOR CUFF SURGERY	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: NAVEL SURGERY FOR HERNIATION	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,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)
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted] / 1	[redacted] / 126	126
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 127	[redacted] / 336	210
ABT-494 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
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ATENOLOL	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MELOXICAM	15 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	-148	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	-148	546
METFORMIN	500 MG	BID	104	675
DILTIAZEM	120 MG	BID	328	ONGOING
LEVOFLOXACIN	750 MG	QD	535	549
LINEZOLID	600 MG	BID	535	549
TRAMADOL	50 MG	QID	535	549
METHOTREXATE	10 MG	EVERY WEEK	546	ONGOING

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

Event Description	ACUTE APPENDICITIS
Preferred term	虫垂炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 548
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	549
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	AT THIS MOMENT 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，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 127 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～），糖尿病，ヘルニアによる臍手術，肥満，裂孔ヘルニアを伴う胃食道逆流性疾患であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は虫垂炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 548 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は急性虫垂炎を発現し，悪心，嘔吐，及び右下腹部の疼痛により入院した。腹部及び骨盤のコンピュータ断層撮影検査で虫垂遠位部のわずかな拡張が認められた。腹腔鏡下虫垂切除術が行われ，合併症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 549 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，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，虫垂炎は一般集団でよく見られる合併症であることを挙げた（10%の発現率）。引用によると，「虫垂炎は一般的によく見られる事象であり，生涯で最大 10 名中 1 名に見られる」とのことである（Acute appendicitis in adults: diagnostic evaluation in: Uptodate Post TW (ED) Assessed on 19 Mar 2018）。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.9 - 4.28 × 10^9/L	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^9/L
Day 1 (Baseline)	1.55	4.75
Day 506	1.31	7.67
Day 555	1.87	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
転倒	X			
上肢骨折	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
EYE DISEASE/DISORDER: CATARACT BOTH EYES	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	[redacted]20[redacted]
OBESITY	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: MULTIPLE JOINTS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
POST MENOPAUSAL STATUS	19[redacted]
SEASONAL ALLERGIES	20[redacted]
WHITE COAT SYNDROME	19[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: CATARACT SURGERY BOTH EYES	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: CESAREAN SECTION	19[redacted]
GENITOURINARY: CESAREAN SECTION	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT BROKEN ANKLE - ORIF SURGERY	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (BEFORE, P10Y 10 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted] / 1	[redacted] / 98	98
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 99	[redacted] / 336	238
ABT-494 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
MULTIVITAMINS, PLAIN	1 TABLET	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
DIPHENHYDRAMINE	25 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	1000 MG	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	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
AMLODIPINE	10 MG	QD	15	ONGOING
SERTRALINE	50 MG	QD	21	ONGOING
PANADEINE CO	300-30 MG	QID	250	252

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	LEFT SHOULDER FRACTURE DUE TO FALL
Preferred term	転倒; 上肢骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 250
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	260
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	ACCIDENTAL INJURY
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO

SAE Criteria	PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY, 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，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。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），高血圧，閉経後であった。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。被験者は転倒及び上肢骨折を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 250 日目，被験者は転倒により左肩を骨折した。左肩関節の X 線検査で，左上腕骨頭の骨折が認められた。ロッキングプレートを用いて左上腕骨近位骨折の観血的整復及び内固定が行われ，骨折はほぼ解剖学的かつ確実に整復された。蛍光透視法で，左上腕骨近位骨折がサイドプレート及びネジで正しい位置に固定されているのが確認された。治療薬として panadeine 及び Vicodin が投与された。関連する併用薬は，MTX 及びアムロジピンであった。転倒及び上肢骨折のため皮下投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 239 日目），投与 266 日目に投与が再開された。転倒及び上肢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 252 日目），投与 266 日目に投与が再開された。投与 260 日目，転倒及び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，転倒及び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，予期しない転倒での外傷によ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 DRINKS QD)
CIGARETTES (BEFORE, P67.5Y 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]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
ATORVASTATIN	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	51
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 CAPSULE	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: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

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)
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 to ABT-494 15 mg QD	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 DRINKS QD)
CIGARETTES (BEFORE, P3Y 0.5 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
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] / 341	244
ABT-494 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
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: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

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
肺塞栓症	X			
血栓性静脈炎	X			

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

Medical History*	Onset Date
DEGENERATIVE DISC DISEASE: CERVICAL AND THORACIC SPINE DORSOPATHY	20[redacted]
DIABETES MELLITUS	20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
A CYST OF THE LEFT KIDNEY	[redacted]20[redacted]
ERYTHEMA WITH CONSECUTIVE INFECTION, KERATOMAS	20[redacted]
OSTEOCHONDROSIS VERTEBRALIS DORSOPATHY CERVICAL THORACIC SPINE	20[redacted]
POLYP OF THE UTERUS	[redacted]20[redacted]
PYELONEPHRITIS	20[redacted]
RADICULAR SYNDROME	20[redacted]
UTERINE FIBROIDS	[redacted]20[redacted]
VAGINITIS	[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] / 341	341
ABT-494 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
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	306
GLICLAZIDE	60 MG	QD	Y: 20[redacted]	308
METFORMIN	500 MG	QD	Y: 20[redacted]	308
ETORICOXIB	90 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METOPROLOL	25 MG	TID	302	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	THROMBOPHLEBITIS OF THE RIGHT SAPHENOUS VEIN, PULMONARY EMBOLISM
Preferred term	肺塞栓症; 血栓性静脈炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 306
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	332
Duration of AE	27 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, 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 34.3（肥満と判断された），非喫煙者であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）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。被験者は肺塞栓症及び血栓性静脈炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 306 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は右大伏在静脈の上行性閉塞性血栓症及び肺塞栓症を発現し，右股関節痛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。投与 306 日目，クロセクトミーを実施したが，術後に被験者は息切れ及び重度の脱力を訴え，肺動脈小枝の血栓塞栓症と診断され集中治療室に運ばれた。肺塞栓症の診断は臨床的に行われ，D ダイマーの測定及び画像の確認は行われなかった。また，右大伏在静脈の血栓症の診断も臨床的に行われ，超音波検査での画像の確認は行われなかった。胸部 X 線検査では，肺野は鮮明で感染の徴候は認められなかった。心エコー像での駆出率は 55%であり，中等度の肺高血圧症の徴候が認められた。治療薬としてダビガトラン，meldonium，及び sulfocamphocain 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。肺塞栓症及び血栓性静脈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 306 日目），投与 328 日目に投与が再開された。また，肺塞栓症及び血栓性静脈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 306 日目），投与 325 日目に投与が再開された。投与 332 日目，肺塞栓症及び血栓性静脈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，肺塞栓症及び血栓性静脈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: 117 - 155 mg/L	White Blood Cells Reference Range: 4.0 - 11.0 10^9/L	Platelet Count Reference Range: 130 - 400 10^9/L	Erythrocyte Sedimentation Rate: 1 - 20 mm/h
Day 300	96	Not Reported	Not Reported	Not Reported
Day 330	Not reported	4.5	314	32

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Creatine Kinase Reference Range: 29 - 174 mIU/L	Creatine Kinase MB Reference Range: 0 - 24 mIU/L
Day 330	27.9	14.2

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Creatinine Reference Range: 42 - 115 mmol/L	International Normalized Ratio Reference Range: 0.85 - 1.2 Ratio	Activated Partial Thromboplastin Time Reference Range: 24 - 35 sec
Day 330	65.9	1.27	44.4

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
橈骨骨折	X			
尺骨骨折	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
EYE DISEASE/DISORDER: GLAUCOMA	[redacted]20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	[redacted]19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
SEASONAL ALLERGIES	[redacted]20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: CATARACT REMOVED BOTH EYES	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: GALLBLADDER REMOVAL	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: TORN MENISCUS REPAIR (LEFT)	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: TORN MENISCUS REPAIR (LEFT)	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: TORN MENISCUS REPAIR (RIGHT)	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 343	343
ABT-494 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
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
TRAMADOL	50 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
DIPHENHYDRAMINE	25 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
LATANOPROST	0.005 %	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	2000 IU	BID	-266	ONGOING
MULTIVITAMIN	VARIOUS MG	BID	-266	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-72	ONGOING
IRON	65 MG	QD	-22	ONGOING
BISMUTH	1 DOSE	QD	98	ONGOING
LEVOTHYROXINE	75 MCG	QD	141	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ULNAR AND RADIAL FRACTURE - LEFT ARM
Preferred term	橈骨骨折; 尺骨骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 582
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	641
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	SUBJECT FELL BACKWARDS WHEN SHE TRIPPED OVER A BOX
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），甲状腺機能低下症であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）を使用中であり，副腎皮質ステロイドの曝露歴があった。被験者は橈骨骨折及び尺骨骨折を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 582 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は疼痛症状を伴う尺骨骨折及び橈骨骨折（左腕）を発現し，疼痛症状が改善せず入院した。被験者は箱につまずいて，腕を広げた状態で後方に転倒した。胸痛，息切れ又は浮動性めまいは認められなかった。前腕及び肘の X 線検査では，橈骨近位関節内粉砕骨折及び尺骨骨折が確認され，中程度の屈曲が認められた。脊椎のコンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査では頚椎の急性骨折又は亜脱臼は認められなかった。CT 検査（造影剤なし）では急性所見は認められなかった。左尺骨近位骨折に対する観血的整復及び内固定，並びに橈骨頭に対する置換術が実施され，術後に橈骨頭／頚部骨折を伴う左モンテジア骨折と確定診断された。治療薬としてセファゾリン，hydrocodone/acetaminophen 及びモルヒネが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX，prednisone 及びトラマドールであった。橈骨骨折及び尺骨骨折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 580 日目），投与 587 日目に投与が再開された。投与 587 日目，被験者は退院した。投与 641 日目，橈骨骨折及び尺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，橈骨骨折及び尺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，被験者がつまずいて後方に転倒したこと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
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]	FEMALE	BLACK OR AFRICAN AMERICAN

Medical History*	Onset Date
DEPRESSION: SYMPTOMS INCLUDE FATIGUE, SADNESS, FEELING OF WORTHLESSNESS. PRESCRIBED WELLBUTRIN IN [redacted] 20[redacted].	19[redacted]
DIABETES MELLITUS	20[redacted]
OBESITY	19[redacted]
OSTEOARTHRITIS: RIGHT KNEE	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ALLERGY TO FLOXIN	19[redacted]
ANXIETY	20[redacted]
ARTHROSCOPY RIGHT KNEE	20[redacted]
BACK MUSCLE SPASMS	[redacted]20[redacted]
BILATERAL BREAST REDUCTION	20[redacted]
BILATERAL HIP PAIN	20[redacted]
BILATERAL KNEE PAIN	20[redacted]
BILATERAL TUBAL LIGATION	19[redacted]
CODEINE ALLERGY	20[redacted]
ENDOMETRIOSIS	19[redacted]
HIGH CHOLESTEROL	20[redacted]
LOW RBC	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]
SEASONAL ALLERGIES	19[redacted]
TRACE PROTEIN IN URINE	[redacted]20[redacted]
UPPER RESPIRATORY INFECTION	[redacted]20[redacted]

EYE/EAR/NOSE/THROAT: TONSILLECTOMY AND ADENOIDECTOMY	19[redacted]
GASTROINTESTINAL: LAP BAND	20[redacted]
GENITOURINARY: TOTAL HYSTERECTOMY	19[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)**
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 130	130
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 131	[redacted]20[redacted] / 332	202

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

Medication Name (WHO Drug)	**Dose/Units**	**Frequency**	**Start RX Day or Year**	**Stop RX Day**
ESCITALOPRAM	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METFORMIN	1500 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PRAVASTATIN	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
GLIMEPIRIDE	4 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METFORMIN	1500 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	-296	ONGOING
METHOTREXATE	25 MG	EVERY WEEK	-296	ONGOING
BUPROPION	150 MG	QD	-208	ONGOING
MELOXICAM	15 MG	QD	-11	ONGOING
METHOCARBAMOL	500 MG	PRN	-4	ONGOING
ROPINIROLE	2 MG	QD	188	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	WORSENING OF OSTEOARTHRITIS OF THE RIGHT KNEE
Preferred term	変形性関節症

AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 286
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	319
Duration of AE	34 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	OSTEOARTHRITIS
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）黒人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化され，投与 131 日目にアダリムマブ 40 mg 群に移行した。BMI は 38.7（肥満と判断された）であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），右膝の関節鏡検査，両膝痛，右膝手術（19[redacted] 年）であった。メトトレキサート（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 318 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は右膝痛の症状を伴う変形性関節症を発現した。治療薬は報告されなかった。右下肢のコンピュータ断層撮影検査で右膝関節に進行した変形性関節症が確認された。右膝の膝関節全形成術が実施された。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。投与 317 日目，本事象のため治験薬の経口投与は中断され，投与 322 日目に投与が再開された。投与 319 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，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，両膝痛及び肥満に関連している可能性が高いことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
股関節部骨折	X			
皮下組織膿瘍		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
ANEMIA: RELATED TO METHOTREXATE	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
HIATAL HERNIA	[redacted]20[redacted]
MENOPAUSE	20[redacted]
MISCARRIAGE	19[redacted]
OVERWEIGHT	20[redacted]
SECONDARY SJOGREN`S SYNDROME	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, 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 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 225	225

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	25 MG	EVERY WEEK	-143	226
FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	-94	226
MEPREDNISONE	8 MG	QD	-94	226
METRONIDAZOLE	1 OVULE	BID	223	229
VANCOMYCIN	1 G	BID	226	261

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	RIGHT HIP FRACTURE
Preferred term	股関節部骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 213
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	321 (96 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	109 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 SUFFERED AN ACCIDENTAL FALL WITH RIGHT HIP FRACTURE. SURGICAL TREATMENT WILL BE PERFORMED.
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	CUTANEOUS ABSCESS OF RIGHT AXILLA
Preferred term	皮下組織膿瘍
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 226 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	261 (36 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	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，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～），二次性シェーグレン症候群であった。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及び皮下組織膿瘍を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 213 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は右股関節部骨折を発現し，入院した。骨折は予期しない転倒によるものであった。治療薬は報告されなかった。投与 226 日目，被験者は右腋窩部の皮膚膿瘍を発現した。治療薬としてバンコマイシン及びメロ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，MTX 及び medprednisone であった。投与 211 日目，右腋窩部の膿瘍のため治験薬の皮下投与は中止された。右腋窩部の膿瘍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 225 日目）。本事象のため MTX は中断された。投与 261 日目（最終投与後 36 日目），右腋窩部の皮膚膿瘍は消失したと判断された。投与 321 日目（最終投与後 96 日目），右股関節部骨折は消失したと判断された。投与 401 日目，右股関節形成術が行われ，合併症は認められなかった。

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，予期しない転倒によることを挙げた。

治験責任医師は，皮下組織膿瘍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
脳出血	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 mg QD to Adalimumab 40 mg EOW	7[redacted]	FEMALE	BLACK OR AFRICAN AMERICAN

Medical History*	Onset Date
DEPRESSION	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: ACID REFLUX	20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]19[redacted]
OSTEOARTHRITIS: OSTEOARTHRITIS LEFT KNEE	[redacted]20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: OSTEOARTHRITIS RIGHT KNEE	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
FIBROMYALGIA	20[redacted]
HYPERCHOLESTEROLEMIA	[redacted]20[redacted]
LEFT BREAST NODULE	[redacted]20[redacted]
MENOPAUSE	19[redacted]
OSTEOPENIA	[redacted]20[redacted]
ROTATOR CUFF TENDONITIS LEFT SHOULDER	20[redacted]
SHELLFISH ALLERGIES	20[redacted]
URGE URINARY INCONTINENCE	[redacted]20[redacted]
VITAMIN D DEFICIENCY	20[redacted]
GENITOURINARY: TUBAL LIGATION	[redacted]19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: LEFT BREAST BIOPSY	[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] / 111	111
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 112	[redacted]20[redacted] / 337	226
ADALIMUMAB PERIOD 2 TREATMENT	SC	[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
NIFEDIPINE	90 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
ALPRAZOLAM	0.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PAROXETINE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PANTOPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	50000 IU	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MELOXICAM	15 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SIMVASTATIN	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SOLIFENACIN	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREGABALIN	150 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
DULOXETINE	30 MG	QD	-91	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-43	ONGOING
MOXIFLOXACIN	1 GTT	OTHER (4 TIMES PER DAY)	400	ONGOING
PREDNISOLONE	1 GTT	OTHER (4 TIMES PER DAY)	400	ONGOING
MOXIFLOXACIN	1 GTT	OTHER (SIX TIMES PER DAY)	413	ONGOING
PREDNISOLONE	1 GTT	OTHER (SIX TIMES PER DAY)	413	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	QD	451	ONGOING
CYANOCOBALAMIN	500 MCG	OTHER (QW)	451	ONGOING
METOPROLOL	25 MG	QD	451	ONGOING

ZINC	1 APPLICATION	OTHER (Q12HRS)	451	482

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

Event Description	ACUTE INTRAPARENCHYMAL HEMORRHAGE
Preferred term	脳出血
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 451
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	457
Duration of AE	7 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug 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）の黒人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化され，投与 112 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～），高コレステロール血症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。被験者は脳出血を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 451 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は急性実質内出血を発現し，右上肢脱力，頭痛及び浮動性めまい感の症状により入院した。被験者は診察のため救急治療室に運ばれ，高血圧緊急症が認められた。投与 451 日目，頭蓋のコンピュータ断層撮影検査で，右脳室周囲白質に実質内出血が認められたが，正中偏位及び腫瘤効果は認められなかった。

投与 452 日目，頭蓋の核磁気共鳴画像法検査で海綿状血管奇形が認められた。臨床検査及び胸部 X 線検査では特に異常は認められなかった。治療薬として acetylsalicylic acid 及びメトプロロールが投与された。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経口投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 451 日目），投与 482 日目に再開された。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 448 日目），投与 491 日目に再開された。投与 457 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，脳出血は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，脳出血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，右放線冠の海綿腫に関連

している可能性が高いことを挙げた。また，高血圧及び被験者の年齢（高齢）をリスク因子として挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
肺線維症	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	[redacted]20[redacted]
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 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] / 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
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 (ONCE A MONTH)	-174	ONGOING
FAMOTIDINE	40 MG	QD	-131	ONGOING
AZITHROMYCIN	250 MG	QD	142	146
HEPARIN	5000 UNITS	OTHER (EVERY 12 HOURS)	148	152
IPRATROPIUM W/SALBUTAMOL	3 ML	OTHER (EVERY 6 HOURS)	148	152
METHYLPREDNISOLONE	60 MG	OTHER (EVERY 12 HOURS)	148	152
PIP/TAZO	3.375 MG	OTHER (EVERY 6 HOURS)	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)
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	152 (11 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
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
一過性脳虚血発作	X			X

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

Medical History*	Onset Date
DEPRESSION: WELL CONTROLLED	[redacted]19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
MILD SYNOVITIS	[redacted]20[redacted]
POSTMENOPAUSE	20[redacted]
GENITOURINARY: CESAREAN SECTION	19[redacted]
GENITOURINARY: URINARY INCONTINENCE REPAIR	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (BEFORE, 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 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 337	337
ABT-494 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
ESCITALOPRAM	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ASCORBIC ACID	500 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	500 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FISH OIL	1000 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
GADOBENIC ACID	529 MG/ML	OTHER (UNKNOWN)	481	481
IOHEXOL	UNKNOWN MG/ML	OTHER (UNKNOWN)	481	481
ACETYLSALICYLIC ACID	UNK MG	OTHER (EVERY 12 HOURS)	481	482
ATORVASTATIN	UNK MG	QD	481	482
DIPHENHYDRAMINE	UNK MG	QD	481	482

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

Event Description	TRANSIENT CEREBRAL ISCHEMIC
Preferred term	一過性脳虚血発作
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 481
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	482
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	UNSPECIFIED TYPE
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 30.3（肥満と判断された），元喫煙者（1 箱／日を 10 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～）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。被験者は一過性脳虚血発作を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 481 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は，一過性脳虚血を発現した。被験者は，左顔面筋脱力を伴う急性のしびれ感及びピリピリ感，浮動性めまい，回転性めまい並びに左不全片麻痺を報告した。脳の核磁気共鳴画像法（以下「MRI」）検査及び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，並びに限局性梗塞及び虚血は認められなかった。脳及び頚部の血管造影 CT 検査では，頭蓋内及び頚部の右椎骨動脈，脳底動脈及び頚動脈球などにアテローム性動脈硬化症が認められた。脳及び脊椎の追跡 MRI 検査は正常であった。治療薬として，acetylsalicylic acid，アムロジピン及び atrovastatin 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投与が中断されることはなかった。本事象は神経科医により追跡され，投与 482 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，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，被験者の年齢及び肥満（BMI が 32.4）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 to ABT-494 15 mg QD	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 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)
PLACEBO INITIAL 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
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	423
CORTICOSTEROIDS, COMBINATIONS WITH ANTIBIOTIC	NA INFLICT ON AFFECTED AREAS	QD	98	153
OTHER DERMATOLOGICAL PREPARATIONS	NA INFLICT ON AFFECTED AREAS	QD	98	153
IODINE	NA EXTERNALLY TO THE AFFECTED SKIN	QD	153	163
AMIODARONE	1.2 G	QD	182	182
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	503

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	336 (155 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	239 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY

Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #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)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	197 (16 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
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，投与 181 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），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。治療薬として thiotriazoline 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。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。投与 336 日目（最終投与後 155 日目），血中ビリルビン増加は消失したと判断された。

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。治療薬としてアミオダロン，ビソプロロール，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及び acetylsalicylic acid 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	
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 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] / 140	140
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 141	[redacted]20[redacted] / 350	210
ADALIMUMAB PERIOD 2 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 351		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
CENTRUM SILVER	1 TAB	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALCIUM	1 TAB	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
NAPROXEN	220 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	650 MG	QID	Y: 20[redacted]	ONGOING
SALBUTAMOL	2 PUFFS	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
LISINOPRIL	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	325 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	1 TAB	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	BID	-195	154
FOLIC ACID	1 MG	QD	-192	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-192	155
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: SERIOUS ADVERSE EVENT, EVENT OF INTEREST*

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
胸膜線維症	X	X		
肺線維症	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	ASIAN

Medical History*	Onset Date
RHEUMATOID ARTHRITIS	19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
GASTROPATHIA	[redacted]20[redacted]
PROPHYLAXIS OF OSTEOPOROSIS	[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)
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	[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
INTRAUTERINE CONTRACEPTIVE DEVICE			Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	8 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALCEMIN	250 MG	QD	-196	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	-106	ONGOING

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

Event Description	PNEUMOFIBROSIS IN S4-5 OF BOTH LUNGS, PLEURAL FIBROMA OF THE LEFT LUNG
Preferred term	胸膜線維症; 肺線維症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 338
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，4[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，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。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」）及び副腎皮質ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は胸膜線維症及び肺線維症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 338 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は，両肺の S4～S5 に肺繊維症，左肺に胸膜線維腫を発現した。治験責任医師によると被験者に特定されたリスク因子はなく，本事象に関す

る家族歴もなかった。本事象に関連した徴候／症状は報告されなかった。投与 345 日目，胸部のコンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査では，両肺の S4～S5 に限局性肺繊維症，右肺の S4 に石灰化病巣及び左肺に線維腫の可能性が高い胸膜形成の徴候が認められた。投与 500 日目，胸部の CT 再検査では，前回の検査に比べて数及びサイズが増加した同様の所見が認められた。被験者は胸部外科医に紹介され，生検が予定された（結果は入手できなかった）。治療薬の報告はなかった。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 496 日目，経口投与の最終投与日は投与 504 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，左肺の胸膜線維症及び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，胸膜線維症及び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
扁桃炎	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 mg QD to Adalimumab 40 mg EOW	3[redacted]	FEMALE	ASIAN

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ALLERGIC RHINITIS	[redacted]20[redacted]
DEVIATED NASAL SEPTUM AND CHRONIC HYPERTROPHIC RHINITIS STATUS POST SEPTOMEATOPLASTY	[redacted]20[redacted]
INSOMNIA	[redacted]20[redacted]
SICCA	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P10Y 0.7 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] / 182	182
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 183	[redacted]20[redacted] / 350	168
ADALIMUMAB PERIOD 2 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 351		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	15 MG	OTHER (WEEKLY)	-350	ONGOING
METHOTREXATE	10 MG	EVERY WEEK	-56	210
ZOPICLONE	7.5 MG	OTHER (HSPRN)	57	ONGOING
FLUOCINONIDE	0.5 MG	BID	127	182
LEVOCETIRIZINE	5 MG	QD	183	420
CEFRADINE	500 MG	QID	192	194
PARACETAMOL	500 MG	QID	192	194
PARACETAMOL	500 MG	OTHER (Q6HPRN(BT>38C))	192	204

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

Event Description	TONSILLITIS
Preferred term	扁桃炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 192
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	211
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，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 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～），アレルギー性鼻炎，鼻中隔弯曲及び鼻中隔形成術後の慢性肥厚性鼻炎であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は扁桃炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 192 日目，被験者は扁桃炎により入院した。被験者は，入院の 10 日前より腰部，両肘及び両膝に疼痛が認められた。被験者は，入院の 8 日前に頭痛を伴う発熱（最高 38.7°C）が認められた。また，後頚部に圧痛を伴う腫瘤も認められ，被験者は医療機関を受診した。明らかな膿はないが両側扁桃腺の腫脹を伴う急性扁桃炎に対して治療（詳細不明の薬剤）を受けた。被験者は入院した。白血球数は 2000/mm^3（基準範囲は未報告）を若干超え，新たに左腋窩の圧痛を伴う腫瘤が認められた。1 日以内に発熱が緩和し，症状は改善した。耳鼻咽喉科を受診した結果，扁桃炎及び炎症性リンパ節症と診断された。胸部 X 線検査及び心エコー像は正常であった。血液及び尿の培養は陰性であった。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬としてオーグメンチン配合錠，cefradine，paracetamol，medicon A，spektramox 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，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 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 191 日目），投与 211 日目に投与が再開された。投与 204 日目，被験者は退院した。投与 211 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，扁桃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: 4500 - 11000/UL	Alanine Amino Transferase Reference Range: 0 - 40 U/L	Aspartate Amino Transferase Reference Range: 5 - 45 U/L	Creatinine Reference Range: 0.5 - 1.2 mg/dL	C-Reactive Protein Reference Range: 0 - 0.5 mg/dL	Lactate Dehydrogenase Reference Range: 131 - 250 U/L
Day 200	5800	69	-	0.73	0.09	-
Day 204	-	52	33	-	-	200

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Urine White Blood Cells Reference Range: 0 - 5/HPF	Urine Red Blood Cells Reference Range: 0 - 2/HPF	EB-VCA IGM Titer (IFA) Reference Range: Negative	HSV IGM (EIA) Reference Range: Negative
201	0 - 2	0 - 2	Negative	Negative

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Hemoglobin Reference Range: 12 - 16 g/dL	Immunoglobulin G Reference Range: 751 - 1560 MG/DL	Immunoglobulin A Reference Range: 82 - 453 MG/DL	Immunoglobulin M Reference Range: 0 - 0.85 MG/DL	Cytomegalovirus Antibodies IGM Reference Range: 0 - 0.85 Index
Day 200	12.6	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported
Day 201	Not Reported	1513	164	163	0.2

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
関節リウマチ	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	ASIAN

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: IRON-DEFICIENCY ANEMIA	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 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] / 342	186
ADALIMUMAB PERIOD 2 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 343	[redacted]20[redacted] / 371	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
TRAMADOL	50 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALCITRIOL	0.25 MCG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALCIUM CARBONATE	1 G	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CELECOXIB	200 MG	PRN	Y: 20[redacted]	303
METHOTREXATE	10 MG	EVERY WEEK	-272	ONGOING
IRON	200 MG	BID	-180	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	-180	ONGOING
CHLORAMPHENICOL	1 DROP	PRN	164	ONGOING
DICLOFENAC	1 AMPULE	OTHER (STAT)	273	273
MICONAZOLE	1 APPLICATION	BID	296	312
CELECOXIB	200 MG	BID	303	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	RHEUMATOID ARTHRITIS FLARE
Preferred term	関節リウマチ
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 303
Age at AE Onset	2[redacted]
AE Stopped Rx Day	305
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	FLARE
Discontinued Study Drug 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 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。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～），貧血であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は関節リウマチを発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 303 日目，被験者（発現時の年齢 2[redacted] 歳）は関節リウマチ再燃を発現し，入院した。多関節痛及び腫脹の症状が認められた。治療薬としてケトプロフェン（静脈内）及びフェンタニルが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及びセレコキシブであった。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。詳細情報は提供されなかった。投与 305 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，関節リウマチは治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，既存の関節リウマチ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
上肢骨折	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
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 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] / 127	127
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 128	[redacted] / 336	209
ABT-494 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
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 (ONCE)	36	36
ONDANSETRON	4 MG	OTHER (ONCE)	36	36
VICODIN	5/325 MG	OTHER (ONCE)	36	36

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	BROKEN LEFT ELBOW
Preferred term	上肢骨折
AE Onset Date / Rx Day	[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] 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。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
子宮ポリープ	X			

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

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: IRON DEFICIENCY	20[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: SULFASALAZYNA, ARAWA PLAQUENIL, ARECHIN	20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: FARSIGHTEDNESS	20[redacted]
PERIPHERAL NERVE DISORDER: FACIAL NERVE PALSY	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ALCOHOL ABSTINANCE	[redacted]20[redacted]
NICOTINE USE ABSTINANCE	[redacted]20[redacted]
WHOLE BODY: REMOVAL OF BREAST FIBROSIS	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] / 1	[redacted] / 96	96
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 97	[redacted] / 336	240
ABT-494 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
FOLIC ACID	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	25 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
MELOXICAM	15 MG	QD	-109	ONGOING
TIMONACIC	200 MG	BID	-109	ONGOING
PANTOPRAZOLE	20 MG	QD	38	ONGOING
IRON	80 MG	QD	251	ONGOING
OCTENISEPT	1 APPLICATION	TID	282	505
MUPIROCIN	20 MG/G	BID	314	505

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ENDOMETRIAL POLYP
Preferred term	子宮ポリープ
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 353
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	454
Duration of AE	102 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，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 97 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。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。被験者は子宮ポリープを発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 353 日目，被験者（発現時の年齢 3[redacted] 歳）は，子宮内膜ポリープを発現した。子宮内膜ポリープは，婦人科の定期健診で発見された。経膣超音波検査では子宮内膜ポリープ及び子宮筋腫が認められ，投与 454 日目に被験者は入院した。被験者には，本事象に特異的な徴候や症状は認められなかった。同日，子宮内膜ポリープを除去するため，ヒステロスコピーが行われた。組織病理で，子宮内膜ポリープが確認された。治療薬として，ジドロゲステロンが投与された。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中止された（最終投与日は投与 407 日目）。治験薬の経口投与は投与 451 日目に中断され，投与 462 日目に投与が再開された。投与 454 日目，子宮内膜ポリープの除去が実施され，合併症は認められなかった。同日，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。

治験責任医師は，子宮ポリープ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，子宮ポリープ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，一般的な女性集団によく見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
肩回旋筋腱板症候群	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
ANGINA	20[redacted]
CARDIAC ARRHYTHMIA: NOT CLINICALLY SIGNIFICANT	20[redacted]
DIABETES MELLITUS	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: PRESBYOPIA	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
INFLAMMATORY BOWEL DISEASE: IRRITABLE COLON	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]
TUBERCULOSIS: CURED TUBERCULOSIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
COXARTHROSIS	[redacted]20[redacted]
HYPERCHOLESTEROLEMIA	20[redacted]
OCCIPITAL BONE FRACTURE	[redacted]20[redacted]
SLEEP DISORDERS	20[redacted]
SPONDYLOSIS	19[redacted]
WHOLE BODY: ARTHROSCOPY OF THE LEFT KNEE	20[redacted]
WHOLE BODY: ARTHROSCOPY OF THE LEFT KNEE	20[redacted]
WHOLE BODY: LEFT FOOT SURGERY - TOE VALGUS	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, P18Y 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] / 1	[redacted] / 127	127
ABT-494 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 128	[redacted] / 338	211
ABT-494 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
ZOLPIDEM	2.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
PANTOPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ATORVASTATIN	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	75 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALCIUM D3	1 TABLET	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METFORMIN	500 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
MELOXICAM	15 MG	QD	-319	ONGOING
PARACETAMOL	500 MG	PRN	-107	ONGOING
DURAPATITE	830 MG	BID	100	ONGOING
NEBIVOLOL	2.5 MG	QD	108	285
CLEMASTINE	2/2 MG/ML	QD	242	242
DEXAMETHASONE	8 MG	QD	242	242
CETIRIZINE	10 MG	QD	243	249
QUERCETIN	1 TABLET	QD	243	249
KETOPROFEN	100 MG	OTHER (ONCE)	248	248

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	SUBACROMIAL IMPINGEMENT SYNDROME OF THE LEFT SHOULDER JOINT
Preferred term	肩回旋筋腱板症候群
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 248
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	249

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	EVENT WAS ASSOCIATED WITH RHEUMATOID ARTHRITIS, BUT NOT WITH EXACERBATION OF THIS DISEASE ONLY WITH JOINT OVERLOAD IN CONNECTION WITH HIP JOINT ENDOPROSTHESIS AND WALKING WITH A CRUTHES.
Discontinued Study Drug 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 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～），脊椎症，変形性股関節症であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は肩回旋筋腱板症候群を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 248 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は，肩峰下インピンジメント症候群による左肩の肩峰形成の待機的手術があり，肩痛の症状により入院した。本事象は，人工股関節の連結部分及び歩行時の松葉杖使用に関する関節過負荷と関連していた。肩峰形成術の実施後，被験者は 3 週間の吊り包帯使用を推奨され，良好な状態で退院した。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。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 225 日目），投与 253 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 240 日目），投与 253 日目に投与が再開された。投与 249 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，肩回旋筋腱板症候群は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，被験者が高齢であること，及び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
関節リウマチ	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 mg QD to Adalimumab 40 mg EOW	7[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ANGINA	20[redacted]
CHOLECYSTITIS	20[redacted]
DIABETES MELLITUS	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
KIDNEY DISORDER: UROLITHIASIS	19[redacted]
OBESITY	19[redacted]
PEPTIC ULCER DISEASE	19[redacted]
PNEUMONIA	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]
TUBERCULOSIS: ANTI-TUBERCULOSIS PROFILACTIS	20[redacted]
TUBERCULOSIS: LATENT TB	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
FORESIGHT	19[redacted]
HYPERCHOLESTEROLEMIA	20[redacted]
RIGHT METATARSAL FRACTURE	20[redacted]
SPONDYLOSIS	20[redacted]
THYROID DISEASE	20[redacted]
TOENAIL FUNGUS	20[redacted]
GENITOURINARY: HYSTERECTOMY	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: ARTHROPLASTY OF LEFT KNEE	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: ARTHROPLASTY OF RIGHT KNEE	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, P19Y 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 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] / 350	195
ADALIMUMAB PERIOD 2 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 351		

Other Medications - Medications 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	75 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	25 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	2 MG	OTHER (EVERY OTHER DAY)	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	OTHER (EVERY OTHER DAY)	Y: 20[redacted]	ONGOING
PANTOPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ATORVASTATIN	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CLORAZEPIC ACID	5 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
PELAGO	1 TABLET	QD	Y: 20[redacted]	336
VITAMINS, OTHER COMBINATIONS	1 TABLET	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	25 MG	QD	Y: 20[redacted]	334
AKRITOIN	50 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
BEELITH	1 TABLET	BID	Y: 20[redacted]	309
VITAMINS NOS	1 TABLET	QD	Y: 20[redacted]	336
NEBIVOLOL	2.5 MG	QD	196	ONGOING
POTASSIUM	1 TABLET	QD	196	ONGOING

TORASEMIDE	20 MG	QD	196	ONGOING
METFORMIN	850 MG	BID	296	ONGOING
ULTRACET	725 MG	QD	303	333

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	RHEUMATOID ARTHRITIS - REHABILITATION
Preferred term	関節リウマチ
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 329
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	334
Duration of AE	6 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	REHABILITATION IS NOT RELATED TO THE DETERIORATION OF HEALTH
Discontinued Study Drug 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，投与 156 日目にアダリムマブ 40 mg 群に移行した。BMI は 45.9（肥満と判断された）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），両膝関節形成，脊椎症，右中足骨骨折であった。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。被験者は関節リウマチを発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 329 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は関節リウマチ（リハビリテーション）を発現し，入院した。両下肢に沿って放散する腰椎の疼痛，及びしびれ感が認められた。右足首及び右足の超音波検査では，活動性滑膜炎の徴候は認められなかったが，顕著に変性及び過剰な負荷があった。骨密度測定法で大腿骨頚部の骨減少症が認められた。被験者は運動療法及び理学療法を受けた。新たな薬剤は投与されなかった。関連する併用薬は，ultracet であった。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 334 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，関節リウマチは治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，関節リウマチ（リハビリテーション）は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，既存の関節リウマチに関連している可能性が高いことを挙げた。

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
白血球減少症	X	X		
口腔カンジダ症				X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 mg QD to Adalimumab 40 mg EOW	7[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
ASTHMA	19[redacted]
HEARING DISORDER: BILATERAL HEARING LOSS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
HERPES ZOSTER	20[redacted]
POSTMENOPAUSAL STATUS	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] / 182	182
ADALIMUMAB PERIOD 1 TREATMENT	SC	[redacted]20[redacted] / 183	[redacted]20[redacted] / 323	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
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	335
FORMOTEROL	12 MCG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
IPRATROPIUM	40 MCG	QID	Y: 20[redacted]	ONGOING
BUDESONIDE	400 MCG	QD	Y: 20[redacted]	138
PANTOPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	334
MELOXICAM	7.5 MG	QD	-163	ONGOING
BUDESONIDE	400 MCG	BID	139	ONGOING
MONTELUKAST	10 MG	QD	139	ONGOING
MOMETASONE	0.10 MG	BID	146	ONGOING
AMLODIPINE	5 MG	QD	335	ONGOING
INDAPAMIDE	1.5 MG	QD	335	ONGOING
ROSUVASTATIN	5 MG	QD	335	ONGOING
TRIMETAZIDINE	35 MG	QD	335	ONGOING
ACICLOVIR	400 MG	BID	335	341
BACTRIM	960 MG	QD	335	341
FOLIC ACID	15 MG	QD	335	341

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	ORAL CANDIDOSIS
Preferred term	口腔カンジダ症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 8
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	13
Duration of AE	6 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	LEUKOPENIA
Preferred term	白血球減少症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 335 (12 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	341 (18 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	7 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 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。BMI は 24.7（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～）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。被験者は口腔カンジダ症及び白血球減少症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 8 日目，被験者は口腔カンジダ症を発現した。治療薬としてナイスタチンが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，MTX であった。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 13 日目，口腔カンジダ症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，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。

Clinical Course of Event 2:

投与 335 日目（最終投与後 12 日目），被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は症状を伴わない白血球減少症（白血球数は 1.6 GI/L）を発現し，入院となり，試験を早期中止した。被験者は白血球数が正常値で試験に組入れられた。被験者は先行してリンパ球減少症，好中球減少症及び白血球減少症を発現していた。関連する臨床検査値を下表に示す。胸部 X 線検査では感染の徴候や臨床的に重大と思われる所見は認められなかった。治療薬として bactrim，アシクロビル，メチルプレドニゾロン，フルコナゾール及び葉酸が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬

は，MTX であった。投与 335 日目，白血球減少症のため MTX は中止された。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 323 日目，経口投与の最終投与日は投与 334 日目）。投与 341 日目（最終投与後 18 日目），被験者は退院し，白血球減少症は消失したと判断された。

治験責任医師は，白血球減少症は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，白血球減少症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，被験者の年齢，既存の関節リウマチ，MTX の長期使用をリスク因子として挙げた。

Treatment Day	**White Blood Cells Reference Range: 3.80 - 10.7 × 10^9/L**	**Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^9/L**
Baseline	4.45	2.90
Day 15	3.14	2.13
Day 335 (Post-treatment Day 1)	1.6 (Reference Range: 4 - 10 × 10^3/uL)	0.61 (Reference Range: 2.1 - 6.1 × 10^3/uL)
Day 336 (Post-treatment Day 2)	1.93 (Reference Range: 4 - 10 × 10^3/uL)	0.62 (Reference Range: 1.9 - 7.5 × 10^3/uL)
Day 337 (Post-treatment Day 3)	4.06 (Reference Range: 4 - 10 × 10^3/uL)	Not reported
Day 338 (Post-treatment Day 4)	6.51 (Reference Range: 4 - 10 × 10^3/uL)	Not reported
Day 340 (post-treatment Day 6)	3.8 (Reference Range: 4 - 10 × 10^3/uL)	1.7 (Reference Range: 1.9 - 7.5 × 10^3/uL)
Day 341 (Post-treatment Day 7)	4.1 (Reference Range: 4 - 10 × 10^3/uL)	Not reported

M13-542 試験（投与 24 週時）

治験の標題： 生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「bDMARD」）で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性関節リウマチ患者における一定用量の既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「csDMARD」）の併用下でウパダシチニブとプラセボを比較する，ランダム化，二重盲検，第 III 相試験	
治験実施施設： オーストラリア，オーストリア，ベルギー，カナダ，チェコ，エストニア，フィンランド，フランス，ドイツ，ギリシャ，ハンガリー，アイルランド，イスラエル，韓国，ラトビア，ニュージーランド，ポーランド，ポルトガル，プエルトリコ，ロシア，スロバキア，スペイン，スウェーデン，トルコ，英国，米国の 26 ヵ国，152 施設	
治験調整医師： [redacted]	
公表文献（参考資料）： なし	
治験期間（年数）： 最初の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 1 ピリオド）	開発のフェーズ：III
目的： 第 1 ピリオド bDMARD で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性関節リウマチ患者を対象に，一定用量の csDMARD と併用でウパダシチニブ 30 mg 及び 15 mg（いずれも 1 日 1 回）を投与したときの安全性及び有効性（症状・徴候）をプラセボと比較する。 第 2 ピリオド 第 1 ピリオドを完了した関節リウマチ患者を対象に，ウパダシチニブ 30 mg 及び 15 mg（いずれも 1 日 1 回）投与時の長期的な安全性，忍容性及び有効性を評価する。 本報告書は，第 1 ピリオド（投与 24 週時まで）のみの結果を示す。	
被験者数（計画時と解析時）： 計画時：450 名（ウパダシチニブ群 300 名，プラセボ群 150 名），解析時：498 名（ウパダシチニブ群 329 名，プラセボ群 169 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）スクリーニング及びベースライン来院時に腫脹関節数が 6 ヵ所以上（66 関節に基づく），圧痛関節数が 6 ヵ所以上（68 関節に基づく），及びスクリーニング時に高感度 C-反応性蛋白が 3 mg/L 以上（中央検査機関）である，4）bDMARD による治療歴があり，治験薬初回投与前に 1 種類以上の bDMARD 治療で効果が認められない（1 種類以上の bDMARD を 3 ヵ月以上にわたり投与したが効果不十分である，又は 1 種類以上の bDMARD 治療で不耐容若しくは毒性のために中止した［治療期間は問わない］），5）3 ヵ月以上にわたり csDMARD 療法を受けており，治験薬初回投与前 4 週間以上にわたり一定用量の csDMARD（メトトレキサート，クロロキン，ヒドロキシクロロキン，スルファサラジン又はレフルノミドに限定）を処方されている，6）ヤヌスキナーゼ阻害薬（トファシチニブ，バリシチニブ及び filgotinib を含むがこれらに限定しない）による治療歴がない，7）関節リウマチ以外の炎症性関節疾患の既往歴がない，8）治験薬初回投与前のスクリーニング期間中の臨床検査値が以下の基準に該当しない：血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」）が基準値上限（以下「ULN」）の 2 倍超，血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）が ULN の 2 倍超，推定糸球体濾過率が 40 mL/min/1.73 m^2 未満（4 変数を用いた Modification of Diet in Renal Disease 簡易式に基づく），総白血	

球数が 2500/μL 未満，好中球数（絶対値）が 1500/μL 未満，血小板数が 100000/μL 未満，リンパ球数（絶対値）が 800/μL 未満，及びヘモグロビンが 10 g/dL 未満。
治験方法： 本試験は，2 つの投与期間で構成される第 III 相多施設共同試験であった。第 1 ピリオドは，csDMARD を一定用量で投与中であり，1 種類以上の bDMARD で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性関節リウマチ患者を対象に，関節リウマチの症状及び徴候に対するウパダシチニブ 30 mg 及び 15 mg（いずれも 1 日 1 回）の安全性及び有効性を，プラセボと比較する 24 週間，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較投与期間であった。第 2 ピリオドは，第 1 ピリオドを完了した関節リウマチの被験者を対象に，ウパダシチニブ 30 mg 及び 15 mg（いずれも 1 日 1 回）投与時の長期的な安全性，忍容性及び有効性を盲検下で評価する長期継続投与期間である。 本試験は，倫理的配慮に基づき必要以上の被験者を組み入れずに科学的及び規制上の目的を達成するため，約 450 名の被験者を世界各国の約 300 施設で組み入れるようデザインされた。したがって，組み入れられた被験者数が目標数に達した場合には，スクリーニングをしても組み入れない可能性があった。 試験期間には，35 日間のスクリーニング期間，24 週間のランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較投与期間（第 1 ピリオド），216 週間の盲検下長期継続投与期間（第 2 ピリオド），及び 30 日間の追跡調査期間（電話又は来院）が含まれた。 適格性基準を満たした被験者を以下の 4 つの群のいずれかに 2:2:1:1 の割合でランダム化した。 グループ 1：ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回（N = 150）（投与 1 日目～12 週時）→ ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回（投与 12 週時以降） グループ 2：ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回（N = 150）（投与 1 日目～12 週時）→ ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回（投与 12 週時以降） グループ 3：プラセボ（N = 75）（投与 1 日目～12 週時）→ ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回（投与 12 週時以降） グループ 4：プラセボ（N = 75）（投与 1 日目～12 週時）→ ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回（投与 12 週時以降） 被験者は，治験薬初回投与前 4 週間以上にわたり csDMARD を一定用量で投与中であり，投与 24 週時まで一定用量の投与を継続することとした（csDMARD の用量は安全性の理由に対してのみ減量可とした）。
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 徐放カプセル剤（経口），バルクロット番号：[redacted], [redacted] ウパダシチニブ 30 mg 徐放カプセル剤（経口），バルクロット番号：[redacted], [redacted], [redacted], [redacted] 治療期間：第 1 ピリオド：24 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： 対応するプラセボのカプセル剤（経口），バルクロット番号：[redacted], [redacted], [redacted]

評価基準：

第 1 ピリオド（投与 24 週時まで）では，統計解析計画書に定義された有効性の副次及びその他の評価項目が治験実施計画書第 2 版改訂後，以下のとおりに更新された。

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，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 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」］）3.2 以下に基づく低疾患活動性（以下「LDA」）を達成した被験者の割合とした。

米国 FDA の薬事要件のための順位付けされた重要な副次評価項目（投与 12 週時）は，1）DAS28（CRP）のベースラインからの変化量，2）健康評価質問票-障害指数（以下「HAQ-DI」）のベースラインからの変化量，3）DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合，4）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 12 週時）は，1）DAS28（CRP）のベースラインからの変化量，2）ACR20 反応率，3）HAQ-DI のベースラインからの変化量，4）SF-36 PCS のベースラインからの変化量であった。

米国 FDA 及び欧州連合 EMA の薬事要件のためのその他の重要な副次評価項目は，1）投与 12 週時の ACR50 反応率，2）投与 12 週時の ACR70 反応率，3）投与 1 週時の ACR20 反応率であった。

追加の評価項目には，投与 24 週時までのすべての来院時における次の項目が含まれた。1）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）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）朝のこわばり（重症度及び持続時間）のベースラインからの変化量，6）DAS28（CRP），DAS28（ESR），SDAI 及び CDAI 基準に基づく LDA 及び臨床的寛解を達成した被験者の割合，7）ベースラインの HAQ-DI が 0.3 以上であった被験者のうち HAQ-DI のベースラインからの変化量が–0.3 以下を達成した被験者の割合，及び事後解析として HAQ-DI のベースラインからの変化量が–0.22 以下を達成した被験者の割合，8）ACR / EULAR の Boolean 寛解，及び 9）投与 4，12 及び 24 週時における次の評価項目：健康評価 QOL スコアのベースラインからの変化量，不眠症重症度質問票のベースラインからの変化量，SF-36 のベースラインからの変化量。

薬物動態：

試験期間を通して，血漿中ウパダシチニブ濃度評価用の血液検体を採取した。

安全性：

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

統計手法：

有効性：

主要評価項目：主な層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて，各ウパダシチニブ群とプラセボ併合群（第 1 ピリオドで投与 12 週時までプラセボを投与したグループ 3 及び 4）の間で主要評価項目を比較した。主要解析にはノンレスポンダーインピュテーション（以下「NRI」）を用いた。また，observed cases を用いて同じ解析を実施した。治験実施計画書に適合した解析対象集団を対象に補足的な解析も実施した。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）別の部分集団解析を実施した。ベースライン時の疾患特性及び層別因子に基づき，追加の部分集団解析も実施した。

副次評価項目：2 値変数について，投与群別に頻度及び割合を示した。主要評価項目と同様の解析を実施した。重要な副次評価項目である投与 12 週時の DAS28 及び HAQ-DI のベースラインからの変化量（連続変数）については，欠測値に対して，共分散分析（以下「ANCOVA」）と多重補完法（以下「MI」）を組み合わせた統計学

的推定を行った。ANCOVA モデルでは，投与を固定因子，対応するベースライン値及び過去の bDMARD 使用の層別因子（層 1：同じ作用機序を有する 1 又は 2 種類の bDMARD で効果が得られなかった，層 2：同じ作用機序を有する又は複数の作用機序を有する 3 種類以上の bDMARD で効果が得られなかった）を共変量とした。その他の連続変数については，投与，来院，投与と来院の交互作用，及び過去の bDMARD 使用の層別因子（層 1 / 層 2）を固定効果，ベースライン値を共変量とした混合効果・反復測定モデル（以下「MMRM」）を用いて統計学的推定を行った。MI 及び MMRM の両解析に対して，投与群別に最小二乗平均及び 95%信頼区間を示した。各ウパダシチニブ群とプラセボ併合群との差の最小二乗平均，並びに 95%信頼区間及び *P* 値を算出し，名目上の *P* 値と調整 *P* 値（構造化仮説群に対する多重性制御法による）の両方を示した。

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

薬物動態：

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

安全性：

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

バイタルサイン及び臨床検査値のベースラインからの変化量を評価した。臨床検査値のベースラインから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：

本試験のプラセボ対照期間では，1 種類以上の bDMARD で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性関節リウマチ患者に対して，csDMARD とウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）の 12 週間の併用投与で有効性が示された。本試験では投与 12 週時の主要評価項目が達成された。投与 12 週時の ACR20 反応率は，プラセボ併合群と比較してウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg 群（グループ 2 及び 1）のいずれも統計学的に有意に高かった。同様に，DAS28（CRP）3.2 以下に基づく LDA を達成した被験者の割合は，プラセボ併合群と比較してウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg 群のいずれも統計学的に有意に高かった。本試験では，すべての順位付けされた重要な副次評価項目，及びウパダシチニブ 15 mg 群における投与 12 週時の ACR70 反応率を除くその他の重要な副次評価項目がすべて達成され，プラセボ併合群と比較してウパダシチニブの各用量群で統計学的に有意に高い有効性が示された。注目すべき点として，プラセボ→ ウパダシチニブ 15 mg 群（グループ 4）における投与 24 週時の ACR70 反応率は，ウパダシチニブ 30 mg 群における投与 12 週時の ACR70 反応率と同程度であった。ウパダシチニブ群の多くの被験者（50%超）で投与 24 週時に DAS28（CRP）に基づく LDA が達成され，投与 12 週時以降の改善の持続が認められた。

ウパダシチニブのいずれの用量群でも，投与初期（投与 1 週時）に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，効果発現は早く，投与 12 週時まで改善が持続した。ベースラインから投与 24 週時までウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg の投与を受けた被験者では，効果の持続又は更なる改善が認められた。本試験の有効性の結果は，第 II 相試験（M13-550 試験）での同様の対象集団における結果と一致した。

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，ウパダシチニブ 15 mg を投与され

た被験者（ウパダシチニブ 15 mg 群又はプラセボ→ ウパダシチニブ 15 mg 群）で 6.48～37.3 ng/mL，及びウパダシチニブ 30 mg を投与された被験者（ウパダシチニブ 30 mg 群又はプラセボ→ ウパダシチニブ 30 mg 群［グループ 3］）で 12.1～66.4 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：

本試験の第 1 ピリオドでは，投与 12 週時及び 24 週時までの有害事象（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 の忍容性はおおむね良好であった。

投与 24 週時までに死亡が 2 件報告された（ウパダシチニブ 15 mg［投与 24 週時までの安全性評価ではグループ 2 及び 4］及び 30 mg 群［グループ 1 及び 3］の各 1 名）。死因はウパダシチニブ 15 mg 群の 1 名は心停止（不確定 / 不明と判定），30 mg 群の 1 名は肺塞栓症及び心不全（非心血管死と判定）であった。いずれの死亡も治験薬と「関連なし」と評価された。

投与 12 週時までに多く認められた有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 5%以上）は，上気道感染，鼻咽頭炎，尿路感染及び関節リウマチであった。投与 24 週時までに多く認められた有害事象は投与 12 週時までと同様であり，その他に頭痛が認められた。

投与 12 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 15 mg 群（2.4%）及びプラセボ併合群（5.3%）と比較してウパダシチニブ 30 mg 群（9.1%）で高かった。投与 24 週時までの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率も，ウパダシチニブ 15 mg 群（19.2 件 / 人年）と比較して，ウパダシチニブ 30 mg 群（31.5 件 / 人年）で継続して高かった。

投与 12 週時までの重篤な有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群（4.9%）と比較してウパダシチニブ 30 mg 群（7.3%）で高く，プラセボ併合群では重篤な有害事象の報告はなかった。同様に，投与 24 週時までの重篤な有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群（28.2 件 / 100 人年）と比較してウパダシチニブ 30 mg 群（33.8 件 / 100 人年）で高かった。

投与 12 週時までの特に注目すべき有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ群とプラセボ併合群でおおむね同程度であったが，重篤な感染症，好中球減少症及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合はウパダシチニブ群で高かった。投与 12 週時まで，いずれの投与群においても，非黒色腫皮膚癌，リンパ腫，消化管穿孔，腎機能障害又は活動性 / 潜伏結核が認められた被験者はいなかった。投与 12 週時までに，帯状疱疹が 6 名に報告された。帯状疱疹は，プラセボ群を除くすべての被験者で治験責任（担当）医師により治験薬と「関連あり」と評価され，ウパダシチニブ 30 mg 群の 2 件が重篤であった。投与 12 週時までに認められた日和見感染は，口腔カンジダ症のみであった（ウパダシチニブ 15 mg 群 1 名及びウパダシチニブ 30 mg 群 2 名）。投与 12 週時までに，ウパダシチニブ 15 mg 群の 1 名に表皮内悪性黒色腫（投与 82 日目），及びウパダシチニブ 30 mg 群の 2 名に前立腺癌（投与 8 日目及び 84 日目）の 3 件の悪性腫瘍が報告された。薬剤性肝障害の発現割合は投与群間で同程度であった。投与 12 週時までに，主要な心血管事象がウパダシチニブ 15 mg 群で 1 件（非致死性脳卒中）報告され，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。当該被験者は試験組入れ時に心血管リスク因子を有していた。

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も含まれた。投与 12 週時までに，貧血は報告されなかった。リンパ球減少症は，いずれの投与群でも同数認められ，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg 群，並びにプラセボ併合群で各 2 名に報告された。投与 12 週時までに，好中球減少症及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加はウパダシチニブ群でのみ報告された。横紋筋融解症が認められた被験者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中止に至った被験者はいなかった。

投与 24 週時までの安全性の解析結果では，重篤な感染症，肝障害，好中球減少症，帯状疱疹，貧血及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加の発現率（発現件数 / 100 人年）に用量依存性が認められた。非黒色腫皮膚癌以外の悪性腫瘍，消化管穿孔及びリンパ球減少症の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群で同程度であった。投与 24 週時までに，いずれの投与群においても非黒色腫皮膚癌，リンパ腫又は活動性 / 潜伏結核は報告されなかった。投与 24 週時までの重篤な感染症の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群（4.5 件 / 100 人年）と比較してウパダシチニブ 30 mg 群（8.2 件 / 100 人年）で高かった。投与 24 週時までに，重篤な帯状疱疹がウパダシチニブ 30 mg 群の 2 名に報告された。いずれの被験者も眼への影響が認められ，そのうち 1 名では複数の皮膚分

節に及ぶ帯状疱疹が認められた。投与 12 週時から 24 週時の間に，更に 1 件の日和見感染（粘膜皮膚カンジダ症）がウパダシチニブ 30 mg 群で報告された。また，投与 12 週時から 24 週時の間に，1 件の悪性腫瘍（膀胱癌）がウパダシチニブ 15 mg 群の 1 名に報告された。非重篤な肝障害の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群（7.9 件 / 100 人年）と比較してウパダシチニブ 30 mg 群（21.0 件 / 100 人年）で高かった。投与 24 週時までに，消化管穿孔の重篤な有害事象 1 件がウパダシチニブ 30 mg 群で報告され，生命を脅かす事象であった。投与 24 週時までに，腎機能障害 3 件がウパダシチニブ群でのみ認められた。投与 12 週時から 24 週時の間に，心血管事象と判定された有害事象が更に 3 件報告され，ウパダシチニブ 15 mg 群で冠動脈疾患（心臓血管手術と判定）及び死亡に至った心停止（不確定 / 不明と判定）が各 1 件，並びにウパダシチニブ 30 mg 群の 1 名で非致死性の心筋梗塞が認められた。心血管事象と判定された有害事象が認められた被験者は，試験組入れ時に心血管リスク因子を有していた。

投与 12 週時までに，肺塞栓症がウパダシチニブ群の 2 名（15 mg 及び 30 mg 群各 1 名）に認められ，プラセボ併合群では肺塞栓症又は深部静脈血栓症は報告されなかった。投与 12 週時から 24 週時の間に，ウパダシチニブ群で更に 4 件の肺塞栓症が報告された。これら 6 件の肺塞栓症は，第 1 ピリオドのデータベースロック後に盲検下で後ろ向きに判定された。心血管事象判定委員会は，これら 6 件のうち 4 件は肺塞栓症であると確定し，残りのうち 1 件は肺塞栓症と確定するには根拠が不十分であり，もう 1 件は入手可能な情報での評価は不可能であり，非心血管死と判定した。

特に注目すべき有害事象の臨床検査異常のうち，貧血の発現率はウパダシチニブ 15 mg 群（4.5 件 / 100 人年）と比較してウパダシチニブ 30 mg 群（8.2 件 / 100 人年）で高かった。投与 24 週時までに，好中球減少症はウパダシチニブ群でのみ報告されたが，リンパ球減少症の発現率はプラセボ併合群で高かった。投与 24 週時までに，血中クレアチンホスホキナーゼ増加はウパダシチニブ群でのみ報告された。横紋筋融解症が認められた被験者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中止に至った被験者はいなかった。好中球減少症又はリンパ球減少症が認められた被験者のうち，これらの有害事象のために治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。

ベースライン時並びに投与 12 週時及び 24 週時までのすべての来院時において，ウパダシチニブ群及びプラセボ併合群の主な血液学的検査パラメータ（ヘモグロビン，ヘマトクリット，リンパ球数，好中球数，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。投与 12 週時までの複数の評価時点で，グレード 3 又はグレード 4 のヘモグロビン減少が 4 名（ウパダシチニブ 15 mg 群及びプラセボ併合群の各 1 名，並びにウパダシチニブ 30 mg 群の 2 名）に認められた。投与 24 週時までに，グレード 3 の好中球減少が認められた被験者数は，ウパダシチニブ 15 mg 群（3 名，1.3%）と 30 mg 群（5 名，2.1%）で同程度であった。グレード 4 の好中球減少はウパダシチニブ 15 mg 群の 2 名に認められた。グレード 3 又はグレード 4 の好中球減少が認められたこれらの 10 名のうち，ウパダシチニブ 15 mg 群の 3 名では投与期間の複数の評価時点でグレード 3 又はグレード 4 の好中球減少が認められた。

投与 24 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は，ウパダシチニブ群の 3 名（15 mg 群 1 名及び 30 mg 群 2 名）に認められた。グレード 4 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加は，ウパダシチニブ 30 mg 群の 1 名に認められた。横紋筋融解症が認められた被験者はいなかった。グレード 3 又はグレード 4 の ALT 又は AST 増加が認められた被験者は少なかった。グレード 3 又はグレード 4 の血清クレアチニン増加が認められた被験者はいなかった。低比重リポ蛋白コレステロール及び高比重リポ蛋白コレステロールは，プラセボ併合群と比較してウパダシチニブ群でより増加した。

ウパダシチニブの各用量群における投与 12 週時及び 24 週時までのバイタルサインのベースラインからの平均変化量は，プラセボ併合群と比較して臨床的に意味があるものではないと判断された。

結論：

本試験（M13-542 試験）の投与 12 週時までの結果から，csDMARD を一定用量で投与中であり，1 種類以上の bDMARD で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性関節リウマチ患者の臨床反応及び患者報告健康アウトカムにおいて，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg 投与（いずれも 1 日 1 回）のプラセボに対する一貫した優越性が示された。本試験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。

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

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=169)		ABT-494 15 MG QD (N=164)		ABT-494 30 MG QD (N=165)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ANY ADVERSE EVENT	95	(56.2)	91	(55.5)	111	(67.3)
血液およびリンパ系障害						
内出血発生の増加傾向	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)
白血球減少症	1	(0.6)	0		3	(1.8)
リンパ節症	1	(0.6)	0		0	
リンパ球減少症	2	(1.2)	1	(0.6)	1	(0.6)
好中球減少症	0		3	(1.8)	3	(1.8)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	4	(2.4)	5	(3.0)	6	(3.6)
心臓障害						
狭心症	0		1	(0.6)	0	
心房細動	0		0		1	(0.6)
心不全	0		0		1	(0.6)
心拡大	0		0		1	(0.6)
動悸	4	(2.4)	0		0	
心嚢液貯留	0		0		1	(0.6)
頻脈	0		0		1	(0.6)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	4	(2.4)	1	(0.6)	3	(1.8)
耳および迷路障害						
耳垢栓塞	1	(0.6)	0		0	
耳痛	0		0		1	(0.6)
耳鳴	0		1	(0.6)	0	
回転性めまい	0		1	(0.6)	1	(0.6)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(0.6)	2	(1.2)	2	(1.2)
内分泌障害						
甲状腺腫瘤	0		0		1	(0.6)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		1	(0.6)
眼障害						
眼瞼炎	0		0		1	(0.6)
眼瞼痙攣	0		1	(0.6)	0	
眼乾燥	1	(0.6)	0		1	(0.6)
緑内障	0		0		1	(0.6)
網膜裂孔	0		0		1	(0.6)
潰瘍性角膜炎	0		0		1	(0.6)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=169)		ABT-494 15 MG QD (N=164)		ABT-494 30 MG QD (N=165)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ぶどう膜炎	0		0		1	(0.6)
霧視	1	(0.6)	1	(0.6)	0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2	(1.2)	2	(1.2)	5	(3.0)
胃腸障害						
腹部不快感	2	(1.2)	1	(0.6)	0	
腹部膨満	1	(0.6)	0		0	
腹痛	2	(1.2)	1	(0.6)	2	(1.2)
上腹部痛	3	(1.8)	0		3	(1.8)
腹部圧痛	0		1	(0.6)	0	
アフタ性潰瘍	1	(0.6)	0		0	
口唇炎	0		0		1	(0.6)
便秘	0		4	(2.4)	3	(1.8)
齲歯	1	(0.6)	1	(0.6)	0	
下痢	6	(3.6)	4	(2.4)	5	(3.0)
口内乾燥	0		1	(0.6)	1	(0.6)
消化不良	3	(1.8)	2	(1.2)	2	(1.2)
嚥下障害	1	(0.6)	0		0	
小腸炎	0		0		1	(0.6)
胃炎	1	(0.6)	0		1	(0.6)
胃食道逆流性疾患	2	(1.2)	1	(0.6)	3	(1.8)
歯肉腫脹	0		0		1	(0.6)
舌痛	0		1	(0.6)	0	
痔核	1	(0.6)	1	(0.6)	0	
大腸ポリープ	1	(0.6)	0		0	
弛緩歯	0		0		2	(1.2)
口腔内潰瘍形成	0		2	(1.2)	0	
悪心	4	(2.4)	6	(3.7)	7	(4.2)
口腔障害	1	(0.6)	0		0	
口腔内痛	0		0		1	(0.6)
膵臓障害	0		1	(0.6)	0	
耳下腺腫大	0		0		1	(0.6)
口内炎	0		1	(0.6)	1	(0.6)
舌潰瘍	0		0		1	(0.6)
歯痛	0		1	(0.6)	0	
嘔吐	1	(0.6)	4	(2.4)	5	(3.0)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	24	(14.2)	24	(14.6)	31	(18.8)
一般・全身障害および投与部位の状態						
医薬品副作用	0		0		1	(0.6)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=169)		ABT-494 15 MG QD (N=164)		ABT-494 30 MG QD (N=165)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
無力症	0		0		1	(0.6)
胸痛	0		2	(1.2)	0	
悪寒	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)
泣き	0		1	(0.6)	0	
疲労	3	(1.8)	0		7	(4.2)
異常感	0		1	(0.6)	0	
びくびく感	0		0		1	(0.6)
インフルエンザ様疾患	2	(1.2)	0		0	
粘膜の炎症	0		0		1	(0.6)
非心臓性胸痛	0		0		1	(0.6)
末梢性浮腫	1	(0.6)	0		0	
疼痛	1	(0.6)	0		1	(0.6)
末梢腫脹	0		1	(0.6)	0	
発熱	0		3	(1.8)	3	(1.8)
不活発	1	(0.6)	0		0	
全身性炎症反応症候群	0		0		1	(0.6)
口渇	1	(0.6)	0		0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	9	(5.3)	7	(4.3)	14	(8.5)
肝胆道系障害						
胆石症	0		1	(0.6)	0	
肝機能異常	0		0		1	(0.6)
肝毒性	0		1	(0.6)	0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		2	(1.2)	1	(0.6)
免疫系障害						
薬物過敏症	1	(0.6)	0		1	(0.6)
過敏症	0		0		1	(0.6)
季節性アレルギー	1	(0.6)	1	(0.6)	0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2	(1.2)	1	(0.6)	2	(1.2)
感染症および寄生虫症						
急性副鼻腔炎	1	(0.6)	1	(0.6)	0	
乳房蜂巣炎	0		0		1	(0.6)
気管支炎	4	(2.4)	7	(4.3)	4	(2.4)
カンジダ感染	0		1	(0.6)	2	(1.2)
蜂巣炎	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)
細菌性結膜炎	0		1	(0.6)	0	
膀胱炎	1	(0.6)	0		1	(0.6)
耳感染	0		1	(0.6)	1	(0.6)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=169)		ABT-494 15 MG QD (N=164)		ABT-494 30 MG QD (N=165)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
大腸菌感染	0		0		1	(0.6)
外耳蜂巣炎	0		0		1	(0.6)
真菌感染	0		1	(0.6)	0	
胃腸炎	1	(0.6)	1	(0.6)	0	
ウイルス性胃腸炎	2	(1.2)	2	(1.2)	2	(1.2)
陰部単純ヘルペス	0		0		1	(0.6)
ヘリコバクター感染	1	(0.6)	0		2	(1.2)
帯状疱疹	1	(0.6)	1	(0.6)	3	(1.8)
インフルエンザ	1	(0.6)	0		1	(0.6)
喉頭炎	1	(0.6)	0		0	
下気道感染	1	(0.6)	0		1	(0.6)
乳腺炎	0		1	(0.6)	0	
鼻咽頭炎	11	(6.5)	7	(4.3)	9	(5.5)
眼帯状疱疹	0		0		1	(0.6)
口腔カンジダ症	0		1	(0.6)	2	(1.2)
口腔ヘルペス	0		0		4	(2.4)
口腔感染	0		1	(0.6)	0	
外耳炎	1	(0.6)	0		1	(0.6)
咽頭炎	1	(0.6)	0		2	(1.2)
レンサ球菌性咽頭炎	1	(0.6)	0		1	(0.6)
咽頭扁桃炎	0		0		1	(0.6)
毛巣嚢胞	0		0		1	(0.6)
肺炎	0		1	(0.6)	3	(1.8)
腎盂腎炎	1	(0.6)	0		0	
気道感染	1	(0.6)	0		1	(0.6)
鼻炎	1	(0.6)	0		0	
副鼻腔炎	2	(1.2)	4	(2.4)	1	(0.6)
白癬感染	1	(0.6)	0		0	
足部白癬	1	(0.6)	0		0	
扁桃炎	0		0		1	(0.6)
歯膿瘍	0		0		1	(0.6)
気管気管支炎	1	(0.6)	1	(0.6)	0	
上気道感染	13	(7.7)	13	(7.9)	10	(6.1)
尿路感染	10	(5.9)	15	(9.1)	9	(5.5)
ウイルス感染	0		3	(1.8)	0	
ウイルス性咽頭炎	0		0		1	(0.6)
ウイルス性上気道感染	1	(0.6)	1	(0.6)	0	
外陰腟真菌感染	1	(0.6)	0		0	
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	50	(29.6)	54	(32.9)	54	(32.7)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=169)		ABT-494 15 MG QD (N=164)		ABT-494 30 MG QD (N=165)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症						
動物咬傷	0		0		1	(0.6)
動物による引っかき傷	1	(0.6)	0		0	
節足動物刺傷	1	(0.6)	0		0	
挫傷	2	(1.2)	2	(1.2)	1	(0.6)
顔面骨骨折	0		0		1	(0.6)
転倒	2	(1.2)	1	(0.6)	4	(2.4)
前腕骨折	0		0		1	(0.6)
靭帯捻挫	0		0		1	(0.6)
四肢損傷	0		0		1	(0.6)
筋断裂	0		0		1	(0.6)
肉離れ	1	(0.6)	0		0	
処置によるめまい	0		0		1	(0.6)
肋骨骨折	0		1	(0.6)	0	
皮膚擦過傷	0		1	(0.6)	0	
滑膜断裂	1	(0.6)	0		0	
熱傷	0		1	(0.6)	0	
外傷性骨折	0		0		1	(0.6)
上肢骨折	0		0		1	(0.6)
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	7	(4.1)	5	(3.0)	9	(5.5)
臨床検査						
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		1	(0.6)	1	(0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0		0		1	(0.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0		2	(1.2)	3	(1.8)
血中リン減少	0		1	(0.6)	0	
血中カリウム減少	0		1	(0.6)	0	
血中トリグリセリド増加	1	(0.6)	0		0	
肝酵素上昇	0		0		2	(1.2)
低比重リポ蛋白増加	0		1	(0.6)	0	
リンパ球数減少	0		1	(0.6)	1	(0.6)
好中球数減少	0		2	(1.2)	1	(0.6)
好中球数増加	1	(0.6)	0		0	
赤血球数減少	0		0		1	(0.6)
トランスアミナーゼ上昇	1	(0.6)	0		0	
ビタミンD減少	0		1	(0.6)	0	
体重減少	0		0		1	(0.6)
体重増加	1	(0.6)	1	(0.6)	0	
白血球数減少	0		2	(1.2)	0	
尿中白血球陽性	0		0		1	(0.6)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=169)		ABT-494 15 MG QD (N=164)		ABT-494 30 MG QD (N=165)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	4	(2.4)	9	(5.5)	11	(6.7)
代謝および栄養障害						
痛風	0		1	(0.6)	0	
高コレステロール血症	0		0		2	(1.2)
高血糖	1	(0.6)	0		0	
高脂血症	1	(0.6)	3	(1.8)	1	(0.6)
高トリグリセリド血症	0		1	(0.6)	1	(0.6)
低血糖	0		0		1	(0.6)
低カリウム血症	0		2	(1.2)	0	
低ナトリウム血症	0		0		1	(0.6)
食欲亢進	0		1	(0.6)	0	
2型糖尿病	1	(0.6)	0		0	
ビタミンD欠乏	0		1	(0.6)	0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	3	(1.8)	8	(4.9)	6	(3.6)
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	5	(3.0)	1	(0.6)	2	(1.2)
背部痛	4	(2.4)	2	(1.2)	0	
滑液包炎	2	(1.2)	0		0	
肋軟骨炎	1	(0.6)	0		0	
足変形	2	(1.2)	0		0	
椎間板変性症	1	(0.6)	0		0	
関節腫脹	1	(0.6)	0		0	
筋肉疲労	0		0		1	(0.6)
筋痙縮	0		0		1	(0.6)
筋骨格痛	1	(0.6)	0		0	
筋骨格硬直	2	(1.2)	0		0	
筋肉痛	0		1	(0.6)	2	(1.2)
頚部痛	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)
骨粗鬆症	0		0		1	(0.6)
四肢痛	1	(0.6)	1	(0.6)	0	
顎痛	0		0		1	(0.6)
足底筋膜炎	0		1	(0.6)	0	
関節リウマチ	10	(5.9)	4	(2.4)	6	(3.6)
リウマトイド結節	0		0		1	(0.6)
脊柱管狭窄症	0		0		1	(0.6)
滑膜炎	1	(0.6)	0		0	
腱炎	0		1	(0.6)	1	(0.6)
腱鞘炎	1	(0.6)	0		0	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=169)		ABT-494 15 MG QD (N=164)		ABT-494 30 MG QD (N=165)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
弾発指	0		1	(0.6)	0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	27	(16.0)	13	(7.9)	15	(9.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
肝新生物	1	(0.6)	0		0	
表皮内悪性黒色腫	0		1	(0.6)	0	
下垂体の良性腫瘍	0		1	(0.6)	0	
前立腺癌	0		0		2	(1.2)
皮膚乳頭腫	0		0		1	(0.6)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(0.6)	2	(1.2)	3	(1.8)
神経系障害						
大脳基底核梗塞	0		1	(0.6)	0	
手根管症候群	1	(0.6)	0		0	
脳血管発作	0		1	(0.6)	0	
頚腕症候群	0		0		1	(0.6)
注意力障害	1	(0.6)	0		0	
浮動性めまい	5	(3.0)	2	(1.2)	0	
顔面麻痺	0		1	(0.6)	0	
頭痛	8	(4.7)	7	(4.3)	8	(4.8)
感覚鈍麻	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)
腰髄神経根障害	0		0		1	(0.6)
記憶障害	1	(0.6)	0		0	
片頭痛	1	(0.6)	0		0	
神経痛	0		0		1	(0.6)
末梢性ニューロパチー	1	(0.6)	0		0	
錯感覚	1	(0.6)	0		1	(0.6)
失神寸前の状態	0		0		1	(0.6)
精神運動機能障害	1	(0.6)	0		0	
坐骨神経痛	0		3	(1.8)	0	
副鼻腔炎に伴う頭痛	0		1	(0.6)	1	(0.6)
傾眠	2	(1.2)	0		0	
振戦	1	(0.6)	1	(0.6)	0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	19	(11.2)	15	(9.1)	15	(9.1)
製品の問題						
医療機器不具合	0		0		1	(0.6)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		1	(0.6)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=169)		ABT-494 15 MG QD (N=164)		ABT-494 30 MG QD (N=165)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
精神障害						
不安	2	(1.2)	1	(0.6)	1	(0.6)
うつ病	0		0		4	(2.4)
不眠症	2	(1.2)	3	(1.8)	1	(0.6)
離脱症候群	0		1	(0.6)	0	
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	4	(2.4)	4	(2.4)	5	(3.0)
腎および尿路障害						
膀胱痙縮	0		0		1	(0.6)
排尿困難	0		0		2	(1.2)
血尿	0		0		2	(1.2)
白血球尿	0		0		1	(0.6)
腎結石症	0		0		1	(0.6)
夜間頻尿	1	(0.6)	0		0	
頻尿	0		0		1	(0.6)
腎臓痛	1	(0.6)	0		0	
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2	(1.2)	0		7	(4.2)
生殖系および乳房障害						
良性前立腺肥大症	0		0		1	(0.6)
閉経期症状	0		0		1	(0.6)
月経障害	0		0		1	(0.6)
骨盤痛	1	(0.6)	0		0	
腟出血	0		1	(0.6)	0	
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(0.6)	1	(0.6)	3	(1.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
喘息	1	(0.6)	1	(0.6)	0	
カタル	0		0		1	(0.6)
慢性閉塞性肺疾患	0		1	(0.6)	0	
咳嗽	2	(1.2)	4	(2.4)	3	(1.8)
呼吸困難	3	(1.8)	2	(1.2)	0	
労作性呼吸困難	1	(0.6)	1	(0.6)	0	
肺気腫	0		1	(0.6)	0	
鼻出血	1	(0.6)	0		0	
鼻閉	0		1	(0.6)	0	
口腔咽頭痛	1	(0.6)	2	(1.2)	2	(1.2)
副鼻腔分泌過多	0		0		2	(1.2)
胸水	0		0		1	(0.6)
肺臓炎	0		0		1	(0.6)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=169)		ABT-494 15 MG QD (N=164)		ABT-494 30 MG QD (N=165)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
湿性咳嗽	1	(0.6)	1	(0.6)	0	
肺塞栓症	0		1	(0.6)	1	(0.6)
肺線維症	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)
肺腫瘤	0		1	(0.6)	0	
鼻漏	1	(0.6)	0		0	
副鼻腔うっ血	0		0		1	(0.6)
扁桃障害	0		1	(0.6)	0	
喘鳴	0		1	(0.6)	0	
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	9	(5.3)	11	(6.7)	13	(7.9)
皮膚および皮下組織障害						
脱毛症	2	(1.2)	0		0	
水疱	1	(0.6)	0		0	
湿疹	0		0		1	(0.6)
貨幣状湿疹	0		0		1	(0.6)
紅斑	1	(0.6)	0		0	
多汗症	0		1	(0.6)	1	(0.6)
爪乾癬	1	(0.6)	0		0	
寝汗	0		1	(0.6)	1	(0.6)
点状出血	0		1	(0.6)	1	(0.6)
そう痒症	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)
乾癬	0		0		1	(0.6)
発疹	2	(1.2)	0		0	
斑状丘疹状皮疹	1	(0.6)	0		0	
酒さ	0		0		1	(0.6)
痂皮	1	(0.6)	0		0	
皮膚萎縮	1	(0.6)	0		0	
皮膚剥脱	1	(0.6)	0		0	
皮膚硬結	0		1	(0.6)	0	
皮膚病変	0		1	(0.6)	0	
中毒性皮疹	1	(0.6)	0		0	
蕁麻疹様血管炎	1	(0.6)	0		0	
尋常性白斑	1	(0.6)	0		0	
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	13	(7.7)	6	(3.7)	8	(4.8)
血管障害						
ほてり	0		2	(1.2)	1	(0.6)
高血圧	4	(2.4)	3	(1.8)	3	(1.8)
低血圧	0		1	(0.6)	0	
起立性低血圧	0		0		1	(0.6)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=169)		ABT-494 15 MG QD (N=164)		ABT-494 30 MG QD (N=165)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
レイノー現象	1	(0.6)	0		0	
静脈瘤	1	(0.6)	0		0	
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	6	(3.6)	6	(3.7)	5	(3.0)

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

Program Source Code: /deshmax/SDA/ABT-494/RA/CSR/M13-542/I/14_3/PCMS_RUN/m13542ae.sas

相互参照：M13-542 試験 CSR W24 Table 14.3__1.2.1.1

表 2. 投与 24 週時までの有害事象の 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	PLACEBO (N=169) (PYS=36)		ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=88.6)		ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=85.8)		ABT-494 TOTAL (N=476) (PYS=174.4)	
	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)
ANY ADVERSE EVENT	239	(663.9)	469	(529.3)	611	(712.1)	1080	(619.3)
血液およびリンパ系障害								
貧血	0		2	(2.3)	3	(3.5)	5	(2.9)
内出血発生の増加傾向	1	(2.8)	1	(1.1)	1	(1.2)	2	(1.1)
白血球減少症	1	(2.8)	1	(1.1)	4	(4.7)	5	(2.9)
リンパ節症	1	(2.8)	0		0		0	
リンパ球減少症	3	(8.3)	3	(3.4)	2	(2.3)	5	(2.9)
好中球減少症	0		5	(5.6)	6	(7.0)	11	(6.3)
血小板減少症	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
----------	---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	6	(16.7)	13	(14.7)	16	(18.6)	29	(16.6)
心臓障害								
急性心筋梗塞	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
狭心症	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
心房細動	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
心停止	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=169) (PYS=36)		ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=88.6)		ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=85.8)		ABT-494 TOTAL (N=476) (PYS=174.4)	
	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)
心不全	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
うっ血性心不全	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
心拡大	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
慢性左室不全	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
冠動脈疾患	0		2	(2.3)	0		2	(1.1)
動悸	4	(11.1)	0		0		0	
心嚢液貯留	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
洞性頻脈	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
頻脈	0		0		2	(2.3)	2	(1.1)
心室性頻脈	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
---	---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	4	(11.1)	5	(5.6)	10	(11.7)	15	(8.6)
耳および迷路障害								
耳垢栓塞	1	(2.8)	0		0		0	
耳痛	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
耳鳴	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
回転性めまい	0		1	(1.1)	1	(1.2)	2	(1.1)
---	---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	1	(2.8)	2	(2.3)	2	(2.3)	4	(2.3)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=169) (PYS=36) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=88.6) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=85.8) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 TOTAL (N=476) (PYS=174.4) EVENTS	(E/100PY)
内分泌障害								
甲状腺腫瘤	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
---	---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
眼障害								
眼瞼炎	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
眼瞼痙攣	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
白内障	0		0		3	(3.5)	3	(1.7)
眼乾燥	1	(2.8)	1	(1.1)	1	(1.2)	2	(1.1)
緑内障	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
黄斑変性	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
網膜裂孔	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
潰瘍性角膜炎	0		0		2	(2.3)	2	(1.1)
ぶどう膜炎	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
霧視	1	(2.8)	2	(2.3)	0		2	(1.1)
視力低下	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
---	---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	2	(5.6)	6	(6.8)	10	(11.7)	16	(9.2)
胃腸障害								

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=169) (PYS=36)		ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=88.6)		ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=85.8)		ABT-494 TOTAL (N=476) (PYS=174.4)	
	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)
腹部不快感	2	(5.6)	1	(1.1)	0		1	(0.6)
腹部膨満	1	(2.8)	0		0		0	
腹痛	2	(5.6)	2	(2.3)	2	(2.3)	4	(2.3)
上腹部痛	3	(8.3)	1	(1.1)	4	(4.7)	5	(2.9)
腹部圧痛	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
アフタ性潰瘍	1	(2.8)	0		0		0	
口唇炎	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
便秘	0		8	(9.0)	3	(3.5)	11	(6.3)
齲歯	1	(2.8)	1	(1.1)	1	(1.2)	2	(1.1)
下痢	6	(16.7)	7	(7.9)	10	(11.7)	17	(9.7)
口内乾燥	0		1	(1.1)	1	(1.2)	2	(1.1)
消化不良	3	(8.3)	2	(2.3)	2	(2.3)	4	(2.3)
嚥下障害	1	(2.8)	0		0		0	
小腸炎	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
胃炎	1	(2.8)	1	(1.1)	3	(3.5)	4	(2.3)
胃食道逆流性疾患	2	(5.6)	1	(1.1)	5	(5.8)	6	(3.4)
歯肉腫脹	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
舌痛	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
吐血	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
痔核	1	(2.8)	1	(1.1)	0		1	(0.6)
過敏性腸症候群	0		0		2	(2.3)	2	(1.1)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=169) (PYS=36)		ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=88.6)		ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=85.8)		ABT-494 TOTAL (N=476) (PYS=174.4)	
	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)
大腸穿孔	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
大腸ポリープ	1	(2.8)	1	(1.1)	0		1	(0.6)
弛緩歯	0		0		2	(2.3)	2	(1.1)
口腔内潰瘍形成	0		2	(2.3)	1	(1.2)	3	(1.7)
悪心	4	(11.1)	7	(7.9)	12	(14.0)	19	(10.9)
嚥下痛	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
口腔障害	1	(2.8)	0		0		0	
口腔内痛	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
膵臓障害	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
膵炎	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
耳下腺腫大	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
直腸裂	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
口内炎	0		2	(2.3)	3	(3.5)	5	(2.9)
舌潰瘍	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
歯の障害	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
歯痛	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
嘔吐	1	(2.8)	7	(7.9)	8	(9.3)	15	(8.6)
----------	---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	31	(86.1)	51	(57.6)	69	(80.4)	120	(68.8)

一般・全身障害および投与部位の状態

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=169) (PYS=36)		ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=88.6)		ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=85.8)		ABT-494 TOTAL (N=476) (PYS=174.4)	
	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)
医薬品副作用	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
無力症	0		0		2	(2.3)	2	(1.1)
胸痛	0		2	(2.3)	2	(2.3)	4	(2.3)
悪寒	1	(2.8)	1	(1.1)	2	(2.3)	3	(1.7)
泣き	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
疲労	4	(11.1)	2	(2.3)	11	(12.8)	13	(7.5)
異常感	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
びくびく感	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
インフルエンザ様疾患	2	(5.6)	1	(1.1)	4	(4.7)	5	(2.9)
粘膜の炎症	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
非心臓性胸痛	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
末梢性浮腫	1	(2.8)	0		3	(3.5)	3	(1.7)
疼痛	1	(2.8)	1	(1.1)	2	(2.3)	3	(1.7)
末梢腫脹	0		2	(2.3)	0		2	(1.1)
発熱	0		6	(6.8)	5	(5.8)	11	(6.3)
不活発	1	(2.8)	0		0		0	
全身性炎症反応症候群	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
口渇	1	(2.8)	0		0		0	
---	---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	11	(30.6)	17	(19.2)	36	(42.0)	53	(30.4)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=169) (PYS=36) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=88.6) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=85.8) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 TOTAL (N=476) (PYS=174.4) EVENTS	(E/100PY)
肝胆道系障害								
胆嚢炎	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
胆石症	0		2	(2.3)	0		2	(1.1)
肝機能異常	0		0		2	(2.3)	2	(1.1)
脂肪肝	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
肝毒性	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
----------	---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	0		4	(4.5)	3	(3.5)	7	(4.0)
免疫系障害								
薬物過敏症	1	(2.8)	0		1	(1.2)	1	(0.6)
食物アレルギー	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
過敏症	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
季節性アレルギー	1	(2.8)	2	(2.3)	0		2	(1.1)
----------	---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	2	(5.6)	2	(2.3)	3	(3.5)	5	(2.9)
感染症および寄生虫症								
四肢膿瘍	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
急性副鼻腔炎	1	(2.8)	2	(2.3)	1	(1.2)	3	(1.7)
体部白癬	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=169) (PYS=36)		ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=88.6)		ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=85.8)		ABT-494 TOTAL (N=476) (PYS=174.4)	
	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)
乳房蜂巣炎	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
気管支炎	4	(11.1)	12	(13.5)	14	(16.3)	26	(14.9)
カンジダ感染	0		1	(1.1)	2	(2.3)	3	(1.7)
蜂巣炎	1	(2.8)	1	(1.1)	2	(2.3)	3	(1.7)
結膜炎	0		1	(1.1)	1	(1.2)	2	(1.1)
細菌性結膜炎	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
膀胱炎	1	(2.8)	2	(2.3)	3	(3.5)	5	(2.9)
憩室炎	0		2	(2.3)	0		2	(1.1)
耳感染	0		5	(5.6)	2	(2.3)	7	(4.0)
大腸菌感染	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
外耳蜂巣炎	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
眼感染	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
真菌感染	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
胃腸炎	1	(2.8)	4	(4.5)	5	(5.8)	9	(5.2)
ウイルス性胃腸炎	2	(5.6)	2	(2.3)	3	(3.5)	5	(2.9)
陰部ヘルペス	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
陰部単純ヘルペス	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
ヘリコバクター感染	1	(2.8)	0		2	(2.3)	2	(1.1)
ヘルペス性皮膚炎	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
単純ヘルペス	0		1	(1.1)	1	(1.2)	2	(1.1)
帯状疱疹	1	(2.8)	3	(3.4)	6	(7.0)	9	(5.2)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=169) (PYS=36)		ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=88.6)		ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=85.8)		ABT-494 TOTAL (N=476) (PYS=174.4)	
	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)
麦粒腫	0		0		2	(2.3)	2	(1.1)
インフルエンザ	1	(2.8)	2	(2.3)	6	(7.0)	8	(4.6)
喉頭炎	1	(2.8)	0		1	(1.2)	1	(0.6)
限局性感染	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
下気道感染	1	(2.8)	0		1	(1.2)	1	(0.6)
乳腺炎	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
粘膜皮膚カンジダ症	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
鼻ヘルペス	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
鼻咽頭炎	11	(30.6)	17	(19.2)	20	(23.3)	37	(21.2)
眼帯状疱疹	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
口腔カンジダ症	0		1	(1.1)	2	(2.3)	3	(1.7)
口腔ヘルペス	0		2	(2.3)	5	(5.8)	7	(4.0)
口腔感染	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
外耳炎	1	(2.8)	0		1	(1.2)	1	(0.6)
咽頭炎	1	(2.8)	0		7	(8.2)	7	(4.0)
レンサ球菌性咽頭炎	1	(2.8)	0		3	(3.5)	3	(1.7)
咽頭扁桃炎	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
毛巣嚢胞	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
肺炎	0		1	(1.1)	6	(7.0)	7	(4.0)
ヘルペス性直腸炎	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
腎盂腎炎	1	(2.8)	0		0		0	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=169) (PYS=36)		ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=88.6)		ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=85.8)		ABT-494 TOTAL (N=476) (PYS=174.4)	
	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)
膿皮症	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
気道感染	1	(2.8)	2	(2.3)	2	(2.3)	4	(2.3)
ウイルス性気道感染	0		1	(1.1)	1	(1.2)	2	(1.1)
鼻炎	1	(2.8)	0		2	(2.3)	2	(1.1)
ライノウイルス感染	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
敗血症	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
副鼻腔炎	2	(5.6)	7	(7.9)	3	(3.5)	10	(5.7)
白癬感染	1	(2.8)	0		0		0	
足部白癬	1	(2.8)	1	(1.1)	0		1	(0.6)
癜風	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
扁桃炎	0		0		2	(2.3)	2	(1.1)
歯膿瘍	0		0		2	(2.3)	2	(1.1)
歯感染	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
気管炎	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
気管気管支炎	1	(2.8)	1	(1.1)	0		1	(0.6)
上気道感染	13	(36.1)	37	(41.8)	30	(35.0)	67	(38.4)
尿路感染	11	(30.6)	28	(31.6)	22	(25.6)	50	(28.7)
ウイルス感染	0		4	(4.5)	1	(1.2)	5	(2.9)
ウイルス性咽頭炎	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
ウイルス性上気道感染	1	(2.8)	1	(1.1)	0		1	(0.6)
外陰部膿瘍	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=169) (PYS=36) EVENTS	 (E/100PY)	ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=88.6) EVENTS	 (E/100PY)	ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=85.8) EVENTS	 (E/100PY)	ABT-494 TOTAL (N=476) (PYS=174.4) EVENTS	 (E/100PY)
外陰部腟カンジダ症	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
外陰腟真菌感染	1	(2.8)	3	(3.4)	1	(1.2)	4	(2.3)
----------	---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	63	(175.0)	155	(174.9)	180	(209.8)	335	(192.1)
傷害、中毒および処置合併症								
動物咬傷	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
動物による引っかき傷	1	(2.8)	1	(1.1)	0		1	(0.6)
足関節部骨折	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
節足動物咬傷	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
節足動物刺傷	1	(2.8)	1	(1.1)	0		1	(0.6)
挫傷	2	(5.6)	3	(3.4)	6	(7.0)	9	(5.2)
角膜擦過傷	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
顔面骨骨折	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
転倒	3	(8.3)	3	(3.4)	6	(7.0)	9	(5.2)
前腕骨折	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
仙骨骨折	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
股関節部骨折	0		1	(1.1)	1	(1.2)	2	(1.1)
上腕骨骨折	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
関節脱臼	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
裂傷	0		2	(2.3)	1	(1.2)	3	(1.7)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=169) (PYS=36)		ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=88.6)		ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=85.8)		ABT-494 TOTAL (N=476) (PYS=174.4)	
	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)
靱帯捻挫	0		2	(2.3)	2	(2.3)	4	(2.3)
四肢損傷	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
筋断裂	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
肉離れ	1	(2.8)	0		0		0	
骨盤骨折	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
外傷後疼痛	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
処置によるめまい	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
肋骨骨折	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
皮膚擦過傷	0		4	(4.5)	1	(1.2)	5	(2.9)
滑膜断裂	1	(2.8)	0		0		0	
腱断裂	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
熱傷	0		1	(1.1)	1	(1.2)	2	(1.1)
歯牙破折	0		0		2	(2.3)	2	(1.1)
外傷性骨折	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
上肢骨折	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
---	---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	9	(25.0)	23	(26.0)	33	(38.5)	56	(32.1)
臨床検査								
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		3	(3.4)	6	(7.0)	9	(5.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0		1	(1.1)	6	(7.0)	7	(4.0)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=169) (PYS=36)		ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=88.6)		ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=85.8)		ABT-494 TOTAL (N=476) (PYS=174.4)	
	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)
血中アルカリホスファターゼ増加	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
血中コレステロール増加	0		2	(2.3)	1	(1.2)	3	(1.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0		5	(5.6)	11	(12.8)	16	(9.2)
血中クレアチニン増加	0		0		2	(2.3)	2	(1.1)
血中ブドウ糖増加	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
血中リン減少	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
血中カリウム減少	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
血中カリウム増加	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
収縮期血圧上昇	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
血中トリグリセリド増加	1	(2.8)	0		0		0	
検査結果偽陽性	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
ヘモグロビン減少	0		2	(2.3)	4	(4.7)	6	(3.4)
肝酵素上昇	0		1	(1.1)	2	(2.3)	3	(1.7)
肝機能検査異常	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
肝機能検査値上昇	0		1	(1.1)	1	(1.2)	2	(1.1)
低比重リポ蛋白増加	0		1	(1.1)	1	(1.2)	2	(1.1)
リンパ球数減少	0		1	(1.1)	2	(2.3)	3	(1.7)
好中球数減少	0		2	(2.3)	4	(4.7)	6	(3.4)
好中球数増加	1	(2.8)	0		1	(1.2)	1	(0.6)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=169) (PYS=36)		ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=88.6)		ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=85.8)		ABT-494 TOTAL (N=476) (PYS=174.4)	
	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)
赤血球数減少	0		0		2	(2.3)	2	(1.1)
血沈亢進	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
ブドウ球菌検査陽性	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
トランスアミナーゼ上昇	1	(2.8)	0		0		0	
尿検査異常	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
ビタミンD減少	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
体重減少	0		1	(1.1)	1	(1.2)	2	(1.1)
体重増加	1	(2.8)	1	(1.1)	1	(1.2)	2	(1.1)
白血球数減少	0		2	(2.3)	0		2	(1.1)
尿中白血球陽性	0		0		2	(2.3)	2	(1.1)
----------	---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	4	(11.1)	30	(33.9)	54	(62.9)	84	(48.2)
代謝および栄養障害								
痛風	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
高コレステロール血症	0		1	(1.1)	4	(4.7)	5	(2.9)
高血糖	1	(2.8)	1	(1.1)	0		1	(0.6)
高カリウム血症	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
高脂血症	1	(2.8)	4	(4.5)	1	(1.2)	5	(2.9)
高トリグリセリド血症	0		4	(4.5)	1	(1.2)	5	(2.9)
高尿酸血症	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=169) (PYS=36)		ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=88.6)		ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=85.8)		ABT-494 TOTAL (N=476) (PYS=174.4)	
	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)
低血糖	0		0		2	(2.3)	2	(1.1)
低カリウム血症	0		3	(3.4)	0		3	(1.7)
低ナトリウム血症	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
食欲亢進	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
2型糖尿病	1	(2.8)	0		0		0	
ビタミンD欠乏	0		2	(2.3)	0		2	(1.1)
----------	---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	3	(8.3)	17	(19.2)	11	(12.8)	28	(16.1)
筋骨格系および結合組織障害								
関節痛	5	(13.9)	5	(5.6)	9	(10.5)	14	(8.0)
関節炎	0		2	(2.3)	0		2	(1.1)
背部痛	4	(11.1)	4	(4.5)	4	(4.7)	8	(4.6)
滑液包炎	2	(5.6)	0		3	(3.5)	3	(1.7)
肋軟骨炎	1	(2.8)	0		0		0	
足変形	2	(5.6)	0		0		0	
椎間板変性症	1	(2.8)	0		0		0	
椎間板障害	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
関節腫脹	1	(2.8)	0		0		0	
筋肉疲労	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
筋痙縮	0		0		3	(3.5)	3	(1.7)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=169) (PYS=36)		ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=88.6)		ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=85.8)		ABT-494 TOTAL (N=476) (PYS=174.4)	
	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)
筋力低下	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
筋骨格痛	1	(2.8)	1	(1.1)	0		1	(0.6)
筋骨格硬直	2	(5.6)	1	(1.1)	0		1	(0.6)
筋肉痛	0		2	(2.3)	4	(4.7)	6	(3.4)
筋膜疼痛症候群	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
頚部痛	1	(2.8)	1	(1.1)	2	(2.3)	3	(1.7)
変形性関節症	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
骨粗鬆症	0		0		2	(2.3)	2	(1.1)
四肢痛	1	(2.8)	4	(4.5)	1	(1.2)	5	(2.9)
顎痛	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
関節周囲炎	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
足底筋膜炎	0		2	(2.3)	1	(1.2)	3	(1.7)
関節リウマチ	10	(27.8)	9	(10.2)	9	(10.5)	18	(10.3)
リウマトイド結節	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
シェーグレン症候群	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
脊柱管狭窄症	0		1	(1.1)	1	(1.2)	2	(1.1)
変形性脊椎症	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
脊椎痛	0		2	(2.3)	0		2	(1.1)
滑膜炎	2	(5.6)	0		0		0	
腱不快感	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
腱炎	0		1	(1.1)	2	(2.3)	3	(1.7)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=169) (PYS=36) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=88.6) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=85.8) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 TOTAL (N=476) (PYS=174.4) EVENTS	(E/100PY)
腱鞘炎	1	(2.8)	0		1	(1.2)	1	(0.6)
狭窄性腱鞘炎	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
弾発指	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
---	---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	34	(94.4)	39	(44.0)	51	(59.4)	90	(51.6)
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	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
副腎の良性新生物	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
膀胱癌	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
肝新生物	1	(2.8)	0		0		0	
表皮内悪性黒色腫	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
下垂体の良性腫瘍	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
前立腺癌	0		0		2	(2.3)	2	(1.1)
皮膚乳頭腫	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
---	---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	1	(2.8)	3	(3.4)	5	(5.8)	8	(4.6)
神経系障害								
大脳基底核梗塞	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
手根管症候群	1	(2.8)	0		0		0	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=169) (PYS=36)		ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=88.6)		ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=85.8)		ABT-494 TOTAL (N=476) (PYS=174.4)	
	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)
脳血管発作	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
頚髄症	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
頚腕症候群	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
注意力障害	1	(2.8)	0		0		0	
浮動性めまい	6	(16.7)	3	(3.4)	2	(2.3)	5	(2.9)
顔面麻痺	0		2	(2.3)	0		2	(1.1)
頭痛	8	(22.2)	8	(9.0)	10	(11.7)	18	(10.3)
感覚鈍麻	1	(2.8)	1	(1.1)	1	(1.2)	2	(1.1)
腰髄神経根障害	0		1	(1.1)	1	(1.2)	2	(1.1)
記憶障害	1	(2.8)	0		0		0	
片頭痛	1	(2.8)	0		1	(1.2)	1	(0.6)
神経痛	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
末梢性ニューロパチー	1	(2.8)	0		0		0	
後頭神経痛	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
錯感覚	1	(2.8)	2	(2.3)	2	(2.3)	4	(2.3)
多発ニューロパチー	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
失神寸前の状態	0		0		3	(3.5)	3	(1.7)
精神運動機能障害	1	(2.8)	0		0		0	
神経根障害	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
坐骨神経痛	0		3	(3.4)	3	(3.5)	6	(3.4)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0		1	(1.1)	1	(1.2)	2	(1.1)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=169) (PYS=36) EVENTS	 (E/100PY)	ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=88.6) EVENTS	 (E/100PY)	ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=85.8) EVENTS	 (E/100PY)	ABT-494 TOTAL (N=476) (PYS=174.4) EVENTS	 (E/100PY)
傾眠	2	(5.6)	0		0		0	
失神	0		1	(1.1)	1	(1.2)	2	(1.1)
振戦	1	(2.8)	1	(1.1)	0		1	(0.6)
---	---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	25	(69.4)	27	(30.5)	29	(33.8)	56	(32.1)
製品の問題								
医療機器不具合	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
---	---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
精神障害								
急性精神病	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
不安	2	(5.6)	4	(4.5)	2	(2.3)	6	(3.4)
不安障害	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
注意欠陥多動性障害	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
うつ病	0		1	(1.1)	4	(4.7)	5	(2.9)
不眠症	2	(5.6)	3	(3.4)	2	(2.3)	5	(2.9)
易刺激性	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
睡眠障害	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
離脱症候群	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=169) (PYS=36) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=88.6) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=85.8) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 TOTAL (N=476) (PYS=174.4) EVENTS	(E/100PY)
---	---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	4	(11.1)	10	(11.3)	12	(14.0)	22	(12.6)
腎および尿路障害								
急性腎障害	0		1	(1.1)	2	(2.3)	3	(1.7)
膀胱痙縮	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
排尿困難	0		0		3	(3.5)	3	(1.7)
血尿	0		0		3	(3.5)	3	(1.7)
白血球尿	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
腎結石症	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
夜間頻尿	1	(2.8)	0		0		0	
頻尿	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
蛋白尿	0		2	(2.3)	1	(1.2)	3	(1.7)
腎臓痛	1	(2.8)	0		0		0	
---	---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	2	(5.6)	3	(3.4)	13	(15.2)	16	(9.2)
生殖系および乳房障害								
良性前立腺肥大症	0		0		3	(3.5)	3	(1.7)
閉経期症状	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
月経障害	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=169) (PYS=36)		ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=88.6)		ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=85.8)		ABT-494 TOTAL (N=476) (PYS=174.4)	
	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)
骨盤痛	1	(2.8)	0		0		0	
腟出血	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
---	---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	1	(2.8)	1	(1.1)	5	(5.8)	6	(3.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
喘息	1	(2.8)	1	(1.1)	0		1	(0.6)
カタル	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
慢性閉塞性肺疾患	0		4	(4.5)	1	(1.2)	5	(2.9)
咳嗽	2	(5.6)	8	(9.0)	10	(11.7)	18	(10.3)
発声障害	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
呼吸困難	3	(8.3)	4	(4.5)	2	(2.3)	6	(3.4)
労作性呼吸困難	1	(2.8)	1	(1.1)	1	(1.2)	2	(1.1)
肺気腫	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
鼻出血	1	(2.8)	0		1	(1.2)	1	(0.6)
喀血	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
鼻閉	0		1	(1.1)	1	(1.2)	2	(1.1)
口腔咽頭痛	2	(5.6)	4	(4.5)	5	(5.8)	9	(5.2)
副鼻腔分泌過多	0		0		2	(2.3)	2	(1.1)
胸水	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
胸膜炎	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=169) (PYS=36) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=88.6) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=85.8) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 TOTAL (N=476) (PYS=174.4) EVENTS	(E/100PY)
肺臓炎	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
湿性咳嗽	2	(5.6)	1	(1.1)	0		1	(0.6)
肺塞栓症	0		4	(4.5)	2	(2.3)	6	(3.4)
肺線維症	1	(2.8)	1	(1.1)	1	(1.2)	2	(1.1)
肺腫瘤	0		1	(1.1)	1	(1.2)	2	(1.1)
呼吸障害	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
呼吸不全	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
アレルギー性鼻炎	0		2	(2.3)	0		2	(1.1)
鼻漏	1	(2.8)	0		1	(1.2)	1	(0.6)
副鼻腔うっ血	0		2	(2.3)	1	(1.2)	3	(1.7)
扁桃障害	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
喘鳴	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
----------	---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	14	(38.9)	40	(45.1)	34	(39.6)	74	(42.4)
皮膚および皮下組織障害								
ざ瘡	0		1	(1.1)	1	(1.2)	2	(1.1)
脱毛症	2	(5.6)	2	(2.3)	0		2	(1.1)
水疱	1	(2.8)	0		1	(1.2)	1	(0.6)
皮膚炎	0		0		2	(2.3)	2	(1.1)
接触皮膚炎	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=169) (PYS=36)		ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=88.6)		ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=85.8)		ABT-494 TOTAL (N=476) (PYS=174.4)	
	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)
皮膚乾燥	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
湿疹	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
貨幣状湿疹	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
紅斑	1	(2.8)	0		0		0	
多汗症	0		1	(1.1)	3	(3.5)	4	(2.3)
爪乾癬	2	(5.6)	0		0		0	
寝汗	0		1	(1.1)	1	(1.2)	2	(1.1)
点状出血	0		1	(1.1)	1	(1.2)	2	(1.1)
光線過敏性反応	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
そう痒症	1	(2.8)	1	(1.1)	2	(2.3)	3	(1.7)
乾癬	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
発疹	2	(5.6)	1	(1.1)	2	(2.3)	3	(1.7)
斑状丘疹状皮疹	1	(2.8)	0		0		0	
鼻瘤	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
酒さ	0		0		2	(2.3)	2	(1.1)
痂皮	1	(2.8)	0		0		0	
皮膚萎縮	1	(2.8)	0		0		0	
皮膚剥脱	1	(2.8)	0		0		0	
皮膚硬結	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
皮膚病変	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
皮膚潰瘍	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=169) (PYS=36) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=88.6) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=85.8) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 TOTAL (N=476) (PYS=174.4) EVENTS	(E/100PY)
中毒性皮疹	1	(2.8)	0		0		0	
蕁麻疹様血管炎	1	(2.8)	0		0		0	
尋常性白斑	1	(2.8)	0		1	(1.2)	1	(0.6)
---	---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	16	(44.4)	10	(11.3)	24	(28.0)	34	(19.5)
血管障害								
深部静脈血栓症	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
血腫	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
ほてり	0		2	(2.3)	1	(1.2)	3	(1.7)
高血圧	4	(11.1)	6	(6.8)	5	(5.8)	11	(6.3)
低血圧	0		2	(2.3)	0		2	(1.1)
起立性低血圧	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
末梢静脈疾患	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
レイノー現象	1	(2.8)	0		0		0	
静脈瘤	1	(2.8)	0		0		0	
---	---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	6	(16.7)	11	(12.4)	9	(10.5)	20	(11.5)

	PLACEBO (N=169) (PYS=36)		ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=88.6)		ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=85.8)		ABT-494 TOTAL (N=476) (PYS=174.4)	
SYSTEM ORGAN CLASS **MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM**	**EVENTS**	**(E/100PY)**	**EVENTS**	**(E/100PY)**	**EVENTS**	**(E/100PY)**	**EVENTS**	**(E/100PY)**

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 PRIOR TO THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG IN PERIOD 2 OR UP TO 30 DAYS AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG IF SUBJECT DISCONTINUED STUDY DRUG PREMATURELY FROM PERIOD 1 OF THE STUDY. E/100PY = EVENTS PER 100 PATIENT-YEARS.

Program Source Code: /deshmax/SDA/ABT-494/RA/CSR/M13-542/I/14_3/PCMS_RUN/m13542aepy_wk24.sas

相互参照：M13-542 試験 CSR W24 Table 14.3__1.2.1.2

表 3. 投与 12 週時までの治験薬との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=169)		ABT-494 15 MG QD (N=164)		ABT-494 30 MG QD (N=165)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ANY ADVERSE EVENT	40	(23.7)	45	(27.4)	53	(32.1)
血液およびリンパ系障害						
内出血発生の増加傾向	0		1	(0.6)	1	(0.6)
白血球減少症	1	(0.6)	0		2	(1.2)
リンパ球減少症	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)
好中球減少症	0		3	(1.8)	3	(1.8)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(0.6)	5	(3.0)	5	(3.0)
心臓障害						
心房細動	0		0		1	(0.6)
動悸	1	(0.6)	0		0	
心嚢液貯留	0		0		1	(0.6)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(0.6)	0		1	(0.6)
耳および迷路障害						
回転性めまい	0		1	(0.6)	0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		1	(0.6)	0	
眼障害						
眼瞼痙攣	0		1	(0.6)	0	
眼乾燥	1	(0.6)	0		0	
霧視	1	(0.6)	0		0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2	(1.2)	1	(0.6)	0	
胃腸障害						
腹部不快感	2	(1.2)	0		0	
腹部膨満	1	(0.6)	0		0	
腹痛	0		1	(0.6)	0	
上腹部痛	3	(1.8)	0		1	(0.6)
口唇炎	0		0		1	(0.6)
便秘	0		1	(0.6)	0	
下痢	1	(0.6)	3	(1.8)	2	(1.2)
口内乾燥	0		0		1	(0.6)
消化不良	1	(0.6)	2	(1.2)	1	(0.6)
嚥下障害	1	(0.6)	0		0	
小腸炎	0		0		1	(0.6)
胃食道逆流性疾患	2	(1.2)	0		1	(0.6)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=169)		ABT-494 15 MG QD (N=164)		ABT-494 30 MG QD (N=165)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
歯肉腫脹	0		0		1	(0.6)
舌痛	0		1	(0.6)	0	
口腔内潰瘍形成	0		1	(0.6)	0	
悪心	2	(1.2)	5	(3.0)	3	(1.8)
嘔吐	0		1	(0.6)	0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	10	(5.9)	13	(7.9)	11	(6.7)
一般・全身障害および投与部位の状態						
胸痛	0		1	(0.6)	0	
悪寒	1	(0.6)	1	(0.6)	0	
泣き	0		1	(0.6)	0	
疲労	1	(0.6)	0		4	(2.4)
異常感	0		1	(0.6)	0	
びくびく感	0		0		1	(0.6)
インフルエンザ様疾患	1	(0.6)	0		0	
非心臓性胸痛	0		0		1	(0.6)
疼痛	1	(0.6)	0		0	
発熱	0		1	(0.6)	1	(0.6)
不活発	1	(0.6)	0		0	
全身性炎症反応症候群	0		0		1	(0.6)
口渇	1	(0.6)	0		0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	5	(3.0)	3	(1.8)	6	(3.6)
肝胆道系障害						
肝機能異常	0		0		1	(0.6)
肝毒性	0		1	(0.6)	0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		1	(0.6)	1	(0.6)
感染症および寄生虫症						
乳房蜂巣炎	0		0		1	(0.6)
気管支炎	3	(1.8)	3	(1.8)	2	(1.2)
カンジダ感染	0		1	(0.6)	1	(0.6)
蜂巣炎	1	(0.6)	1	(0.6)	0	
細菌性結膜炎	0		1	(0.6)	0	
耳感染	0		1	(0.6)	0	
大腸菌感染	0		0		1	(0.6)
ウイルス性胃腸炎	0		1	(0.6)	0	
陰部単純ヘルペス	0		0		1	(0.6)
帯状疱疹	0		1	(0.6)	3	(1.8)
インフルエンザ	1	(0.6)	0		0	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=169)		ABT-494 15 MG QD (N=164)		ABT-494 30 MG QD (N=165)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
下気道感染	1	(0.6)	0		1	(0.6)
鼻咽頭炎	4	(2.4)	1	(0.6)	1	(0.6)
眼帯状疱疹	0		0		1	(0.6)
口腔カンジダ症	0		1	(0.6)	1	(0.6)
口腔ヘルペス	0		0		1	(0.6)
咽頭炎	0		0		1	(0.6)
レンサ球菌性咽頭炎	1	(0.6)	0		0	
肺炎	0		0		3	(1.8)
気道感染	0		0		1	(0.6)
副鼻腔炎	0		1	(0.6)	0	
足部白癬	1	(0.6)	0		0	
扁桃炎	0		0		1	(0.6)
上気道感染	3	(1.8)	6	(3.7)	5	(3.0)
尿路感染	4	(2.4)	5	(3.0)	4	(2.4)
ウイルス感染	0		1	(0.6)	0	
ウイルス性上気道感染	1	(0.6)	1	(0.6)	0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	18	(10.7)	23	(14.0)	25	(15.2)
傷害、中毒および処置合併症						
挫傷	1	(0.6)	1	(0.6)	0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(0.6)	1	(0.6)	0	
臨床検査						
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0		2	(1.2)	3	(1.8)
血中カリウム減少	0		1	(0.6)	0	
血中トリグリセリド増加	1	(0.6)	0		0	
肝酵素上昇	0		0		2	(1.2)
低比重リポ蛋白増加	0		1	(0.6)	0	
リンパ球数減少	0		1	(0.6)	1	(0.6)
好中球数減少	0		2	(1.2)	1	(0.6)
赤血球数減少	0		0		1	(0.6)
白血球数減少	0		2	(1.2)	0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(0.6)	5	(3.0)	8	(4.8)
代謝および栄養障害						
高コレステロール血症	0		0		1	(0.6)
高脂血症	1	(0.6)	1	(0.6)	0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)
筋骨格系および結合組織障害						

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=169)		ABT-494 15 MG QD (N=164)		ABT-494 30 MG QD (N=165)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
関節痛	1	(0.6)	0		0	
滑液包炎	1	(0.6)	0		0	
筋肉疲労	0		0		1	(0.6)
筋痙縮	0		0		1	(0.6)
筋骨格硬直	1	(0.6)	0		0	
筋肉痛	0		1	(0.6)	1	(0.6)
関節リウマチ	2	(1.2)	2	(1.2)	0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	4	(2.4)	3	(1.8)	3	(1.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
表皮内悪性黒色腫	0		1	(0.6)	0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		1	(0.6)	0	
神経系障害						
注意力障害	1	(0.6)	0		0	
浮動性めまい	3	(1.8)	1	(0.6)	0	
顔面麻痺	0		1	(0.6)	0	
頭痛	3	(1.8)	3	(1.8)	2	(1.2)
感覚鈍麻	1	(0.6)	0		0	
片頭痛	1	(0.6)	0		0	
錯感覚	1	(0.6)	0		0	
精神運動機能障害	1	(0.6)	0		0	
傾眠	1	(0.6)	0		0	
振戦	1	(0.6)	0		0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	9	(5.3)	4	(2.4)	2	(1.2)
精神障害						
不眠症	1	(0.6)	0		0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(0.6)	0		0	
腎および尿路障害						
排尿困難	0		0		1	(0.6)
血尿	0		0		1	(0.6)
腎結石症	0		0		1	(0.6)
夜間頻尿	1	(0.6)	0		0	
頻尿	0		0		1	(0.6)
腎臓痛	1	(0.6)	0		0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2	(1.2)	0		3	(1.8)
生殖系および乳房障害						

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=169)		ABT-494 15 MG QD (N=164)		ABT-494 30 MG QD (N=165)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
月経障害	0		0		1	(0.6)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		1	(0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(1.2)
呼吸困難	1	(0.6)	1	(0.6)	0	
鼻閉	0		1	(0.6)	0	
口腔咽頭痛	1	(0.6)	0		0	
胸水	0		0		1	(0.6)
肺臓炎	0		0		1	(0.6)
湿性咳嗽	0		1	(0.6)	0	
肺線維症	0		0		1	(0.6)
鼻漏	1	(0.6)	0		0	
扁桃障害	0		1	(0.6)	0	
喘鳴	0		1	(0.6)	0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	3	(1.8)	4	(2.4)	5	(3.0)
皮膚および皮下組織障害						
紅斑	1	(0.6)	0		0	
多汗症	0		1	(0.6)	0	
点状出血	0		0		1	(0.6)
発疹	1	(0.6)	0		0	
斑状丘疹状皮疹	1	(0.6)	0		0	
酒さ	0		0		1	(0.6)
中毒性皮疹	1	(0.6)	0		0	
蕁麻疹様血管炎	1	(0.6)	0		0	
尋常性白斑	1	(0.6)	0		0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	4	(2.4)	1	(0.6)	2	(1.2)
血管障害						
ほてり	0		1	(0.6)	0	
高血圧	1	(0.6)	1	(0.6)	0	
レイノー現象	1	(0.6)	0		0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2	(1.2)	2	(1.2)	0	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=169)		ABT-494 15 MG QD (N=164)		ABT-494 30 MG QD (N=165)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)

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 12 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 12 DOSING IN PERIOD 1 OF THE STUDY.

Program Source Code: /deshmax/SDA/ABT-494/RA/CSR/M13-542/I/14_3/PCMS_RUN/m13542aesi.sas

相互参照：M13-542 試験 CSR W24 Table 14.3__1.6.1

表 4. 投与 24 週時まで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）

	PLACEBO (N=169) (PYS=36)		ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=88.6)		ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=85.8)		ABT-494 TOTAL (N=476) (PYS=174.4)	
SYSTEM ORGAN CLASS **MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM**	**EVENTS**	**(E/100PY)**	**EVENTS**	**(E/100PY)**	**EVENTS**	**(E/100PY)**	**EVENTS**	**(E/100PY)**
ANY ADVERSE EVENT	81	(225.0)	161	(181.7)	193	(224.9)	354	(203.0)
血液およびリンパ系障害								
貧血	0		2	(2.3)	1	(1.2)	3	(1.7)
内出血発生の増加傾向	0		1	(1.1)	1	(1.2)	2	(1.1)
白血球減少症	1	(2.8)	1	(1.1)	3	(3.5)	4	(2.3)
リンパ球減少症	2	(5.6)	3	(3.4)	2	(2.3)	5	(2.9)
好中球減少症	0		5	(5.6)	6	(7.0)	11	(6.3)
血小板減少症	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
----------	---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	3	(8.3)	13	(14.7)	13	(15.2)	26	(14.9)
心臓障害								
心房細動	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
動悸	1	(2.8)	0		0		0	
心嚢液貯留	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
頻脈	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=169) (PYS=36)		ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=88.6)		ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=85.8)		ABT-494 TOTAL (N=476) (PYS=174.4)	
	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)
---	---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	1	(2.8)	0		3	(3.5)	3	(1.7)
耳および迷路障害								
回転性めまい	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
---	---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
眼障害								
眼瞼痙攣	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
眼乾燥	1	(2.8)	0		0		0	
潰瘍性角膜炎	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
霧視	1	(2.8)	0		0		0	
---	---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	2	(5.6)	1	(1.1)	1	(1.2)	2	(1.1)
胃腸障害								
腹部不快感	2	(5.6)	0		0		0	
腹部膨満	1	(2.8)	0		0		0	
腹痛	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
上腹部痛	3	(8.3)	0		1	(1.2)	1	(0.6)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=169) (PYS=36)		ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=88.6)		ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=85.8)		ABT-494 TOTAL (N=476) (PYS=174.4)	
	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)
口唇炎	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
便秘	0		2	(2.3)	0		2	(1.1)
下痢	1	(2.8)	4	(4.5)	2	(2.3)	6	(3.4)
口内乾燥	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
消化不良	1	(2.8)	2	(2.3)	1	(1.2)	3	(1.7)
嚥下障害	1	(2.8)	0		0		0	
小腸炎	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
胃食道逆流性疾患	2	(5.6)	0		2	(2.3)	2	(1.1)
歯肉腫脹	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
舌痛	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
吐血	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
大腸穿孔	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
口腔内潰瘍形成	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
悪心	2	(5.6)	5	(5.6)	3	(3.5)	8	(4.6)
口内炎	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
嘔吐	0		2	(2.3)	0		2	(1.1)
----------	---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	13	(36.1)	19	(21.4)	15	(17.5)	34	(19.5)
一般・全身障害および投与部位の状態								
胸痛	0		1	(1.1)	1	(1.2)	2	(1.1)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=169) (PYS=36)		ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=88.6)		ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=85.8)		ABT-494 TOTAL (N=476) (PYS=174.4)	
	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)
悪寒	1	(2.8)	1	(1.1)	0		1	(0.6)
泣き	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
疲労	1	(2.8)	2	(2.3)	4	(4.7)	6	(3.4)
異常感	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
びくびく感	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
インフルエンザ様疾患	1	(2.8)	0		1	(1.2)	1	(0.6)
非心臓性胸痛	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
末梢性浮腫	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
疼痛	1	(2.8)	0		0		0	
発熱	0		2	(2.3)	2	(2.3)	4	(2.3)
不活発	1	(2.8)	0		0		0	
全身性炎症反応症候群	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
口渇	1	(2.8)	0		0		0	
---	---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	6	(16.7)	8	(9.0)	12	(14.0)	20	(11.5)
肝胆道系障害								
肝機能異常	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
肝毒性	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
---	---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	0		1	(1.1)	1	(1.2)	2	(1.1)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=169) (PYS=36)		ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=88.6)		ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=85.8)		ABT-494 TOTAL (N=476) (PYS=174.4)	
	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)
感染症および寄生虫症								
四肢膿瘍	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
急性副鼻腔炎	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
乳房蜂巣炎	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
気管支炎	3	(8.3)	6	(6.8)	6	(7.0)	12	(6.9)
カンジダ感染	0		1	(1.1)	1	(1.2)	2	(1.1)
蜂巣炎	1	(2.8)	1	(1.1)	1	(1.2)	2	(1.1)
細菌性結膜炎	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
膀胱炎	0		2	(2.3)	1	(1.2)	3	(1.7)
耳感染	0		3	(3.4)	0		3	(1.7)
大腸菌感染	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
胃腸炎	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
ウイルス性胃腸炎	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
陰部ヘルペス	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
陰部単純ヘルペス	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
ヘルペス性皮膚炎	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
帯状疱疹	0		2	(2.3)	6	(7.0)	8	(4.6)
インフルエンザ	1	(2.8)	1	(1.1)	3	(3.5)	4	(2.3)
喉頭炎	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
下気道感染	1	(2.8)	0		1	(1.2)	1	(0.6)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=169) (PYS=36)		ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=88.6)		ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=85.8)		ABT-494 TOTAL (N=476) (PYS=174.4)	
	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)
粘膜皮膚カンジダ症	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
鼻咽頭炎	4	(11.1)	3	(3.4)	6	(7.0)	9	(5.2)
眼帯状疱疹	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
口腔カンジダ症	0		1	(1.1)	1	(1.2)	2	(1.1)
口腔ヘルペス	0		1	(1.1)	1	(1.2)	2	(1.1)
咽頭炎	0		0		4	(4.7)	4	(2.3)
レンサ球菌性咽頭炎	1	(2.8)	0		0		0	
肺炎	0		0		4	(4.7)	4	(2.3)
ヘルペス性直腸炎	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
気道感染	0		2	(2.3)	1	(1.2)	3	(1.7)
ウイルス性気道感染	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
鼻炎	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
副鼻腔炎	0		2	(2.3)	2	(2.3)	4	(2.3)
足部白癬	1	(2.8)	0		0		0	
扁桃炎	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
歯膿瘍	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
上気道感染	3	(8.3)	19	(21.4)	12	(14.0)	31	(17.8)
尿路感染	4	(11.1)	10	(11.3)	9	(10.5)	19	(10.9)
ウイルス感染	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
ウイルス性上気道感染	1	(2.8)	1	(1.1)	0		1	(0.6)
外陰部膿瘍	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=169) (PYS=36) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=88.6) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=85.8) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 TOTAL (N=476) (PYS=174.4) EVENTS	(E/100PY)
外陰膣真菌感染	0		2	(2.3)	0		2	(1.1)
---	---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	20	(55.6)	64	(72.2)	72	(83.9)	136	(78.0)
傷害、中毒および処置合併症								
挫傷	1	(2.8)	1	(1.1)	1	(1.2)	2	(1.1)
---	---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	1	(2.8)	1	(1.1)	1	(1.2)	2	(1.1)
臨床検査								
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		1	(1.1)	3	(3.5)	4	(2.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0		1	(1.1)	3	(3.5)	4	(2.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
血中コレステロール増加	0		2	(2.3)	1	(1.2)	3	(1.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0		4	(4.5)	10	(11.7)	14	(8.0)
血中クレアチニン増加	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
血中ブドウ糖増加	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
血中カリウム減少	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
血中トリグリセリド増加	1	(2.8)	0		0		0	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
ヘモグロビン減少	0		2	(2.3)	2	(2.3)	4	(2.3)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=169) (PYS=36)		ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=88.6)		ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=85.8)		ABT-494 TOTAL (N=476) (PYS=174.4)	
	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)
肝酵素上昇	0		1	(1.1)	2	(2.3)	3	(1.7)
肝機能検査異常	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
肝機能検査値上昇	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
低比重リポ蛋白増加	0		1	(1.1)	1	(1.2)	2	(1.1)
リンパ球数減少	0		1	(1.1)	2	(2.3)	3	(1.7)
好中球数減少	0		2	(2.3)	4	(4.7)	6	(3.4)
赤血球数減少	0		0		2	(2.3)	2	(1.1)
ブドウ球菌検査陽性	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
白血球数減少	0		2	(2.3)	0		2	(1.1)
---	---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	1	(2.8)	20	(22.6)	35	(40.8)	55	(31.5)
代謝および栄養障害								
高コレステロール血症	0		0		3	(3.5)	3	(1.7)
高脂血症	1	(2.8)	2	(2.3)	0		2	(1.1)
高トリグリセリド血症	0		2	(2.3)	0		2	(1.1)
---	---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	1	(2.8)	4	(4.5)	3	(3.5)	7	(4.0)
筋骨格系および結合組織障害								
関節痛	1	(2.8)	0		0		0	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=169) (PYS=36) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=88.6) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=85.8) EVENTS	(E/100PY)	ABT-494 TOTAL (N=476) (PYS=174.4) EVENTS	(E/100PY)
滑液包炎	1	(2.8)	0		0		0	
筋肉疲労	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
筋痙縮	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
筋力低下	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
筋骨格硬直	1	(2.8)	0		0		0	
筋肉痛	0		1	(1.1)	1	(1.2)	2	(1.1)
関節リウマチ	2	(5.6)	4	(4.5)	0		4	(2.3)
---	---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	5	(13.9)	5	(5.6)	4	(4.7)	9	(5.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）								
膀胱癌	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
表皮内悪性黒色腫	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
---	---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	0		2	(2.3)	0		2	(1.1)
神経系障害								
注意力障害	1	(2.8)	0		0		0	
浮動性めまい	3	(8.3)	2	(2.3)	0		2	(1.1)
顔面麻痺	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
頭痛	3	(8.3)	4	(4.5)	3	(3.5)	7	(4.0)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=169) (PYS=36)		ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=88.6)		ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=85.8)		ABT-494 TOTAL (N=476) (PYS=174.4)	
	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)
感覚鈍麻	1	(2.8)	0		0		0	
片頭痛	1	(2.8)	0		1	(1.2)	1	(0.6)
錯感覚	1	(2.8)	0		1	(1.2)	1	(0.6)
精神運動機能障害	1	(2.8)	0		0		0	
傾眠	1	(2.8)	0		0		0	
振戦	1	(2.8)	0		0		0	
---	---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	13	(36.1)	7	(7.9)	5	(5.8)	12	(6.9)
精神障害								
不安障害	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
不眠症	1	(2.8)	0		0		0	
易刺激性	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
睡眠障害	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
---	---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	1	(2.8)	0		3	(3.5)	3	(1.7)
腎および尿路障害								
急性腎障害	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
排尿困難	0		0		2	(2.3)	2	(1.1)
血尿	0		0		2	(2.3)	2	(1.1)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=169) (PYS=36)		ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=88.6)		ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=85.8)		ABT-494 TOTAL (N=476) (PYS=174.4)	
	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)
腎結石症	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
夜間頻尿	1	(2.8)	0		0		0	
頻尿	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
蛋白尿	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
腎臓痛	1	(2.8)	0		0		0	
---	---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	2	(5.6)	1	(1.1)	7	(8.2)	8	(4.6)
生殖系および乳房障害								
月経障害	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
---	---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
咳嗽	1	(2.8)	2	(2.3)	5	(5.8)	7	(4.0)
呼吸困難	1	(2.8)	1	(1.1)	1	(1.2)	2	(1.1)
鼻閉	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
口腔咽頭痛	1	(2.8)	1	(1.1)	2	(2.3)	3	(1.7)
胸水	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
肺臓炎	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
湿性咳嗽	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=169) (PYS=36)		ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=88.6)		ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=85.8)		ABT-494 TOTAL (N=476) (PYS=174.4)	
	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)
肺塞栓症	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
肺線維症	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
呼吸障害	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
鼻漏	1	(2.8)	0		0		0	
扁桃障害	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
喘鳴	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
----------	---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	4	(11.1)	9	(10.2)	12	(14.0)	21	(12.0)
皮膚および皮下組織障害								
脱毛症	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
皮膚炎	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
皮膚乾燥	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
紅斑	1	(2.8)	0		0		0	
多汗症	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
点状出血	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
発疹	1	(2.8)	1	(1.1)	0		1	(0.6)
斑状丘疹状皮疹	1	(2.8)	0		0		0	
鼻瘤	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
酒さ	0		0		1	(1.2)	1	(0.6)
中毒性皮疹	1	(2.8)	0		0		0	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=169) (PYS=36)		ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=88.6)		ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=85.8)		ABT-494 TOTAL (N=476) (PYS=174.4)	
	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)	EVENTS	(E/100PY)
蕁麻疹様血管炎	1	(2.8)	0		0		0	
尋常性白斑	1	(2.8)	0		0		0	
---	---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	6	(16.7)	3	(3.4)	5	(5.8)	8	(4.6)
血管障害								
ほてり	0		1	(1.1)	0		1	(0.6)
高血圧	1	(2.8)	1	(1.1)	0		1	(0.6)
レイノー現象	1	(2.8)	0		0		0	
---	---		---		---		---	
TOTAL EVENTS	2	(5.6)	2	(2.3)	0		2	(1.1)

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 PRIOR TO THE FIRST DOSE OF STUDY DRUG IN PERIOD 2 OR UP TO 30 DAYS AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG IF SUBJECT DISCONTINUED STUDY DRUG PREMATURELY FROM PERIOD 1 OF THE STUDY. EVENT WITH UNKNOWN RELATIONSHIP TO STUDY DRUG IS BEING COUNTED AS HAVING A REASONABLE POSSIBILITY OF BEING STUDY DRUG-RELATED. E/100PY = EVENTS PER 100 PATIENT-YEARS.

Program Source Code: /deshmax/SDA/ABT-494/RA/CSR/M13-542/I/14_3/PCMS_RUN/m13542aepy_wk24.sas

相互参照：M13-542 試験 CSR W24 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	Death	Event of Interest
前腕骨折	X			

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

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: IRON DEFICIENCY ANEMIA	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
TUBERCULOSIS: LATENT TUBERCULOSIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
HYPERTHYROIDISM	20[redacted]
POST MENOPAUSAL	20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: TONSILLECTOMY	19[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)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 83	83
ABT-494 30 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 84	[redacted]20[redacted] / 174	91
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 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
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
LEVOTHYROXINE	37.5 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	25 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
MEFENAMIC ACID	500 MG	PRN	17	24
METAMIZOLE	NA OTHER	PRN	17	24

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	FRACTURE OF LEFT FOREARM
Preferred term	前腕骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 17
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	24
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	PATIENT FELT 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，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。閉経後であった。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～）を長期的に使用中であった。被験者は前腕骨折を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 17 日目，被験者は転倒して左前腕を骨折し，投与 21 日目に入院した。プレートとスクリューで骨折部位を接合し，治療薬として，metamizole 及びメフェナム酸が投与された。併用薬は，メトトレキサート及び prednisone であった。本事象のため治験薬の投与は中断された（中断

前の最終投与日は投与 23 日目）。投与 24 日目，治験薬の投与は再開された。投与 24 日目，被験者は退院し，前腕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，前腕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，長期的な prednisone 使用中の転倒を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

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

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

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CUBITAAL TUNNEL	
MALLEOLAR OEDEMA	[redacted]20[redacted]
MENIERE	

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)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 15 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 176	92
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 177	/	

Other Medications - Medications 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	2.5 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
ULTRACET	1 OTHER	TID	-39	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	CHOLECYSTOLITHIASIS
Preferred term	胆石症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 93
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	137
Duration of AE	45 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	GALL STONES
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，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。体容量指数（以下「BMI」）は 27.1（過体重と判断された），喫煙者（0.5 箱／日を 24 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（20[redacted] 年～）であった。被験者は胆石症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 93 日目，被験者は胆石症を発現した。主な症状として，増強する心窩部痛が認められた。被験者は 5 回の心窩部痛発現後に，救急治療室を受診した。腹部のコンピュータ断層撮影検査が行われ，胆石症と診断された。投与 134 日目，被験者は入院し，3 日後に胆嚢切除が実施された。治療薬として，pantoprazole 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 137 日目，胆石症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，胆石症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，胆石が胆嚢炎を引き起こすまでには時間がかかるため，治験薬との時間的な関連性は考えにくいことを挙げた。本被験者に胆石症が生じやすかった素因は，年齢，体重及び性別であった。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
股関節部骨折	X			

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

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

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

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,2 - 4)
CIGARETTES (BEFORE, P20Y 1 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 85	85
ABT-494 30 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 86	[redacted]20[redacted] / 176	91
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 177	/	

Other Medications - Medications 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

FLECAINIDE	150 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
CHONDROITIN SULFATE W/GLUCOSAMINE	1500/500 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	LEFT HIP FRACTURE
Preferred term	股関節部骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 168
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	FALL DUE TO BICYCLE 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，開始時にプラセボ群，投与 12 週時にウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。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 168 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は自転車事故で転倒し，左股関節を骨折した。同日，被験者は入院した。股関節部骨折の整復が行われた。鎮痛薬が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，メトトレキサート及び長期使用の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 170 日目，被験者は退院した。投与 192 日目，股関節部骨折は消失したと判断された。詳細情報は得られなかった。

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，転倒を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	X	X		X
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加				X
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加				X

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

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ANXIETY	[redacted]20[redacted]
MYCOSES UNDER THE BREASTS	20[redacted]
GENITOURINARY: OVARIAN CYST	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: HALLUS VALGUS METATARSUS 1 RIGHT FOOT	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: METATARSUS RESECTION 1-2-3-4-5 LEFT 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 PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 144	60

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
LEVOTHYROXINE	100 UG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LORAZEPAM	2.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ULTRACET	37.5/325 MG	QID	Y: 20[redacted]	170
OMEPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CELECOXIB	200 MG	BID	Y: 20[redacted]	170
FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	149
METHOTREXATE	10 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	149
EBASTINE	10 MG	TID	149	154

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	ALT (SGPT) INCREASE
Preferred term	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 141
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	169 (25 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Duration of AE	29 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: EVENT OF INTEREST*

Event Description	WORSENING AST INCREASE
Preferred term	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 151 (7 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
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	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #3: EVENT OF INTEREST*

Event Description	GAMMA-GLUTAMYLTRANSFERASE INCREASE
Preferred term	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 151 (7 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
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	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #4: EVENT OF INTEREST*

Event Description	ALT WORSENING INCREASE
Preferred term	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 170 (26 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
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	HEPATIC TRANSAMINASE WORSENING
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。非飲酒者であった。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。被験者はアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」）増加，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加を発現したが，既知のリスク因子はなかった。

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

スクリーニング時，被験者のアミノトランスフェラーゼは正常値であり，B 型肝炎及び C 型肝炎の免疫血清学的検査は陰性であった。投与 141 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は ALT 増加（1 回目）を発現した。投与 144 日目，ALT 増加のため治験薬の投与は中止された。ALT 増加に対する治療の記録はなかった。投与 149 日目，メトトレキサートを含む併用薬の投与が中断された。投与 169 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 25 日目），ALT 増加（1 回目）は消失したと判断された。投与 151 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 7 日目），被験者は AST 増加及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加を発現した。腹部超音波検査は正常であった。AST 増加及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加に対する治療の記録はなかった。最終診察時点で，AST 増加及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加は未消失と判断された。投与 170 日目（第 1 ピリオドの最終投与 26 日後），被験者は疲労を発現し，肝機能モニタリング及び消化器専門医の診察のため入院した（ALT 増加［2 回目］として報告された）。翌日，被験者は退院した。ALT 増加に対する治療の記録はなかった。投与 281 日目（第 1 ピリオドの最終投与 138 日後），リウマチ外来から最後の肝症状との関連が疑われる E 型肝炎を認めるとの続報があった。また，肝機能は完全に正常であり，AST が 28，ALT が 25，γ-グルタミルトランスフェラーゼが 27，アルカリホスファターゼが 107 であったことも報告された。最終診察時点で，ALT 増加（2 回目）は未消失であった（関連する臨床検査値は下表を参照のこと）。

治験責任医師は，ALT 増加（1 回目），AST 増加及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，ALT 増加（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，治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，ALT 増加が認められる前の治験薬の投与継続期間が 4 週間を超えること，治験薬の投与中止 4 週間後に ALT が更に増加したことから，治験薬との時間的な関連性は考えにくいことを挙げた。

Relevant Laboratory Values

Study Day (Post-Treatment day)	Description	ALT (ref range: 6-34 U/L)	AST (ref range: 9-34 U/L)	Total Bilirubin (ref. range: 0.2-1.2 mg/dL)	GGT
-11	Screening	15	21	0.4	
15	Week 2	17	24	0.2	
29	Week 4	20	24	0.4	
57	Week 8	23	27	0.5	
85	Week 12	25	25	0.2	
113	Week 16	29	30	0.3	
141	Week 20	129	76	0.4	
156 (12)	Period 1 Premature Discontinuation	187	112	0.9	
164 (20)	Retest	235	203	0.5	
170 (26)	--	859 (ref. range: <55 U/L)	555 (ref. range: 5-34 U/L)	--	689 (ref. range: 9-36 U/L)
171 (27)	--	702 (ref. range: 9-52 U/L)	505 (ref. range: 8-36 U/L)	--	664 (ref. range: 12-43 U/L)
177 (33)	Period 1 30 Day Follow Up	150	47	0.5	

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
筋力低下	X			
末梢性浮腫		X		

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

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: KNEES	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BAKER'S CYST LEFT KNEE	[redacted]20[redacted]
BORRELIOSIS	[redacted]20[redacted]
GALL BLADDER POLYPS	20[redacted]
GONARTHROSSIS BOTH SIDES	20[redacted]
HALLUX VALGUS LEFT SIDE	19[redacted]
HAMMER TOES	19[redacted]
HERPES ZOSTER OPHTALMICUS	[redacted]20[redacted]
HERPES ZOSTER THORACICUS	[redacted]20[redacted]
MENOPAUSE	20[redacted]
OSTEOPENIA	[redacted]20[redacted]
PANCREATIC CYST	20[redacted]
URTICARIA (ACCOCIATED WITH COLDNESS	[redacted]20[redacted]

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

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 141	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
METHOTREXATE	10 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	147
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
ETORICOXIB	90 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 19[redacted]	ONGOING
NEBIVOLOL	5 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
RAMIPRIL	5 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
ZUMESTON	1/10 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISOLONE	7,5 MG	OTHER	-142	ONGOING
COLECALCIFEROL	20000 OTHER	EVERY WEEK	-25	ONGOING
MAGNESIUM	1 OTHER	QD	134	184
BENZYLPENICILLIN	1 OTHER	TID	141	147

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

Event Description	EDEMA ON RIGHT HAND
Preferred term	末梢性浮腫
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 141
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	YES
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	MUSCLE WEAKNESS OF LOWER EXTREMITIES
Preferred term	筋力低下
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 148 (7 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
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	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，高血圧，関節リウマチ（19[redacted] 年～），両側変形性膝関節症，ボレリア症であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（19[redacted] 年～），ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は末梢性浮腫及び筋力低下を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

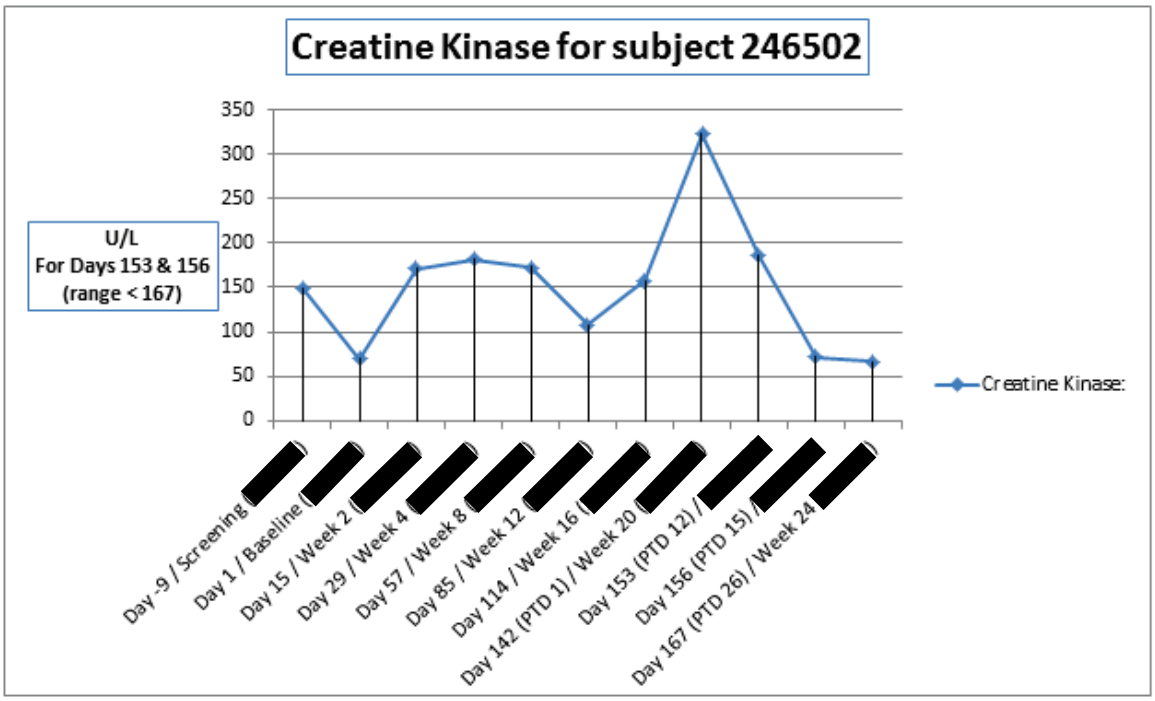
被験者は関連する事象を先行して複数発現した（下肢の筋痙縮，事故による両膝関節痛，穿孔を伴う左膝の膝蓋骨前滑液包炎，左膝疼痛，いずれも未消失）。投与 141 日目，被験者は右手の浮腫を発現した。関連する併用関節リウマチ治療薬は，メトトレキサート及びプレドニゾロンであった。末梢性浮腫のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 141 日目）。末梢性浮腫に対する治療の記録はなかった。最終診察時点で，末梢性浮腫は未消失と判断された。投与 148 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 7 日目），被験者は下肢の筋力低下を発現し，投与 153 日目に入院した。被験者はクレアチンキナーゼ増加及びそう痒症を併発した（クレアチンキナーゼの測定値及び経時的推移は下表及び下図を参照）。入院時のクレアチンキナーゼ値は基準範囲に近い値に復していた。筋電図で筋炎の所見と一致すると考えられる筋原性及び神経性変化が認められ，詳細を明らかにするために筋生検の実施が推奨されたが，被験者は筋生検の実施を拒否した。筋力低下に対する特定の治療介入は報告されなかった。投与 156 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 15 日目），被験者のクレアチンキナーゼ値は基準範囲内に復し，

健康状態の改善と判断され退院した。最終診察時点で，クレアチンキナーゼ増加及びそう痒症は消失，下肢の筋力低下は未消失と判断された。

表 1

Treatment Day/Visit Post-treatment day = PTD	Creatine Kinase: (ref range: 26 – 192 U/L) *(ref range: < 167 U/I)
Day –9/Screening	149
Day 1/Baseline	69
Day 15/Week 2	171
Day 29/Week 4	181
Day 57/Week 8	173
Day 85/Week 12	108
Day 114/Week 16	158
Day 142 (PTD 1)/Week 20	322
Day 153 (PTD 12)	*186
Day 156 (PTD 15)	*72
Day 167 (PTD 26)/Week 24	66

図 1



治験責任医師は，末梢性浮腫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，筋力低下は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，筋力低下は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。他の病因として，筋力低下発現時には治験薬の投与中止から約 1 週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く，本事象は，20[redacted] 年 [redacted] 月から継続している筋肉痛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	Death	Event of Interest
上腕骨骨折	X			

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

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BAND DISC OPERATION	20[redacted]
BAND DISC OPERATION	20[redacted]
GRANULOMA ANULARE	[redacted]20[redacted]
VARICESTRIPPING LEFT SIDE	[redacted]20[redacted]
VARICESTRIPPING RIGHT SIDE	[redacted]20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: TONSILLECTOMY	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: BAND DISC OPERATION	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	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 87	87
ABT-494 30 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 88	[redacted]20[redacted] / 171	84
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 172	/	

Other Medications - Medications 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
CHLORMADINONE W/ETHINYLESTRADIOL	0,03/2 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	10 MG	EVERY WEEK	-127	ONGOING
PREDNISOLONE	5 MG	QD	-114	ONGOING
IBUPROFEN	600 MG	BID	-28	171
PANTOPRAZOLE	40 MG	QD	-28	ONGOING
NADROPARIN	9500 OTHER	QD	115	122

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	TRAUMATIC HUMERUS FRACTURE LEFT SIDE
Preferred term	上腕骨骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 115
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	122
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	ACCIDENT
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，4[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，開始時にプラセボ群，投与 12 週時にウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。病歴は，関節リウマチ（19[redacted] 年～）であった。ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は上腕骨骨折を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 115 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は事故で左上腕骨を骨折し，入院した。同日に外科的整復及び骨接合が行われた。関連する併用薬は，プレドニゾロンであった。投与 117 日目，本事象のため治験薬の投与は中断され，投与 121 日目に再開された。鎮痛薬及び抗凝固薬が投与された。投与 122 日目，被験者は退院し，上腕骨骨折は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，上腕骨骨折は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，事故による外傷性骨折を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
帯状疱疹				X
外傷性骨折	X			

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

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHICKEN POX	19[redacted]
INSULT CEREBRAL	[redacted]20[redacted]
SUSPECTED EPILEPSY	[redacted]20[redacted]
VITAMINE D DEFICIENCY	20[redacted]
CARDIOVASCULAR: SUBCUTANEOUS IMPLANTATION OF HEARTRATE RECORDER	[redacted]20[redacted]

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

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 156	72
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 157	/	

Other Medications - Medications 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
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
COLECALCIFEROL	1000 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DICLOFENAC	75 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
PANTOPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISOLONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SIMVASTATIN	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	10 MG	QD	-73	ONGOING
BRIVUDINE	125 MG	QD	30	36
METAMIZOLE	1000 MG	QID	41	54
NADROPARIN	0.3 ML	QD	41	54

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER LOCAL
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 30
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	36
Duration of AE	7 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	TRAUMATIC HIP FRACTURE
Preferred term	外傷性骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 41
Age at AE Onset	4[redacted]

AE Stopped Rx Day	54
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	FROZEN GROUND, PATIENT SLIPPED
Discontinued Study Drug 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。関連する病歴に水痘及びビタミン D 欠乏があったが，帯状疱疹ワクチン接種歴及び帯状疱疹の病歴はなかった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は帯状疱疹及び外傷性骨折を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 30 日目，本被験者は単一の皮膚分節で皮膚症状のみの帯状疱疹を発現した。病歴及び身体所見に基づき診断が確定した。帯状疱疹に対して brivudine が投与された。併用薬は，プレドニゾロン及びメトトレキサートであった。投与 30 日目，本事象のため治験薬の投与は中断され，投与 36 日目に再開された。投与 36 日目，帯状疱疹の再発はなく，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 41 日目，本被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は凍結した路面で転倒し，外傷性股関節部骨折を発現して同日に入院した。翌日，手術を含めた骨折に対する治療が行われた。metamizole 及び nadroparin が投与された。併用薬は，colecalciferol，メトトレキサート及びプレドニゾロンであった。投与 42 日目，手術のため治験薬の投与は中断され，翌日に再開された。投与 54 日目，被験者は退院し，外傷性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，外傷性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，凍結した路面で滑って転倒したことを挙げた。

Relevant Laboratory Values

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
1	2.05	6.37
19	3.42	2.25
32	1.20	3.45

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
表皮内悪性黒色腫	X	X		X

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

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
MOLE, SKIN	
POSTMENOPAUSAL	

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 86	86
ABT-494 15 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 87	[redacted]20[redacted] / 98	12

Other Medications - Medications 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
ADENINE W/CARNITINE OROTATE/FOSFRUCTOSE/POTAS	2500 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

IBUPROFEN	600 MG	QD	-58	ONGOING

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

Event Description	MELANOMA IN SITU
Preferred term	表皮内悪性黒色腫
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	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，母斑であった。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。被験者は表皮内悪性黒色腫を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 82 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は母斑の皮膚生検を受け，表皮内悪性黒色腫（Clark レベル 1）と診断された。手術で母斑全体が切除された。組織学及び免疫組織学検査の報告所見から表皮内悪性黒色腫と確定診断された。本事象に対する薬剤治療の記録はなかった。投与 98 日目，本事象のため治験薬の投与は中止された。最終診察時点で，表皮内悪性黒色腫は未消失であった。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，表皮内悪性黒色腫は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，表皮内悪性黒色腫は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。他の病因として，被験者の試験参加期間は 3 ヵ月未満であることから表皮内悪性黒色腫の発現と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	Death	Event of Interest
肺塞栓症	X	X		
発熱		X		

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

Medical History*	Onset Date
ASTHMA	[redacted]20[redacted]
DEGENERATIVE DISC DISEASE: LUMBAGO	19[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: CARDIA INSUFFICIENCY	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
HYPOTHYROIDISM: HYPOTHYREOIDISM	[redacted]20[redacted]
INFLAMMATORY BOWEL DISEASE: PROCTITIS CHRONIC	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DERMATOFIBROMA OF LEGS AND ARMS	19[redacted]
MEGALOCARDIA	[redacted]20[redacted]
POSTMENOPAUSAL	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (UNKNOWN)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (UNKNOWN)	
PIPES (UNKNOWN)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 73	73

Other Medications - Medications 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	QD	Y: 20[redacted]	84
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
MESALAZINE	2000 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
RAMIPRIL	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVOTHYROXINE	100 UG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-50	ONGOING

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

Event Description	PULMONARY EMBOLISM
Preferred term	肺塞栓症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 74 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	84 (11 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
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	OBESITY
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, LIFE THREATENING

EVENT #2: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	FEVER
Preferred term	発熱
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 74 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	84 (11 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
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	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，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。BMI は 44.8（肥満と判断された）であった。関連する病歴は，心拡大，甲状腺機能低下症，高血圧であった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は肺塞栓症及び発熱を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 74 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 1 日目），被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は肺塞栓症及び発熱を発現した。主な徴候及び症状として，呼吸困難及び乾性咳嗽が認められた。翌日，被験者は入院し，同日の心電図所見は正常であった。腹部の超音波検査及び婦人科専門医の診察が行われたが，疑わしい所見は認められなかった。胸部のコンピュータ断層撮影検査で塞栓形成の徴候が認められた。治療薬として，エノキサパリン，ワルファリン，セフロキシム，エフェドリン，アンブロキソール，テオフィリン及び metamizole が投与された。関連する併用薬は，メトトレキサートであった。D ダイマーの値は報告されなかった。白血球数は基準範囲内であった。肺塞栓症及び発熱のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 73 日目）。投与 84 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 11 日目），被験者は退院し，肺塞栓症及び発熱は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，肺塞栓症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，被験者が女性の肺塞栓症リスク増加に関連する肥満，甲状腺機能低下症，及び高血圧の病歴を有していたことを挙げた。

治験責任医師は，発熱は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
心不全	X	X	X	X
疲労	X			
肺塞栓症	X	X	X	X

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

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ARTERIOSCLEROSIS	20[redacted]
HIGH GLUCOSE VALUE	20[redacted]
CARDIOVASCULAR: STENT IMPLANTATIO	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT SHOULDER SPRAIN SURGERY	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: RUPTURA HEPATIS	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
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 PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 57	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
ACETYLSALICYLIC ACID	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	57
FAMOTIDINE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	57
BISOPROLOL	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
INDAPAMIDE	1.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
VALSARTAN	160 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BCG VACCINE			Y: 19[redacted]	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	FATIGUE END DATE: [redacted]-[redacted]-20[redacted])
Preferred term	疲労
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 34
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	57
Duration of AE	24 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	INFECTION SUSPECTED
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

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

Event Description	1. CARDIAC DECOMPENSATION
Preferred term	心不全
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 38
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	57
Duration of AE	20 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	AFTER THE PATIENT'S INFECTION, WEAKNESS, DECOMPENSATED CARDIAC CONDITION IN THE HOSPITAL. DURING THE INVESTIGATION PROCESS, THE PATIENT DIED. DETAILED INFORMATION CAN BE SENT AFTER THE FINAL REPORT.
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT

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

Event Description	PULMONAL EMBOLISATION
Preferred term	肺塞栓症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 38
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	57
Duration of AE	20 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	HEART DISEASE AND 50 YEAR SMOKING HISTORY.
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，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 50 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），動脈硬化症，高血圧，心ステント留置（下壁心筋梗塞に対して施行）であり，深部静脈血栓症の病歴はなかった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は疲労，心不全及び肺塞栓症を発現し，死亡した。

Clinical Course of Events 1, 2, and 3:

投与 34 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は発熱，下痢，脱力，低血圧（100/50 mmHg）及び疲労を発現した。投与 38 日目，被験者は入院した。胸部 X 線検査で右横静脈洞に硬化病変が認められた。頚部超音波検査で，左総頚動脈の中部 3 分の 1 に厚いプラーク形成を伴う両側頚動脈系の肥厚が認められた。中等度の動脈硬化症はあったが，有意狭窄は認められなかった。頭部のコンピュータ断層撮影検査（造影剤なし）で頭蓋内外傷性病変の所見は認められず，アテローム性動脈硬化症が確認された。循環器科で診察後，被験者はうっ血性心不全と診断された。音響窓の不足により，心エコー検査は実施できなかった。投与 52 日目までに，被験者は衰弱した状態となり寝たきりになった。同日，被験者は床に倒れているところを発見された。転倒は否定され，外傷は認められなかった。神経内科の診察で，頻脈により高度の脳低酸素症を引き起こしたことによる意識消失と結論づけられた。翌日，左上肢の熱感及び腫脹，頻脈（140 回/分），眠気及び失見当識が認められた。治験責任医師は，D ダイマーの値から肺塞栓症と診断した。D ダイマーの値は，投与 38 日目が 17.70，投与 42 日目が 3.66，投与 54 日目が 1.90 であった（基準範囲は未報告）。D ダイマーの値に基づき，低分子量ヘパリンの投与が開始された。併用薬は，メチルプレドニゾロン，ビソプロロール，インダパミド，メトトレキサート及びバルサルタンであった。治療薬として，利尿薬，低分子量ヘパリン及び抗生物質が投与された。メトトレキサートの投与が中断され，ステロイドが増量された。これらの治療が行われたものの，被験者の全身状態は改善せず，2 週間の治療を経て投与 57 日目に死亡した。死亡時，治験薬の投与は継続していた。

治験責任医師及び治験依頼者は，疲労は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，心不全及び肺塞栓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，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，心不全は既存の高血圧，動脈硬化症及び慢性リウマチ疾患に関連している可能性が高く，副腎皮質ステロイドによる免疫抑制治療下にあったこと，50 年の喫煙歴を有していたこと，先行して発熱及び下痢を伴う感染性の事象が発現していたことにより，高齢である本被験者の心不全リスクが高まっていたことを挙げた。

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，肺塞栓症は末梢の血栓形成に続発したこと，本試験の対象集団では発現しやすいこと，治験薬に凝固能亢進状態の既知のリスクはないことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

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

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

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: SECONDARY ANEMIA	[redacted]20[redacted]
DEGENERATIVE DISC DISEASE: LEFT HIP	[redacted]20[redacted]
DEGENERATIVE DISC DISEASE: THE CERVICAL SPINE	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DISCOPATHY C5 C6	[redacted]20[redacted]
DISLOCATION OF THE PROSTHESIS OF THE LEFT HIP	[redacted]20[redacted]
EROSIVE GASTRITIS	20[redacted]
PROLONGED MENARCHE	[redacted]20[redacted]
PROLONGED MENARCHE	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT HIP ENDOPROSTHESIS	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 15 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 167	83

ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 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
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
NUVARING	1 OTHER	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
LANSOPRAZOLE	30 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	25 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
OLFEN	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CHLOROQUINE	250 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	6 MG	QD	-85	ONGOING
IRON	160 MG	QD	-68	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	VAGINAL BLEEDING
Preferred term	腟出血
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 17
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	37
Duration of AE	21 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	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，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，遷延性月経であった。被験者は腟出血を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 17 日目，被験者は腟出血を発現し，投与 37 日目に掻爬手術のために 1 日入院した。術後に報告された組織学的検査の結果は正常であった。関連する併用関節リウマチ治療薬は，クロロキン，メトトレキサート及びメチルプレドニゾロンであった。併用薬は，olfen であった。本事象のために治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 37 日目，被験者は退院し，腟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，腟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，不正出血は閉経周辺期の年齢の女性に珍しい事象ではないことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

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

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

Medical History*	Onset Date
CORONARY ARTERY DISEASE: STABLE	20[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: AUGMENTIN	20[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: PENICILLIN	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: CONTROLLED	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
MYOCARDIAL INFARCTION: THE ANTEROLATERAL WALL	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
TUBERCULOSIS: LATENT TB	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ANGIOPLASTY OF LEFT ANTERIOR DECSENDING; IMPLANTATION 2 STENTS	[redacted]20[redacted]
APPENDICITIS	19[redacted]
DEGENERATION OF SPINAL JOINTS	20[redacted]
HYPERURICAEMIA	20[redacted]
NASAL SEPTUM DEVIATION	19[redacted]
CARDIOVASCULAR: CORONARY ARTERY BYPASS SURGERY	[redacted]20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: NASAL SEPTUM DEVIATION	19[redacted]
GASTROINTESTINAL: APPENDECTOMY	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P44Y 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 PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 85	85
ABT-494 30 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 86	[redacted]20[redacted] / 110	25

Other Medications - Medications 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	75 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ATORVASTATIN	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BCG VACCINE			Y: 19[redacted]	ONGOING
BISOPROLOL	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
COVERAM	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MAGNESIUM W/POTASSIUM/PYRIDOXINE HYDROCHLORID	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
POTASSIUM	391 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ALLOPURINOL	300 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DICLOFENAC	50 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	15 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	22.5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
TAMSULOSIN	0.4 MG	QD	36	ONGOING
CIPROFLOXACIN	500 MG	BID	83	85

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

Event Description	ADENOCARCINOMA PROSTATAE
Preferred term	前立腺癌
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 84
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by	NO REASONABLE POSSIBILITY

Investigator	
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	UNKNOWN- CIGARETTE　SMOKING IS THE RISK FACTOR.
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，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。喫煙者（0.5 箱／日を 44 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～），ステロイド（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は前立腺癌を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 35～83 日目，前立腺肥大が先行して発現した。投与 84 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は前立腺腺癌を発現した。生検が行われ，前立腺左葉・右葉の腺癌が病理組織学に診断された。右前立腺は Gleason スコアが 3＋4（グレードグループ 2），左前立腺は Gleason スコアが 3＋3（グレードグループ 1）であった。本事象による入院はなく，具体的な治療介入の報告はなかった。関連する併用関節リウマチ治療薬は，メトトレキサートであった。関連する併用薬は，タムスロシンであった。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 110 日目）。試験終了時点で，前立腺癌は未消失であった。

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，治験薬の初回投与が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であり，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に先行する事象として前立腺肥大が発現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く，前立腺癌は 20[redacted] 年 [redacted] 月中旬には既に存在していた可能性が最も高いことを挙げた。また，被験者は前立腺癌の既知のリスク因子である喫煙歴（44 年間）を有していた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
慢性閉塞性肺疾患	X	X		
肺塞栓症	X	X		
呼吸不全	X	X		
気道感染	X			X

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

Medical History*	Onset Date
CARDIAC ARRHYTHMIA: INESPECIFIC AND INTERMITENT	[redacted]20[redacted]
DEGENERATIVE DISC DISEASE: L5-S1	20[redacted]
EMPHYSEMA/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: CHRONIC DIFFUSE BILATERAL EPISCLERITIS	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: IN TREATMENT	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	19[redacted]
LIVER DISEASE (EXCLUDING HEPATITIS): ESTEATOSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
HIATAL HERNIA	19[redacted]
PPD POSITIVE WITH CHEST XRAY NORMAL	[redacted]20[redacted]
GASTROINTESTINAL: ANAL FISSURE	[redacted]20[redacted]
GASTROINTESTINAL: ANNAL FISSURE	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: MENISCECTOMY LEFT KNEE	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (BEFORE, P25Y 3 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 83	83
ABT-494 15 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 84	[redacted]20[redacted] / 133	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
CICLESONIDE	160 UG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ESOMEPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
HYDROCHLOROTHIAZIDE W/OLMESARTAN	20/12.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ULTIBRO	85/43 UG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FENOFIBRATE W/PRAVASTATIN	40/160 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	-216	123
LEFLUNOMIDE	20 MG	QD	-216	124
CALCIUM WITH VITAMIN D	1000/880 MG	QD	-216	ONGOING
CHLOROQUINE	250 MG	QD	-75	ONGOING
OXYGEN	2 OTHER	OTHER	-41	ONGOING
DILTIAZEM	120 MG	QD	114	ONGOING
AMOXICILINA + CLAVULANICO	875/125 MG	TID	124	126
PREDNISONE	10 MG	QD	124	ONGOING
CIPROFLOXACIN	500 MG	BID	126	134
LEFLUNOMIDE	20 MG	QD	129	ONGOING

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

Event Description	RESPIRATORY INFECTION
Preferred term	気道感染
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 124
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	129
Duration of AE	6 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by	REASONABLE POSSIBILITY

Investigator	
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

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

Event Description	RESPIRATORY INSUFFICIENCY, CHRONIC PULMONARY TROMBOEMBOLISM, COPD
Preferred term	慢性閉塞性肺疾患; 肺塞栓症; 呼吸不全
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 134 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
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	COPD IN MEDICAL HISTORY
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，開始時にプラセボ群，投与 12 週時にウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。元喫煙者（3 箱／日を 25 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～）であり，不整脈，潜伏結核，肺気腫／慢性閉塞性肺疾患，高血圧，高脂血症の病歴があった。深部静脈血栓症の病歴はなかった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は気道感染，慢性閉塞性肺疾患，肺塞栓症，及び呼吸不全を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 124 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は呼吸困難，咳嗽，及び発熱を伴う気道感染を発現し，入院した。喀痰培養検査で *Haemophilus parainfluenzae* 及び *Pseudomonas fluorescens* が陽性だった。投与 124 日目，気道感染のため治験薬の投与は中断され，投与 129 日目に再開された。レフルノミドの投与も中断された。治療薬として，セフタジジム，prednisone，シプロフロ

キサシン及び amoxicillin with clavulanico が投与された。投与 125 日目，被験者は急性腎前性腎不全を併発した。急性腎前性腎不全に対する治療の記録はなかった。投与 129 日目，気道感染は消失したと判断された。投与 134 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 1 日目），被験者は呼吸困難，頻呼吸，及び胸部重圧感を発現し，入院した。喀痰培養検査で *aspergillus* が陽性だった。乳酸脱水素酵素は 683 U/L（基準範囲：240～480 U/L）だった。コンピュータ断層撮影血管造影検査の所見は，両側の主気管支，葉気管支，及び区域気管支を侵襲する両側肺血栓塞栓症の病変に一致した。また，上葉優位の小葉中心性肺気腫も認められた。投与 133 日目，慢性閉塞性肺疾患，肺塞栓症，及び呼吸不全のため治験薬の投与は中止された。治療として，acenocoumarol，prednisone，シプロフロキサシン，セフタジジム，シクレソニドの投与及び酸素療法が行われた。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。投与 147 日目，被験者は退院した。最終診察時点で，慢性閉塞性肺疾患，肺塞栓症，及び呼吸不全は未消失と判断された。これらの事象について，詳細情報は得られなかった。

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

治験責任医師及び治験依頼者は，慢性閉塞性肺疾患，肺塞栓症，及び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，高脂血症，高血圧，及び慢性閉塞性肺疾患の病歴並びに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	Death	Event of Interest
膀胱癌	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
DIABETES MELLITUS	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
KIDNEY DISORDER: BLOOD IN URINE DUE TO KIDNEY STONE	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
B 12 DEFICIENCY	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (BEFORE, P25Y 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 PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 86	86
ABT-494 15 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 87	[redacted]20[redacted] / 142	56

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
ERGOCALCIFEROL		QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ENALAPRIL	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	75 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
TRAMADOL	50 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEKOVIT CA	500 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CYANOCOBALAMIN	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METFORMIN	500 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISOLONE	5 MG	QD	-10	ONGOING

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

Event Description	MALIGNANT BLADDER CANCER
Preferred term	膀胱癌
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 113
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	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。元喫煙者（0.5 箱／日を 25 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～），糖尿病，腎結石であった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）の

曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は膀胱癌を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 113 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は肉眼的血尿を発現し，泌尿器科に紹介された。約 1 ヵ月後，被験者は予定された経尿道的膀胱腫瘍切除術のために入院し，同日に退院した。組織学的検査の報告は以下のとおりであった：診断は乳頭状尿路癌，G2，pT1，1 腫瘍で大きさは 11～30 mm，1 つの小さな病巣で浸潤を認めた。形態学的異常は WHO 分類のグレード II に相当した。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，メトトレキサート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は中止された（最終投与日は投与 142 日目）。最終診察時点で，本事象は未消失であった。

治験責任医師は，膀胱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，膀胱癌は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。他の病因として，高齢の条件下では 25 年間にわたる喫煙歴が関連している可能性が高いこと，男性での膀胱癌症例では半数超が喫煙と関連していることを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
喘息	X	X		
慢性閉塞性肺疾患	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
ASTHMA	20[redacted]
CARDIAC ARRHYTHMIA: RARE SUPERVENTRICULAR TACHYCARDIA	[redacted]20[redacted]
DEPRESSION: DEPRESSION	19[redacted]
EMPHYSEMA/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: CONJUCTIVITIS RECURRENT WHILE ON CIMZIA	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
HYPERTENSION	19[redacted]
NEPHROLITHIASIS: RENAL CALCULI	[redacted]20[redacted]
PERIPHERAL VASCULAR DISEASE-ARTERIAL: ATHEROSCLEROTIC ARTERIAL DISEASE W/ INTERMITTENT CLAUDICATION BILATERAL LOWER EXTREMITIES	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
VALVULAR HEART DISEASE: MITRAL REGURGITATION	[redacted]20[redacted]
VALVULAR HEART DISEASE: TRICUSPID REGURGITATION	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ANXIETY	19[redacted]
CALCIFIED GRANULOMATOUS DISEASE (OLD)	[redacted]20[redacted]
COOL FEET TO THE TOUCH	[redacted]20[redacted]
DECREASED BILATERAL ANKLE REFLEXES	[redacted]20[redacted]
HYPERCHOLESTEROLEMIA	20[redacted]
NONSPECIFIC ST ABNORMALITY	[redacted]20[redacted]
OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA	[redacted]20[redacted]
RIGHT HIP PAIN	[redacted]20[redacted]
RIGHT SHOULDER BURSITIS	[redacted]20[redacted]
SEASONAL ALLERGIES	19[redacted]

URINARY TRACT INFECTION	[redacted]20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: THROAT POLYP REMOVED	20[redacted]
GASTROINTESTINAL: CHOLECYSTECTOMY	19[redacted]
GENITOURINARY: HYSTERECTOMY	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT KNEE ARTHROSCOPY-LETERAL RELEASE	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT HAND GANGLION CYST REMOVED	20[redacted]

Tobacco Use*	**Alcohol Use**
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P39Y 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 PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 48	48

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

Medication Name (WHO Drug)	**Dose/Units**	**Frequency**	**Start RX Day or Year**	**Stop RX Day**
DEXLANSOPRAZOLE	60 MG	QD	Y: 20[redacted]	19
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ATORVASTATIN	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
BUSPIRONE	10 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
CITALOPRAM	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	5000 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CYANOCOBALAMIN	1000 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DICYCLOVERINE	20 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
HYDROXYCHLOROQUINE	200 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
MONTELUKAST	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
HYDROCHLOROTHIAZIDE	25 MG	QD	-13	ONGOING
NEBIVOLOL	10 MG	QD	-13	ONGOING

VALSARTAN	160 MG	QD	-13	ONGOING
FLUTICASONE	2 OTHER	QD	11	ONGOING
GUAIFENESIN	1200 MG	TID	11	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	20	ONGOING
CIPROFLOXACIN	500 MG	QD	29	33
SALBUTAMOL	2.5 MG	OTHER	48	49
METHYLPREDNISOLONE	40 MG	OTHER	48	52

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

Event Description	EXACERBATION OF ASTHMA, EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE
Preferred term	喘息; 慢性閉塞性肺疾患
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 48
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	52 (4 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
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	ASTHMA
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。喫煙者（1 箱／日を 39 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），季節性アレルギー，肺気腫／慢性閉塞性肺疾患，閉塞性睡眠時無呼吸症候群，喘息であった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は喘息及び慢性閉塞性肺疾患の増悪を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 48 日目，被験者は持続する胸部絞扼感（胸骨正中線より左，剣状突起レベル）を訴え，入院した。先行して季節性アレルギーの増悪（未消失）の発現及び尿路感染の併発が認められていた。また，普段と異なり最小限の活動で息切れがあり，頭部不快感及びわずかな排尿時灼熱感があった。呼吸音聴診の結果，両肺全体で細かい呼気性喘鳴を聴取したが，換気は良好で

あった。治療薬として，メチルプレドニゾロン，Combivent，サルブタモール及び prednisone 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及びメトトレキサートであった。他の併用薬は，モンテルカストであった。喘息及び慢性閉塞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 48 日目）。投与 52 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 4 日目），被験者は退院し，喘息及び慢性閉塞性肺疾患は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，喘息及び慢性閉塞性肺疾患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，既存疾患の喘息に季節性アレルギーと既存疾患の慢性閉塞性肺疾患の増悪が重なったことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
眼帯状疱疹	X	X		X

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

Medical History*	Onset Date
ANEMIA	[redacted]20[redacted]
ASTHMA	20[redacted]
DEGENERATIVE DISC DISEASE: CERVICAL	[redacted]20[redacted]
DEGENERATIVE DISC DISEASE: LUMBAR	20[redacted]
DEGENERATIVE DISC DISEASE: THORACIC	[redacted]20[redacted]
DEPRESSION	20[redacted]
EMPHYSEMA/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	[redacted]20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: BILATERAL CARPAL METACARPAL JOINT	[redacted]20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: BILATERAL HIPS	[redacted]20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: KNEE BILATERAL	[redacted]20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ABNORMAL APPENDIX	19[redacted]
ATHEROSCLEROTIC PERIPHERAL VASCULAR DISEASE	[redacted]20[redacted]
BILATERAL CARPAL TUNNEL SYNDROME	[redacted]20[redacted]
BILATERAL TROCHANTERIC BURSITIS	[redacted]20[redacted]
BILTERAL BUNIONS	19[redacted]
CEPHALEXIN ALLERGY	[redacted]20[redacted]
FRACTURE LEFT FOOT	[redacted]20[redacted]
GAMMOPATHY	[redacted]20[redacted]
HYPERCHOLESTEROLEMIA	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA	[redacted]20[redacted]

HYPOKALEMIA	[redacted]20
IODINE ALLERGY	19[redacted]
LEFT NASAL POLYP	20[redacted]
LUMBAR RADICULOPATHY	[redacted]20[redacted]
OSTEOPENIA	20[redacted]
PENICILLIN ALLERGY	19[redacted]
RESTLESS LEG SYNDROME	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS NODULE LEFT GREAT TOE	[redacted]20[redacted]
RIGHT BAKERS CYST KNEE	[redacted]20[redacted]
RIGHT KNEE SYNOVITIS	[redacted]20[redacted]
RIGHT NASAL POLYP	19[redacted]
RIGHT PATELLA BURSITIS	[redacted]20[redacted]
SCALP SHINGLES	20[redacted]
SCALP SHINGLES	20[redacted]
SCALP SHINGLES	[redacted]20[redacted]
SHRIMP ALLERGY	[redacted]20[redacted]
VITAMIN D DEFICIENT	20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: LEFT NASAL POLYP REMOVAL	[redacted]20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: RIGHT NASAL POLYP REMOVAL	[redacted]19[redacted]
GASTROINTESTINAL: APPENDECTOMY	[redacted]19[redacted]
GENITOURINARY: HYSTERECTOMY	[redacted]19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: ARTHROSCOPY RIGHT ANKLE	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: C4-5 DISKECTOMY	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: HARDWARE REMOVAL LUMBAR SPINE	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: L3-L5 LAMINECTOMY FUSION	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: L4-5,L5-S1 FUSION	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT BUNIONECTOMY	[redacted]19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT TOTAL KNEE REPLACEMENT	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: REMOVAL OF RHEUMATOID NODULE LEFT GREAT TOE	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT BUNIONECTOMY	[redacted]19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT TOTAL KNEE REPLACEMENT	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	**Alcohol Use**
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (BEFORE, P35Y 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 PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 82	82

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	71
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
CALCIUM	400 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	2000 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FISH OIL	300 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MONTELUKAST	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MULTIVITAMIN	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SALBUTAMOL	17 OTHER	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
SERETIDE	250/50 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FLUTICASONE	2 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
TIZANIDINE	4 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
BUPROPION	150 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
PRAMIPEXOLE	.125 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CELECOXIB	200 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
INEGY	10/40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
TRAZODONE	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DICLOFENAC	1%	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
TRAMADOL	50 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
TIOTROPIUM	18 OTHER	QD	-128	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	-63	71
CIPROFLOXACIN	500 MG	BID	77	83
POLYSPORIN	2 G	PRN	78	83

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

OF INTEREST*

Event Description	RIGHT HERPES OPTHALMICUS
Preferred term	眼帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 81
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，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～），頭皮の帯状疱疹であった。ステロイドの曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は眼帯状疱疹を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 81 日目，被験者は 1 週間前から続く右 V1 領域の小水疱性皮疹，及び 4 日前から続く右眼の進行性視力低下を訴えた。被験者は先行して転倒による顔面骨骨折（未消失）を発現していた。他院の眼科医によりアシクロビルの投与が開始されたが，被験者は症状の悪化を感じた。また，悪心及び嘔吐（いずれもアシクロビル投与に起因），右眼の耳側周辺視野のちらつき，コントロール不良の疼痛が認められた。診察の結果，4 日間の進行性視力低下，羞明，右眼の異物感及び右側の小水疱性皮疹はぶどう膜炎及び結膜炎を伴う帯状疱疹に続発したと判断された。4 日後，被験者は入院した。帯状疱疹は単一の皮膚分節に認められた。投与 83 日目，右眼の網膜裂孔と診断された。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，アシクロビル，フルオレセイン，テトラカイン，エリスロマイシン，アトロピン，ドルゾラミド，プレドニゾロン，クリンダマイシン，lactobacillus acidophilus，ガバペンチン，ブリモニジン，オンダンセトロン，prednisone，モキシフロキサシン，オロパタジン，カルメロース，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，メトトレキサートであった。全身的及び眼科的な治療として，副腎皮質ステロイド，抗ウイルス薬，及び麻薬性鎮痛薬が投与された。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 82 日目）。投与 89 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 7 日目），被験者は退院した。最終診察時点で，眼帯状疱疹は未消失であった。

治験責任医師及び治験依頼者は，眼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
1	2.47	7.50
57	2.90	4.49
110	2.49	3.55

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

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

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

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CERVICAL RADICULOPATHY	[redacted]20[redacted]
CONSTIPATION	[redacted]20[redacted]
HEADACHE	19[redacted]
METHOTREXATE INTOLERANCE EQUAL OR GREATER THAN 15MG	20[redacted]
POSTMENOPAUSE	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 INITIAL 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
METHOTREXATE	12.5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	20
BCG VACCINE			Y: 19[redacted]	ONGOING
CELECOXIB	200 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ESOMEPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
GABAPENTIN	300 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LISINOPRIL	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LUBIPROSTONE	8 OTHER	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
NORTRIPTYLINE	25 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

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

Event Description	SHINGLES
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 15
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	30 (10 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
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	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 30 mg 群にランダム化された。ステロイド（20[redacted] 年～），既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬を使用中であった。被験者は帯状疱疹を発現したが，帯状疱疹及び水痘症の病歴，並びに帯状疱疹ワクチン接種歴はなかった。

Clinical Course of Event 1:

投与 15 日目，被験者は顔面に小水疱を発現し，右側には灼熱感及び疼痛を伴った。2 日後，救急科を受診し，抗ウイルス薬の投与が開始された。小水疱は小水疱性皮疹に進行し，悪化して神経の走行に沿った強い紅斑となった。その後，別の病院の救急科を受診し，投与 20 日目に当該施設で入院となった。メトトレキサートの投与は中止された。帯状疱疹は複数の皮膚分節（片側のみ）に及び，眼への影響も認められた。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，シクロペントラート，アシクロビル，paracetamol，バラシクロビル，トリフルリジン，oxycocet，dexamethasone w/neomycin/polymyxin B 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 23 日目，被験者は退院した。投与 30 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 10 日目），帯状疱疹は消失したと判断された。

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

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.80 – 3.00 × 10^3/uL	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 – 7.23 × 10^3/uL
1	1.70	11.75
15	1.89	10.18
29	3.35	11.48

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
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	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DEPRESSION: MILD	20[redacted]
OSTEOPOROSIS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ALLERGIC RHINITIS	20[redacted]
FIBRO MYALGIA SYNDROME	20[redacted]
INSOMNIA	[redacted]20[redacted]
LATENT TUBERCULOSIS	[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)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 85	85
ABT-494 15 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 86	[redacted]20[redacted] / 167	82
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 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
PREDNISONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	163
AMITRIPTYLINE	25 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BCG VACCINE			Y: 19[redacted]	ONGOING
CITALOPRAM	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FLUTICASONE	2 SPRAYS (27.5) OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEFLUNOMIDE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ISONIAZID	300 MG	QD	-26	ONGOING
CIPROFLOXACIN	500 MG	BID	28	33
PHENAZOPYRIDINE	200 MG	PRN	28	33
DOCUSATE	100 MG	BID	28	36

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

Event Description	VIRAL SYNDROME
Preferred term	ウイルス感染
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 39
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	42
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	VIRAL SYNDROME
Discontinued Study Drug 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。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年

～）の曝露歴があり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者はウイルス感染を発現した。

Clinical Course of Event 1:

被験者は先行して便秘（消失）及び尿路感染（未消失）を発現した。投与 39 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）はウイルス感染を発現し，同日に入院した。主な症状として悪心，嘔吐，発熱（体温は未報告）及び鼡径部痛が認められた。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，amoxi-clavulanico 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断された（中断前の最終投与日は投与 38 日目）。投与 43 日目，治験薬の投与は再開され，本事象の再発はなかった。投与 42 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。詳細情報は得られなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は，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，他の病因として，ウイルス性胃腸炎の最も多い感染経路は，感染者との接触又は汚染された食事の摂取であることを挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.91 – 4.28 × 10^3/uL	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 – 7.23 × 10^3/uL
1	1.62	4.32
48	1.67	5.55
76	2.11	4.68

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
急性精神病	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo/ABT-494 15 MG QD	5[redacted]	FEMALE	BLACK OR AFRICAN AMERICAN

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
APPENDICITIS	19[redacted]
FOOT PAIN	20[redacted]
HOSPITALIZATION DUE TO MUSCULOSKELETAL PAIN	19[redacted]
IRON DEFICIENCY	20[redacted]
POST MENOPAUSAL	20[redacted]
RECURRENT JOINT PAIN BILATERAL HANDS, FEET, KNEES, WRISTS, AND ALL FINGERS	19[redacted]
VAGINAL DELIVERY	19[redacted]
VAGINAL DELIVERY	19[redacted]
VAGINAL DELIVERY	19[redacted]
VAGINAL DELIVERY	19[redacted]
VAGINAL DELIVERY	19[redacted]
VITAMIN D DEFICIENCY	20[redacted]
GASTROINTESTINAL: APPENDECTOMY	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: C SECTION DUE TO CHILD BIRTH	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)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 85	85
ABT-494 15 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 86	[redacted]20[redacted] / 168	83
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 169	/	

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
AMLODIPINE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
CYCLOBENZAPRINE	10 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
GABAPENTIN	300 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
IBUPROFEN	800 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
LOSARTAN	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-48	ONGOING
PREDNISONE	20 MG	QD	132	137
PANADEINE CO	1 OTHER	PRN	132	179
QUETIAPINE	UNKNOWN OTHER	OTHER	148	148

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ACUTE PSYCHOSIS
Preferred term	急性精神病
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 148
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	151

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	SUBJECT HAS BEEN FASTING FOR 3 DAYS FOR RELIGIOUS REASON.
Discontinued Study Drug 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，開始時にプラセボ群，投与 12 週時にウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。被験者は急性精神病を発現したが，既知のリスク因子はなかった。

Clinical Course of Event 1:

投与 148 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は選択的緘黙症を発現した。無反応，錯乱及び奇異な行動が認められた。被験者は宗教的理由で 3 日間断食していたらしく，薬の服用もしていなかった。被験者は急性精神病と診断され，入院した。治療薬として，クエチアピンが投与された。併用薬は，アムロジピン，cyclobenzaprine，アセトアミノフェン，コデイン，ガバペンチンであった。本事象のため治験薬の投与は中断された（中断前の最終投与日は投与 149 日目）。投与 151 日目，治験薬の投与が再開された。投与 151 日目，被験者は退院し，急性精神病は消失したと判断された。治験薬の投与を再開後，本事象の再発はなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は，急性精神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，断食及び中枢神経に作用する複数の薬剤（cyclobenzaprine，ガバペンチン，コデイン）による複合的影響を挙げた。加えて，治験依頼者は，治験薬を再開後に本事象の再発がないこと，ヤヌスキナーゼ阻害と一過性の精神病と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	Death	Event of Interest
肺塞栓症	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo/ABT-494 30 MG QD	5[redacted]	FEMALE	BLACK OR AFRICAN AMERICAN

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ANXIETY	20[redacted]
CARPAL TUNNEL SYNDROME	[redacted]20[redacted]
DRY MOUTH	20[redacted]
ECZEMA	[redacted]20[redacted]
FEET FUNGUS	20[redacted]
HEADACHE	20[redacted]
HOSPITALIZATION DUE TO VITAMIN D DEFICIENCY	20[redacted]
INSOMNIA	20[redacted]
LOW BACK PAIN	[redacted]20[redacted]
MUSCLE PAIN	20[redacted]
SEASONAL ALLERGY	20[redacted]
SINUS CONGESTION	20[redacted]
VERTIGO	20[redacted]
VITAMIN D DEFICIENCY	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: BREAST REDUCTION	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: VAGINAL DELIVERY	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	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 168	84
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 169	/	

Other Medications - Medications 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
DROSPIRENONE W/ETHINYLESTRADIOL	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FLUTICASONE	110 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
IBUPROFEN	200 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1.0 MG	QD	-125	ONGOING
PREDNISONE	5.0 MG	QD	-125	ONGOING
LISINOPRIL	10 MG	QD	-110	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-95	ONGOING
ENOXAPARIN	100 MG	OTHER	153	153
IOPAMIDOL	95 ML	OTHER	153	153

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	PULMONARY EMBOLISM
Preferred term	肺塞栓症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 153
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	155

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，5[redacted] 歳（登録時）の黒人女性であり，開始時にプラセボ群，投与 12 週時にウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。BMI は 42（肥満と判断された），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，ビタミン D 欠乏であった。心房細動，うっ血性心不全及び深部静脈血栓症の病歴はなかった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は肺塞栓症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 153 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は短距離の歩行で悪化する息切れが 2 ヵ月前からあると訴えた。被験者は症状評価のため救急治療室を受診した。胸部のコンピュータ断層撮影検査で右肺上葉に肺塞栓を認め，両肺下葉に栄養する肺動脈区域枝の肺動脈性肺高血圧を伴っていた。心電図検査で洞調律は正常であった。胸部 X 線検査の結果は正常であった。心エコー検査の結果は，左心室収縮能正常，駆出率 60%～65%，正常境界域の左心室肥大，弛緩障害，左心室拡張機能不全，心臓弁正常であった。被験者はエノキサパリンナトリウムの投与を受け，更なる加療を目的とし入院した。他の治療薬として，イオパミドール，リバーロキサバン，エノキサパリン，及びトラマドールが投与された。関連する併用薬は，避妊薬としてドロスピレノン／エチニルエストラジオールであった。投与 153～166 日目まで，本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 155 日目，被験者は退院し，肺塞栓症は消失したと判断された。

治験責任医師は，肺塞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，肺塞栓症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。高血圧及びビタミン D 欠乏の病歴があり，関連するリスク因子として肥満を有したことが肺塞栓症に関連している可能性が高く，血栓塞栓症（肺塞栓症を含む）のリスクを増加させることが知られているホルモン避妊薬を使用中であったことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
小腸炎	X	X		
肺臓炎	X			
全身性炎症反応症候群	X			

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

Medical History*	Onset Date
DEPRESSION: MAINTAINED WITH MEDICATION DULOXETINE	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: MAINTAINED WITH SIMVASTATIN	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
VALVULAR HEART DISEASE: MITRAL VALVE PROLAPSE	19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ANXIETY	20[redacted]
AXONAL NEUROPATHY	20[redacted]
CARPAL TUNNEL SYNDROME	20[redacted]
CHRONIC PAIN SYNDROME	20[redacted]
FIBROMYALGIA-WITH NO ACTIVE SYMPTOMS.	20[redacted]
FREQUENT COUGHING	20[redacted]
GASTRITIS	20[redacted]
HEADACHES	20[redacted]
HYPOCALCEMIA	20[redacted]
LEFT BREAST CYSTS	19[redacted]
LUMBOSACRAL SPONDYLOSIS	[redacted]20[redacted]
MENINGITIS	19[redacted]
OSTEOPENIA	[redacted]20[redacted]
OVARIAN CYSTS	19[redacted]
PENICILLIN ALLERGIC	[redacted]19[redacted]
POLYARTHRALGIA	20[redacted]
ULCERS	20[redacted]

VERTIGO	20[redacted]
GASTROINTESTINAL: APPENDECTOMY	19[redacted]
GASTROINTESTINAL: GALLBLADDER REMOVAL	19[redacted]
GENITOURINARY: HYSTERECTOMY	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: REPAIR OF RIGHT SHOULDER LATERAL TEAR	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: REPAIR OF RIGHT SHOULDER LATERAL TEAR	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (BEFORE, P38Y 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 PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 30	30

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
CELECOXIB	200 MG	PRN	Y: 20[redacted]	31
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	31
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
CALCIUM CITRATE W/COLECALCIFEROL	1000 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CYCLOBENZAPRINE	10 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
DULOXETINE	60 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
SIMVASTATIN	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
VICODIN	5/325 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
CIPROFLOXACIN	400 MG	OTHER	31	31
IOHEXOL	100 ML	OTHER	31	31
MORPHINE	4 MG	PRN	31	31
PARACETAMOL	1000 MG	OTHER	31	31

LEVOFLOXACIN	750 MG	QD	31	38
PARACETAMOL	650 MG	PRN	31	39
SUCRALFATE	1 G	OTHER	31	42
ONDANSETRON	4 MG	PRN	31	44
ENOXAPARIN	40 MG	QD	31	47
CYCLOBENZAPRINE	10 MG	TID	31	48
DOCUSATE	100 MG	PRN	31	48
ENOXAPARIN	40 MG	QD	31	48
DULOXETINE	30 MG	BID	31	49
FAMOTIDINE	20 MG	QD	31	49
OSMOTAN	SEE NAME OTHER	QD	31	49

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

Event Description	ACUTE ENTERITIS
Preferred term	小腸炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 25
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	34 (4 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Duration of AE	10 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	PNEUMONITIS
Preferred term	肺臓炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 31 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	85 (55 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Duration of AE	55 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, LIFE THREATENING

EVENT #3: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME
Preferred term	全身性炎症反応症候群
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 31 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	48 (18 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Duration of AE	18 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。元喫煙者（1 箱／日を 38 年間，20[redacted] 年に禁煙）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は小腸炎，全身性炎症反応症候群及び肺臓炎を発現した。

Clinical Course of Events 1, 2, and 3:

投与 25 日目，被験者は疲労（2 週間持続），発熱，左側腹部痛，悪心，嘔吐及び下痢が認められ，救急科を受診した。6 日後，被験者は入院した。コンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査で軽度炎症性の小腸炎が確認された。明らかな感染巣は見つからず，感染症及び呼吸器科の専門医の勧めに従って経験的抗生物質療法を行ったが被験者の状態は悪化し続けた。投与 31 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 1 日目），小腸炎で入院中に，被験者は全身性炎症反応症候群及び肺臓炎を発現した。CT 検査で異型肺炎並びにびまん性肺胞陰影及び間質性陰影が認めら

れた。糞便，尿，血液及び気道分泌物の培養検査を行ったが陰性であり，鼻咽頭検体を用いた呼吸器検査も陰性であった。臨床検査結果に目立った異常はなかった。小腸炎のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 30 日目）。治療薬として，レボフロキサシン，セフタジジム，フロセミド，Bactrim，シプロフロキサシン，combivent，アジスロマイシン，ファモチジン及び高用量ステロイドが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，メトトレキサート及び prednisone であった。投与 34 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 4 日目），小腸炎は消失したと判断された。投与 48 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 18 日目），全身性炎症反応症候群は消失したと判断された。投与 85 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 55 日目），肺臓炎は消失したと判断された。投与 48 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 18 日目），被験者は退院した。

治験責任医師は，小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，小腸炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。他の病因として，飲食物中のウイルス又は細菌性病原体の摂取による感染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，全身性炎症反応症候群は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，全身性炎症反応症候群は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。他の病因として，全身性炎症反応症候群の原因として最も多いのは感染性生体侵襲であることを挙げた。本被験者の場合，先行して発現した小腸炎が原因であった可能性が最も高い。

治験責任医師は，肺臓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，肺臓炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。他の病因として，全身性炎症反応症候群を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
疲労		X		
発熱	X	X		
尿路感染	X	X		X

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

Medical History*	Onset Date
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: MORPHINE-SICK	20[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: SULFA DRUGS-RASH	19[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
OSTEOPOROSIS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BROKE LEFT SHOULDER AND PELVIS	20[redacted]
CHICKEN POX	19[redacted]
FELL-BROKE LEFT SHOULDER AND PELVIS	20[redacted]
HISTOPLASMOSIS	19[redacted]
HPERLIPIDEMIA	20[redacted]
MENOPAUSE	20[redacted]
REFLEX SYMPATHETIC DYSTROPHY SYNDROME	20[redacted]
SHINGLES	19[redacted]
VITAMIN D DEFICIENCY	[redacted]20[redacted]
WHOLE BODY: BILATERAL HIP REPLACEMENT	20[redacted]
WHOLE BODY: CLAYTON HOFFMAN	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	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 15 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 168	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
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
CYCLOBENZAPRINE	10 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
DULOXETINE	60 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	50,000 IU	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
GABAPENTIN	100 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
VICODIN	5/325 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
CLOBETASOL	UNKNOWN OTHER	PRN	132	169
MAGIC MOUTHWASH	UNKNOWN OTHER	PRN	132	169
CIPROFLOXACIN	500 MG	BID	171	178

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

Event Description	RECURRENT FATIGUE
Preferred term	疲労
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 169 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	196 (28 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Duration of AE	28 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	YES

Event	
SAE Criteria	NONE

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

Event Description	FEVER OF UNKNOWN ORIGIN.
Preferred term	発熱
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 171 (3 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	190 (22 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Duration of AE	20 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	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	UTI
Preferred term	尿路感染
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 171 (3 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	178 (10 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Duration of AE	8 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* 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，開始時にプラセボ群，投与 12 週時にウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。病歴は，関節リウマチ（19[redacted] 年～）であった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は尿路感染，発熱及び疲労を発現した。

Clinical Course of Events 1, 2, and 3:

先行して尿路感染（消失）及び 2 回の疲労（いずれも消失）の発現，並びに貧血の併発が認められた。投与 169 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 1 日目），被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は疲労を再発した。2 日後，脱水，浮動性めまい，疲労，脱力，尿量減少及び発熱（38°C）の症状が認められ，被験者は尿路感染，発熱及び疲労のため入院した。気管支分泌物，尿，血液，糞便及び抗酸菌培養検査はいずれも陰性であり，気管支肺胞洗浄液のポリメラーゼ連鎖反応検査は *Legionella pneumophila* 陰性であった。胸部 X 線検査の結果は正常であり，胸部のコンピュータ断層撮影検査では左肺上葉及び舌区並びに両肺後肺底区に斑状の肺胞性陰影が認められた。炎症性浸潤と思われる胸水の痕跡が右側にあった。精密検査を行ったが，持続性の発熱を引き起こしている特定病因は見つからなかった。退院前日，被験者は 24 時間発熱なく過ごし，Bactrim の経験的投与を受け退院した。Bactrim を使用中に体温の急上昇が認められ，追跡調査来院時に，感染症科の判断で最終的に Bactrim の投与は中止された。入院後約 1 週間，被験者は抗生物質を使用しておらず，発熱及び症状はなかった。治療薬として，シプロフロキサシン，Unacid，セフトリアキソン，ピペラシリン／タゾバクタム，Bactrim 及びバンコマイシンが投与された。併用薬は，メトトレキサート，prednisone，輸血用血液製剤，エポエチンアルファ及び saccharated iron oxide であった。関連する臨床検査値を下表に示す。投与 168 日目，尿路感染，発熱及び疲労のため治験薬の投与は中止された。投与 178 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 10 日目），尿路感染は消失したと判断され，被験者は退院した。投与 190 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 22 日目），発熱は消失したと判断された。投与 196 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 28 日目），再発した疲労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，尿路感染及び発熱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，疲労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
1	1.17	2.87
169	0.48	4.38
181	2.35	4.23

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

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

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	8[redacted]	FEMALE	BLACK OR AFRICAN AMERICAN

Medical History*	Onset Date
DIABETES MELLITUS: TYPE II	[redacted]20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: INCREASED CHOLESTROL	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
POST MENOPAUSAL	[redacted]19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 83	83
ABT-494 15 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 84	[redacted]20[redacted] / 162	79

Other Medications - Medications 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]	163
METOPROLOL	50 MG	QD	Y: 20[redacted]	163
VICODIN	7.5/325 MG	PRN	Y: 20[redacted]	163
LOSARTAN	50 MG	QD	Y: 20[redacted]	163
PRAVASTATIN	80 MG	QD	Y: 20[redacted]	163
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	163
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	-98	163
DICLOFENAC	75 MG	BID	-79	163
PREDNISONE	5 MG	BID	-79	163

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

Event Description	CARDIAC ARREST
Preferred term	心停止
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 163 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Age at AE Onset	8[redacted]
AE Stopped Rx Day	163 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Duration of AE	1 DAYS
Severity	LIFE THREATENING
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	AGE
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，8[redacted] 歳（登録時）の黒人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。BMI は 34（肥満と判断された），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（19[redacted] 年～），高血圧，糖尿病，高脂血症であった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬

の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は心停止を発現し，死亡した。

Clinical Course of Event 1:

投与 163 日目，被験者（発現時の年齢 8[redacted] 歳）は心停止を発現した。本事象に対する特定の治療介入の報告はなかった。投与 163 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 1 日目），本事象により被験者は自宅で死亡した。死亡時に目撃者はいなかった。被験者死亡により治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 162 日目）。併用薬は，メトトレキサート，prednisone，ガバペンチン，ロサルタン及びメトプロロールであった。剖検は行われず，死亡診断書は提供されなかった。詳細情報を要求したが，入手できなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は，心停止は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，高齢で心イベントを生じやすくする素因である関節リウマチと共に，高血圧，高脂血症，糖尿病及び肥満の既存症を有していたことに関連している可能性が高いことを挙げた。心血管疾患は，関節リウマチ患者の死因として最も多いものである。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

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

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	6[redacted]	FEMALE	BLACK OR AFRICAN AMERICAN

Medical History*	Onset Date
ANGINA: CHEST PAIN	[redacted]20[redacted]
COGNITIVE OR PSYCHIATRIC DISORDER: MEMORY CHANGES	[redacted]20[redacted]
DEPRESSION: GENERAL	[redacted]20[redacted]
DIABETES MELLITUS	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
MIGRAINE HEADACHE	[redacted]20[redacted]
OBESITY	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
SLEEP APNEA	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DIZZINESS	20[redacted]
ELEVATED CHOLESTEROL	[redacted]20[redacted]
HEAD INJURY	[redacted]20[redacted]
HOT FLASHES	[redacted]19[redacted]
INSOMNIA	[redacted]20[redacted]
NAUSEA	[redacted]20[redacted]
SEASONAL ALLERGIC RHINITIS	[redacted]20[redacted]
SHINGLES	[redacted]20[redacted]
TOOTH EXTRACTION	[redacted]20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: BILATERAL TUBAL LIGATION	[redacted]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 PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 86	86
ABT-494 15 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 87	[redacted]20[redacted] / 175	89
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 176	[redacted]20[redacted] / 254	79

Other Medications - Medications 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	120 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
HYDROXYZINE	5 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
LISINOPRIL	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METFORMIN	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
MULTIVITAMIN	2500 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
VITAMIN B COMPLEX	1000 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ATORVASTATIN	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
IBUPROFEN	800 MG	QD	-312	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	LEFT SIDE BELL'S PALSY
Preferred term	顔面麻痺
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 59
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	89

Duration of AE	31 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	NO KNOWN CAUSE
Discontinued Study Drug 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 15 mg 群にランダム化された。BMI は 38.5（肥満）であった。病歴は，頭部損傷，片頭痛，うつ病，浮動性めまい，記憶変化，帯状疱疹，糖尿病であった。被験者は顔面麻痺を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 59 日目，被験者はよだれ及び不明瞭発語を発現した。翌日，左側のベル麻痺のため入院した。頭部のコンピュータ断層撮影検査（造影剤なし）で左大脳基底核に陳旧性ラクナ梗塞が確認された。下垂体の核磁気共鳴画像検査（造影剤あり）で巨大下垂体腫瘍が確認された。診断過程で顔面麻痺の原因となり得る頭蓋内病変は認められなかった。本事象のために治験薬の投与が中断されることはなかった。本事象に対する治療の記録はなかった。関連する併用関節リウマチ治療薬は，メトトレキサートであった。投与 61 日目，症状が改善し，被験者は退院した。投与 89 日目，顔面麻痺は消失したと判断された。

治験責任医師は，顔面麻痺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，顔面麻痺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，ベル麻痺は最も多い脳神経障害の 1 つであり，その原因は不明であることを挙げた。これまでに，ヤヌスキナーゼ阻害と神経麻痺の関連は認められておらず，本事象は治験薬であるウパダシチニブの投与継続中に消失したことから，ウパダシチニブと本事象の関連性は低いと考えられる。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
発熱	X			
上気道感染		X		

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

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: NONSPECIFIC	[redacted]20[redacted]
DEPRESSION: DEPRESSION	[redacted]20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
HYPERTENSION: NONSPECIFIC	[redacted]20[redacted]
OSTEOARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
OSTEOPOROSIS: POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ANXIETY	[redacted]20[redacted]
CERVICAL SPONDYLOSIS	[redacted]20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA	20[redacted]
OSTEOPOROTIC FRACTURE LEFT WRIST	[redacted]20[redacted]
POSTMENOPAUSAL	20[redacted]
PSORIASIS	[redacted]20[redacted]
SEASONAL ALLERGIES	[redacted]20[redacted]
TAKOTSUBO SYNDROME	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: TUBALIGATION	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 INITIAL 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
SALBUTAMOL	108 OTHER	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
ALENDRONIC ACID	70 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
ESOMEPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
VICODIN	7.5-325 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
CARVEDILOL	3.125 MG	BID	Y: 20[redacted]	36
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PAROXETINE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PROMETHAZINE	25 MG	EVERY WEEK	-335	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-169	36
FOLIC ACID	1 MG	QD	-69	36
PREDNISONE	5 MG	OTHER	-56	ONGOING
PRAVASTATIN	40 MG	QD	-48	36
LEVOFLOXACIN	750 MG	QD	37	49
CEFTRIAXONE			40	42

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

Event Description	UPPER RESPIRATORY INFECTION
Preferred term	上気道感染
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 36
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	49 (11 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Duration of AE	14 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE

Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	FEVER OF UNKNOWN ORIGIN
Preferred term	発熱
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 40 (2 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	49 (11 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Duration of AE	10 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	FEVER OF UNKNOWN ORIGIN
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。非喫煙者であった。病歴は，季節性アレルギーであった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は上気道感染及び発熱を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 36 日目，被験者は上気道感染を発現した。主な徴候・症状は報告されなかった。関連する治療薬として，レボフロキサシンの投与が報告された。関連する併用薬は，メトトレキサートであった。投与 38 日目，上気道感染のため治験薬の投与は中止された。投与 40 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 2 日目），被験者は原因不明の発熱のため入院した。入院時，白血球数は 5.1 × 103/μL（基準範囲：5～10 × 103/μL），尿中白血球は+2（基準範囲：陰性）であった。入院時に採取された血液及び尿の培養検査はいずれも陰性であった。入院時の胸部 X 線検査で，気管支炎及び細気管支炎を疑わせる両肺にびまん性の間質陰影が確認されたが，明らかな肺葉の硬化，気胸及び胸水は認められなかった。翌日，前日確認された両肺の間質陰影は消失し，局所性の硬化及び肺水腫も認められず，肺に異常所見はなかった。右中肺野に濃度が一定の結

節が認められ，肉芽腫の所見に一致していた。胸膜縁は正常で，胸水や気胸は認められなかった。関連する治療薬として，セフトリアキソンの投与が報告された。入院中，被験者に胸痛，呼吸困難，嘔吐，下痢又は腹痛は認められなかった。投与 42 日目，被験者は退院した。投与 49 日目（ピリオド 1 の最終投与後 11 日目），上気道感染及び発熱は消失したと判断された。prednisone 及びメトトレキサートを含む併用薬は，発熱発現の 4 日前に投与を中止した。

治験責任医師は，上気道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，発熱は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，発熱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，被験者は関節リウマチの治療薬として複数の免疫抑制薬を投与中で，免疫不全状態であり，先行して発現した上気道感染の悪化により重篤な発熱が発現した可能性が高いことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

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

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

Medical History*	Onset Date
BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA	20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: RIGHT EYE MACULAR DEGENERATION	[redacted]20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	[redacted]20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: BILATERAL HANDS	19[redacted]
OSTEOARTHRITIS: RIGHT KNEE	19[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
PNEUMONIA	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ALLERGIES	20[redacted]
BILATERAL WRIST PAIN	20[redacted]
CELLULITIS	20[redacted]
CHRONIC BACK PAIN	[redacted]20[redacted]
DIVERTICULITIS	20[redacted]
HERPES ZOSTER	[redacted]20[redacted]
HISTORY HEMATURIA	19[redacted]
HISTORY PERICARDIAL EFFUSION	[redacted]20[redacted]
LEFT HIP REPLACEMENT	19[redacted]
LEFT HIP REPLACEMENT REVISION	[redacted]20[redacted]
LEG CRAMPS	[redacted]20[redacted]
PERICARDITIS	[redacted]20[redacted]
VASECTOMY	19[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: TONSILLECTOMY	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: INGUINAL HERNIA REPAIR	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2)
CIGARETTES (BEFORE, P55Y 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 PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 93	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
ALENDRONIC ACID	70 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
CALCIUM	1000 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	2000 IU	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	3 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
MULTIVITAMIN	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FINASTERIDE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
TAMSULOSIN	0.4 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
VICODIN	5-325 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	22.5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	87
CELECOXIB	200 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVOFLOXACIN	500 MG	QD	Y: 20[redacted]	94
POTASSIUM	20 MEQ	QD	-36	ONGOING
PREDNISONE	2 MG	QD	-32	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] / 85
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	104 (11 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Duration of AE	20 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	PNEUMOMIA
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人男性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。元喫煙者（0.5 箱／日を 55 年間，禁煙日不明）であった。病歴は，再発性肺炎及びアレルギーであった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（19[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 85 日目，被験者は極度の疲労，咳嗽及び血圧低下を発現し，メトトレキサート及び治験薬の投与の中断，並びにかかりつけ医の受診を勧められた。8 日後，被験者は肺炎と診断され，レボフロキサシンを投与された。投与 95 日目，被験者は入院した。胸部 X 線検査の結果，肺炎陽性であった。3 日後の胸部 X 線検査の結果では，両側性肺炎の悪化が認められ，右肺と比較して左肺でより悪化がみられた。被験者はサイトメガロウイルス抗体陽性であったが，行われた検査では活動性か過去の感染かの区別がされず，注意が必要であった。血液及び喀痰の培養検査の結果はいずれも陰性であった。治療薬として，ピペラシリン／タゾバクタム，オーグメンチン配合錠及びアジスロマイシンが投与された。併用薬は，prednisone 及びメトトレキサートであった。本事象のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 93 日目）。投与 101 日目，被験者は退院した。投与 104 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 11 日目），本事象は消失したと判断された。被験者は，合併症として，非重篤な頭部ふらふら感を発現した。

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，他の病因として，被験者が高齢であったことに加え，一般的に，併用していた免疫抑制薬（メトトレキサート及び prednisone）は，感染性事

象の素因となり，より重大な経過をもたらすリスクを上昇させる事実があることを挙げた。被験者は肺炎（20[redacted]年）を含む感染性事象の病歴も有していた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

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

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

Medical History*	Onset Date
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
OTHER BODY SYSTEM: TUBAL LIGATION	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 65	65

Other Medications - Medications 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
NAPROXEN	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	-110	131
PREDNISONE	10 MG	QD	-110	ONGOING
CEFALEXIN	500 MG	BID	60	64

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] / 65
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	75 (10 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
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

* 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。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中だった。被験者は肺炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

被験者は，先行して非重篤な無症候性の尿路感染（消失）を発現した。投与 65 日目，被験者は発熱，頭痛及び上背部痛を発現した。翌日，被験者は肺炎のため入院した。胸部 X 線検査の結果，肺炎を示唆する肺門周囲の浸潤が認められ，白血球数は 14.5 mcl（基準範囲：4.0～8.6 mcl）であった。関連する治療薬は，アジスロマイシン，ピペラシリン／タゾバクタム及びレボフロキサシンであった。関連する併用薬は，メトトレキサート及び prednisone であった。5 日後の胸部 X 線検査の結果，両肺の浸潤の増加，浮腫及び無気肺が認められた。その翌日の胸部 X 線検査では，両肺の気腔の陰影が前日より減少していた。投与 75 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 10 日目），被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。本事象のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 65 日目）。

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

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

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

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

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: UNKNOWN	[redacted]20[redacted]
CLOTTING/BLEEDING PROBLEMS: BLOOD CLOT (POST VALVE REPLACEMENT)	[redacted]20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: UNKNOWN	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS	20[redacted]
PERIPHERAL VASCULAR DISEASE-VENOUS: VARICOSITIES BOTH LOWER EXTREMITIES	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
SYNCOPE: SYNCOPAL EPISODE (POST VALVE REPLACEMENT DUE TO DECREASE OF BP)	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
AORTIC STENOSIS	[redacted]20[redacted]
AORTIC VALVE REPLACEMENT	[redacted]20[redacted]
BUNION	[redacted]19[redacted]
CHRONIC LOW BACK PAIN	19[redacted]
DEGENERATIVE JOINT DISEASE	[redacted]20[redacted]
DVT	[redacted]20[redacted]
HEART MURMUR	20[redacted]
HERPES ZOSTER (SHINGLES)	[redacted]20[redacted]
OSTEOPENIA	20[redacted]
REFLUX ESOPHAGITIS	[redacted]20[redacted]
SEASONAL ALLERGIES	[redacted]20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: BILATERAL CATARACTS REMOVED	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: HYSTERECTOMY	[redacted]19[redacted]
GENITOURINARY: SINGLE OOPHORECTOMY	19[redacted]

METABOLIC: CHOLECYSTECTOMY	[redacted]19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: BILATERAL KNEE REPLACEMENT	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LAMINECTOMY	[redacted]19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LAMINECTOMY	[redacted]19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LAMINECTOMY	[redacted]19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LAMINECTOMY	[redacted]19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LAMINECTOMY	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LAMINECTOMY	[redacted]19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT ELBOW TENDON RELEASE	[redacted]19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LUMBAR FUSION	[redacted]19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LUMBAR FUSION	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT ELBOW TENDON RELEASE	[redacted]19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: BUNIONECTOMY	[redacted]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 PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 87	87
ABT-494 15 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 88	[redacted]20[redacted] / 171	84
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 172	[redacted]20[redacted] / 187	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**
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	104
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
CALCIUM CARBONATE	1 OTHER	BID	Y: 20[redacted]	190
ERGOCALCIFEROL	1000 IU	QD	Y: 20[redacted]	190

METHOTREXATE	25.00 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SULFASALAZINE	1000 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
ATORVASTATIN	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	104
FOLIC ACID	400 OTHER	BID	Y: 20[redacted]	189
METOPROLOL	25 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
IRON	325 MG	QD	-297	190
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	QD	-28	104
DRUGS FOR FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDE	30 ML	OTHER	104	104
GLYCERYL TRINITRATE	1 OTHER	OTHER	104	104
IOPAMIDOL	75 ML	OTHER	104	104
LORAZEPAM	0.5 MG	OTHER	104	104
ONDANSETRON	4 MG	OTHER	104	104
GLYCERYL TRINITRATE	20 OTHER	OTHER	104	105
MORPHINE	4 MG	QD	104	105
SODIUM CHLORIDE	1000 ML	OTHER	104	105

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	PULMONARY EMBOLI
Preferred term	肺塞栓症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 104
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	105
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	MEDICAL HISTORY OF BLOOD CLOTS
Discontinued Study Drug 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。BMI は 28.5（過体重），非喫煙者であった。関連する病歴は，深部静脈血栓症，高血圧，

高脂血症，両側下肢静脈瘤，心雑音，大動脈狭窄，大動脈弁置換，肺塞栓症（大動脈弁置換後），失神，胸部大動脈の石灰化，胃食道逆流性疾患，末梢血管障害，慢性左側胸痛及び呼吸困難（労作時に悪化）であった。被験者は肺塞栓症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 104 日目，被験者は胸痛（2 日間）を発現し，救急科を受診した。胸痛は来院前に悪化し，被験者は入院した。その他の症状は，息切れ及び発汗であり，胸骨及び胸部左側の診察で再現性の胸部圧痛が認められた。救急科で測定した血圧は 177/84 mmHg であった。救急科の記録によると，nitropaste の投与により一時的に胸痛が軽減したが，血圧が再度上昇した際に胸痛が再発した。入院時の心電図検査の結果は，ST 低下及び正常洞調律であり，急性梗塞の徴候は認められなかった。翌日の心電図検査の結果，前日の ST 低下は改善し，正常洞調律であった。コンピュータ断層撮影血管造影検査では，肺塞栓症の明らかな徴候は認められなかった。トロポニン値は基準範囲内であった。脳性ナトリウム利尿ペプチドは 1236 pg/mL（基準範囲：0.00～0.01 pg/mL）であった。D ダイマーは報告されなかった。治療薬として，glyceryl trinitrate，モルヒネ，acetylsalicylic acid，エノキサパリン，ketorolac 及びフロセミドが投与された。併用薬は，メトトレキサート，sulfasalazine，オメプラゾール，メトプロロール酒石酸塩，prednisone 及び acetylsalicylic acid であった。投与 105～106 日目まで，本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 105 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，他の病因として，被験者が肺塞栓症の素因となる多くの心臓に関連する病歴（大動脈狭窄，大動脈弁置換，失神症状，心雑音，深部静脈血栓症，血液凝固障害）及びコントロール不良の高血圧（投与 12 週目［投与 88 日目］の血圧が 177/70）を有していたことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
脳血管発作	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
ANGINA: PECTORIS	[redacted]20[redacted]
DEPRESSION: NONE	20[redacted]
EMPHYSEMA/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: SHORTNESS OF BREATH	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: NONE	19[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
OSTEOARTHRITIS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
SEIZURE DISORDER/CONVULSIONS: NONE	20[redacted]
TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK: TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ANXIETY	20[redacted]
CONSTIPATION	20[redacted]
DEMENTIA	[redacted]20[redacted]
DYSPHAGIA SECONDARY TO ESOPHAGEAL STRICTURE	[redacted]20[redacted]
FATIGUE	20[redacted]
INSOMNIA	20[redacted]
PEDAL EDEMA	[redacted]20[redacted]
RESTLESS LEG SYNDROME	20[redacted]
SEASONAL ALLERGIES	19[redacted]
TEMPOROMANDIBULAR JOINT SYNDROME	20[redacted]
WHOLE BODY: APPENDECTOMY SECONDARY TO APPENDICITIS	20[redacted]
WHOLE BODY: HYSTERECTOMY	19[redacted]
WHOLE BODY: LEFT KNEE SCOPE SECONDARY TO LEFT KNEE PAIN	20[redacted]

WHOLE BODY: RIGHT FOOT 20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P40Y 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 15 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 92	92
ABT-494 15 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 93	[redacted]20[redacted] / 172	80
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 173	/	

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ALPRAZOLAM	0.5 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
COLECALCIFEROL	5000 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ESOMEPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MELOXICAM	15 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
POTASSIUM	550 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ROSUVASTATIN	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SALBUTAMOL	90/1 OTHER	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
SERETIDE	115/21 OTHER	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
SINEMET	10/100 MG	QID	Y: 20[redacted]	ONGOING
VALPROIC ACID	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
VICODIN	10/325 OTHER	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
GLYCERYL TRINITRATE	0.4 MG	PRN	-92	ONGOING
VORTIOXETINE	10 MG	QD	-62	95
ONDANSETRON	4 MG	PRN	-45	ONGOING

PREDNISONE	5 MG	QD	-45	ONGOING
CYCLOBENZAPRINE	10 MG	QD	9	ONGOING
METHOTREXATE	25 MG	EVERY WEEK	54	ONGOING
ALTEPLASE	UNKNOWN MG/KG	OTHER	86	86

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

Event Description	CEREBROVASCULAR ACCIDENT
Preferred term	脳血管発作
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 86
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	89
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	SUBJECT HAS HISTORY OF HTN, COPD, SEIZURES AND RA
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。BMI は 29.6（過体重と判断された），喫煙者（1.5 箱／日を 40 年間）であった。病歴は，高血圧，高脂血症，慢性閉塞性肺疾患，発作性障害／痙攣，一過性脳虚血発作及び狭心症であった。被験者は脳血管発作を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 86 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は，突然の意識消失を発現し，続いて表情に困難を伴う左顔面麻痺及び左側脱力を認め，入院した。被験者は先行して狭心症の悪化（消失）を発現していた。治療薬として，アルテプラーゼが投与された。臨床検査の結果に問題は認められなかった。入院時の頭部のコンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査で，脳血管発作や出血は認められず，頭部の血管造影 CT 検査では，重大な動脈閉塞，狭窄又は塞栓症は認められなかった。同日，胸部 X 線検査で若干の吸気不足が示唆され，印象としては，わずかに斑状すりガラス陰影のようであったが，治験責任医師の同意は得られなかった。心エコー検査の結果，心嚢液貯留は認められなかった。治験責任医師によると，被験者は左側の不全片麻痺から著し

く回復し，退院時に再度行った頭部の CT 検査では急性脳血管発作やその他の異常所見は認められなかった。追跡調査の胸部 X 線検査で異常はみられず，頚部の磁気共鳴血管造影検査でも右頚動脈分岐部内に重大な疾患は認められなかった。治験責任医師は，「少なくとも若干の右頚動脈狭窄が報告されているが，超音波検査で狭窄又は狭窄の程度を明確に確認できなかった。しかし診察の結果，本患者は注意が必要であった。患者に脳障害は認められず，軽度の左側周辺視野欠損を有していた以外，上肢と下肢の両方の力が同程度であり，不全片麻痺の徴候はみられなかった。」と説明した。投与 89 日目，被験者は退院して帰宅し，本事象は消失したと判断された。投与 85 日目，本事象のため治験薬の投与が中断され，投与 91 日目に再開された。

治験責任医師及び治験依頼者は，脳血管発作は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，被験者が心血管系事象に対する複数のリスク因子（40 年間の喫煙歴，過体重，高脂血症及び基礎疾患の関節リウマチ）を有しており，いずれも本事象の素因となることを挙げた。また，被験者は慢性閉塞性肺疾患及び発作性障害／痙攣の病歴に加え，一過性脳虚血発作及び狭心症の病歴も有していた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

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

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	8[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA	[redacted]19[redacted]
HEARING DISORDER: HEARING LOSS	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: HYPERLIPIDEMIA	
HYPERTENSION	
OSTEOARTHRITIS	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
MEMORY LOSS	20[redacted]
ORTHOSTATIC HYPOTENSION	20[redacted]
RIGHT BUNDLE BRANCH BLOCK	
VENOUS STASIS ULCER	[redacted]20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: CATARACT SURGERY	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: VERICOSE VEIN SURGERY	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, P10Y 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 PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 72	72

Other Medications - Medications 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
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 19[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
TAMSULOSIN	0.4 MG	QD	Y: 19[redacted]	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] / 73 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Age at AE Onset	8[redacted]
AE Stopped Rx Day	95 (23 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Duration of AE	23 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
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）の白人男性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。元喫煙者（0.5 箱／日を 10 年間，19[redacted] 年に禁煙）であった。関連する病歴は，胸膜癒痕，胸膜肥厚，右脚ブロック及び高血圧であった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，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 73 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 1 日目），被験者は肺炎のため入院した。入院時の記録によれば，被験者は失神の発作を発現した。入院時の胸部 X 線検査で，右肺基底部に軽度の浸潤が認められた。複数回の胸部 X 線検査で，主に右肺上葉に認められた広範囲に及ぶ斑状

肺浸潤は，経時的な改善が認められた。そのうちの 1 回の検査で，軽度のうっ血性心不全が疑われる所見も認められたが，うっ血性心不全に関連する徴候は認められなかった。甲状腺超音波検査で甲状腺腫瘤が認められ，心電図検査では右脚ブロックが認められた。頭部のコンピュータ断層撮影検査では，右脳に凸状硬膜下ヒグローマが認められた（mass effect なし）。治療薬として，アジスロマイシン，セフトリアキソン，メチルプレドニゾロン及び Bactrim が投与された。併用薬は，メトトレキサート及び prednisone であった。投与 82 日目，被験者は退院した。投与 95 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 23 日目），本事象は消失したと判断された。本事象のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 72 日目）。

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，他の病因として，併用していた免疫抑制薬による免疫防御能低下及び高齢であることを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
急性腎障害	X	X		X
吐血		X		
大腸穿孔	X	X		X
敗血症	X	X		X
心室性頻脈	X			

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

Medical History*	Onset Date
EYE DISEASE/DISORDER: BILATERAL CATARACTS	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: OCCASIONAL HEARTBURN	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: BILATERAL BUNIONS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CERVICAL DYSPLASIA	19[redacted]
POST MENOPAUSAL	
SEASONAL ALLERGIES	20[redacted]
GASTROINTESTINAL: APPENDECTOMY	20[redacted]
GENITOURINARY: BENIGN BILATERAL LUMPECTOMY	19[redacted]
GENITOURINARY: LEEP PROCEDURE	19[redacted]
NEUROLOGIC AND PSYCHIATRIC SYSTEM: RIGHT CARPAL TUNNEL REPAIR	[redacted]20[redacted]

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

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 112	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
CALCIUM	600 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LYSINE	1000 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MULTIVITAMIN	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	12.5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	113
CELECOXIB	200 MG	QD	-263	ONGOING
LEVOFLOXACIN	500 MG	OTHER	113	113
METRONIDAZOLE	500 MG	TID	113	114
CIPROFLOXACIN	400 MG	QD	113	116
ADENOSINE	3 MG	OTHER	114	114
ADENOSINE	6 MG	OTHER	114	114
VANCOMYCIN	1000 MG	QD	114	114
PIPERACILLIN	2.25 G	QID	114	116

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

Event Description	HEMATEMESIS
Preferred term	吐血
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 112
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	113 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Duration of AE	2 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	

Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	NONE

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

Event Description	ACUTE RENAL FAILURE
Preferred term	急性腎障害
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 113 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	120 (8 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Duration of AE	8 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

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

Event Description	PERFORATED SIGMOID COLON
Preferred term	大腸穿孔
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 113 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	113 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Duration of AE	1 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 #4: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	SEPSIS
Preferred term	敗血症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 113 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	149 (37 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Duration of AE	37 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	PERFORATION OF THE SIGMOID COLON
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION, LIFE THREATENING

EVENT #5: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	VENTRICULAR TACHYCARDIA
Preferred term	心室性頻脈
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 114 (2 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	114 (2 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Duration of AE	1 DAYS
Severity	LIFE THREATENING
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	SEPSIS
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。憩室炎の病歴はなかった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は大腸穿孔，急性腎障害，吐血，心室性頻脈及び敗血症を発現した。

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

投与 112 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は軽度の吐血を発現した。投与 113 日目，被験者は S 状結腸穿孔，急性腎不全及び敗血症を発現した。同日，被験者は入院した。主な徴候及び症状は，指示に対する反応遅滞，蒼白，コーヒー残渣様吐物（2 日間），便秘，下痢及び悪心であった。急性腎不全の症状は，錯乱状態，脱力及び疲労であった。治療として，結腸瘻造設を伴う S 状結腸切除術及び透析を行った。治療薬として，レボフロキサシン，メトロニダゾール，シプロフロキサシン，バンコマイシン及びピペラシリンが投与された。吐血，急性腎障害，大腸穿孔及び敗血症のため，メトトレキサートの投与は中止された。投与 114 日目，被験者は心室性頻脈を発現した。狭心症の病歴はなく，心室性頻脈の発現前 24 時間に狭心症に相当する症状は認められなかった。心電図検査が行われた（検査結果を要求したが提供されなかった）。治療薬として，アミオダロン及びアデノシンが投与された。S 状結腸穿孔，急性腎障害及び吐血のため，治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 112 日目）。投与 113 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 1 日目），吐血及び大腸穿孔は消失したと判断された。投与 114 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 2 日目），心室性頻脈は消失したと判断された。投与 120 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 8 日目），急性腎障害は消失したと判断された。投与 147 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 37 日目），敗血症は消失したと判断され，2 日後に被験者は退院した。詳細情報を要求したが，提供されなかった。

治験責任医師は，吐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，大腸穿孔は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，急性腎障害は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，急性腎障害は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，S 状結腸穿孔に伴う腸出血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，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，S 状結腸穿孔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，心室性頻脈は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，S 状結腸穿孔に伴う腸出血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	Death	Event of Interest
胸痛	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]
EMPHYSEMA/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: COPD	[redacted]20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: ACID REFLUX	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BIPOLAR	[redacted]20[redacted]
CYSTECTOMY RIGHT OVARY (NON-CANCEROUS)	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA	[redacted]20[redacted]
POST-MENOPAUSAL	20[redacted]
REMOVAL OF RIGHT OVARY (NON-CANCEROUS)	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (ONGOING, P36Y 0.5 PACK)	
CIGARS (ONGOING)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 92	92
ABT-494 15 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] /	[redacted]20[redacted] /	76

ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	93 [redacted]20[redacted] / 169	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
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
CELECOXIB	200 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	1000 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	12.5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	2.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DULOXETINE	60 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
QUETIAPINE	400 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
BUDESONIDE W/FORMOTEROL FUMARATE	2 PUFFS OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SALBUTAMOL	90 OTHER	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
ROSUVASTATIN	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	40 MG	QD	77	79
PREDNISONE	30 MG	QD	80	82
PREDNISONE	20 MG	QD	83	85
GLYCERYL TRINITRATE	0.4 MG	PRN	85	85

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	CHEST PAIN
Preferred term	胸痛
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 85
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	88
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	GERD

Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。BMI は 32.8（肥満と判断された），タバコ喫煙者（0.5 箱／日を 36 年間）及び葉巻喫煙者，飲酒者（少量）であった。関連する病歴は，胃食道逆流性疾患，高脂血症及び肺気腫／慢性閉塞性肺疾患であった。被験者は胸痛を発現した。

Clinical Course of Event 1:

被験者は先行して気管支炎（投与 82 日目に消失）を発現した。投与 85 日目，被験者は胸痛を発現し，同日入院した。胸痛の症状のため，救急車で救急治療室に搬送された。被験者は，ベッドで眠ろうとしていたときに胸痛が始まり，首から胸骨後下部へ移行したと説明した。治療薬として，救急治療室でニトログリセリンの舌下投与（1 回）及びアスピリンの投与がされた。関連する併用薬は，オメプラゾールであった。入院時及び翌日の心トロポニンは 0.04 mcg であった（基準範囲は提供されなかった）。被験者は心臓医の診察も受けた。心カテーテル検査で，冠動脈に問題は認められなかった。被験者は禁煙を勧められ，血圧のモニタリングを継続するよう指導された。本事象のため治験薬の投与は中断された（中断前の最終投与日は投与 85 日目）。投与 88 日目，治験薬の投与が再開され，本事象の再発は認められなかった。投与 88 日目，本事象は消失したと判断され，同日，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，被験者が胸痛を引き起こす複数の素因（慢性閉塞性肺疾患，胃食道逆流性疾患及び心電図調律異常）を有していたこと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	Death	Event of Interest
胃食道逆流性疾患		X		
心嚢液貯留	X			

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

Medical History*	Onset Date
ASTHMA: ASTHMA	19[redacted]
CANCER: BASAL CELL CARCINOMA	19[redacted]
EMPHYSEMA/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	19[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHOLESTASIS	19[redacted]
DISC DEGENERATION	19[redacted]
ENDOMETRIAL HYPERPLASIA	19[redacted]
OSTEOPOROSIS	19[redacted]
PENICILLIN ALLERGY	19[redacted]
TONSILITIS	19[redacted]
VITAMIN D DEFICIENCY	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: CHOLECYSTECTOMY	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: HYSTERECTOMY WITHOUT OOPHORECTOMY	[redacted]19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: LEFT FOOT MTP 3-4, IP 1,2,3 SURGERY-RA DEFORMITY	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: TONSILLECTOMY	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2)
CIGARETTES (BEFORE, P48Y 1.5 PACK)	

CIGARS (NEVER)

PIPES (NEVER)

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 25	25

Other Medications - Medications 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	20 MG	EVERY WEEK	Y: 19[redacted]	35
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
CALCIUM	600 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	1000 IU	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
HYDROXYCHLOROQUINE	200 MG	BID	Y: 19[redacted]	ONGOING
LISINOPRIL	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	500 MG	PRN	Y: 19[redacted]	ONGOING
TIZANIDINE	2 MG	PRN	Y: 19[redacted]	ONGOING
TOCOPHEROL	400 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
TRAMADOL	50 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
PANTOPRAZOLE	10 MG	BID	20	ONGOING
LEVOFLOXACIN	750 MG	QD	43	58
DILTIAZEM	10 MG	OTHER	44	44
BENZONATATE	100 MG	PRN	44	50
CEFAZOLIN	2 G	TID	44	50
ENOXAPARIN	40 MG	QD	44	50
IPRATROPIUM W/SALBUTAMOL	3 ML	OTHER	44	50
METHYLPREDNISOLONE	80 MG	TID	44	50
MORPHINE	1 MG	PRN	44	50
NALOXONE	.04 MG	PRN	44	50
ONDANSETRON	4 MG	PRN	44	50
OXYCOCET	5/325 MG	PRN	44	50
PETHIDINE	25 MG	PRN	44	50

SOTALOL	40 MG	BID	44	50
METOPROLOL	25 MG	QD	44	ONGOING

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

Event Description	EXACERBATION OF GERD
Preferred term	胃食道逆流性疾患
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 19
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	YES
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	PERICARDIAL EFFUSION
Preferred term	心嚢液貯留
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 44 (19 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	50 (25 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Duration of AE	7 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	HYPERTENSION SMOKING HISTORY
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。元喫煙者（1.5 箱／日を 48 年間，20[redacted] 年に禁煙）であった。関連する病歴は，喘息，肺気腫／慢性閉塞性肺疾患，胃食道逆流性疾患及び高血圧であった。被験者は胃食道逆流性疾患及び心嚢液貯留を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 19 日目，被験者は胃食道逆流性疾患の悪化を発現した。併用薬はオメプラゾールであった。治療薬として，pantoprazole が投与された。投与 25 日目，本事象のため治験薬の投与は中止された。最終診察時点で，本事象は未消失と判断された。

治験責任医師は，胃食道逆流性疾患の悪化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 44 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 19 日目），被験者は息切れ，疲労及び乾性咳嗽を発現し，胸を締め付けるような不安定狭心症（休息時及び労作時）のため救急治療室を受診して心嚢液貯留により入院した。治療薬として，レボフロキサシン，イプラトロピウム，メチルプレドニゾロン，oxycocet，benzonatate，セファゾリン及び prednisone が投与された。併用薬はヒドロキシクロロキンであった。心膜穿刺術は奏功せず，心嚢液排出のため剣状突起下心膜開窓術が行われ，心嚢液貯留は消失した。被験者は，合併症として，うっ血性心不全を伴わない胸水，心房細動及び心拡大も発現した。投与 50 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 25 日目），被験者は退院し，心嚢液貯留は消失したと判断された。被験者には本事象に関連する家族歴があり，冠動脈疾患，高血圧及び急性心筋梗塞を有する兄（又は弟），うっ血性心不全を有する姉（又は妹），並びに脳血管発作を有する母がいた。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，心嚢液貯留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，治験薬の投与中止から約 3 週間後に本事象が発現したことから時間的な関連性は考えにくく，心嚢液貯留の既知のリスク因子である既存の慢性閉塞性肺疾患及び高血圧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	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]	Placebo/ABT-494 30 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
HIOSTORY OF ALOPECIA	20[redacted]
INFLAMMED SEBORRHEIC KERATOSIS	[redacted]20[redacted]
INSOMONIA	20[redacted]
POST MENAPAUSAL	20[redacted]
RANDOM ECCHYMOTIC AREAS	20[redacted]
SELF REPORTED MURMUR	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT TOTAL KNEE REPLACEMENT	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT TOTAL KNEE REPLACEMENT	[redacted]20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: TUBAL LIGATION	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (BEFORE, P20Y 1 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 85	85
ABT-494 30 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 86	[redacted]20[redacted] / 168	83
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 169	/	

Other Medications - Medications 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
MELATONIN	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	2 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LOSARTAN	25 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
KETOCONAZOLE	1 OTHER	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLINIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	58	ONGOING
METHOTREXATE	7.5 MG	EVERY WEEK	95	ONGOING
DIPHENHYDRAMINE	UNKNOWN MG	OTHER	150	150
IBUPROFEN	UNKNOWN MG	PRN	150	150
METOCLOPRAMIDE	UNKNOWN MG	OTHER	150	150

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

Event Description	INFLUENZA
Preferred term	インフルエンザ
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 150
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	151
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	VIRAL
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，開始時にプラセボ群，投与 12 週時にウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。元喫煙者（1 箱／日を 20 年間，19[redacted] 年に禁煙）であった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があった。被験者はインフルエンザを発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 150 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は，頭痛，発熱（38.4°C），一過性の口腔咽頭痛，咳嗽，浮動性めまい，霧視及び疲労のため救急救命室を受診し，検査のため 1 泊入院した。被験者は先行して複数の尿路感染及び脱毛症を発現していた。ウイルス症候群の疑いと診断された。インフルエンザの確定診断はされなかった。スクリーニング後（日付不明）に被験者はインフルエンザワクチンを接種していた。頭部のコンピュータ断層撮影検査で異常は認められず，胸部 X 線画像はクリアで，肺は良好に拡張し，浸出液はなく，軽度の骨減少症が認められた。被験者は腰椎穿刺を拒否した。治療薬として，ジフェンヒドラミン，メトクロプラミド及びイブプロフェンが投与された。併用薬は，メトトレキサート及び prednisone であった。投与 148～153 日目まで，本事象のため治験薬の投与は中断された。治験薬の投与再開に際し，本事象の再発は認められなかった。投与 151 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，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，被験者（6[redacted] 歳）の接触感染によるウイルス症候群を挙げた。20[redacted] 年にインフルエンザワクチンの接種記録があり，インフルエンザの可能性は低い。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

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

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

Medical History*	Onset Date
DIABETES MELLITUS	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: STABLE	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ANXIETY	20[redacted]
APPENDICITIS	[redacted]20[redacted]
HERNIATED DISC	19[redacted]
LACTOSE INTOLERANCE	20[redacted]
LEFT KNEE EFFUSION	[redacted]20[redacted]
LOW TESTOSTERONE	20[redacted]
RECURRENT TONSILLITIS	19[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: TONSILLECTOMY AND ADENOIDECTOMY	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: BACK (LUMBAR) SURGERY	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT KNEE REPAIR	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: APPENDECTOMY	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2)
CIGARETTES (ONGOING, P30Y 1 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose	Last Dose	Duration

		Date/Day	Date/Day	(Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 86	86
ABT-494 30 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 87	[redacted]20[redacted] / 168	82
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 169	/	

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ANASTROZOLE	1 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
FENOFIBRATE	130 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
HERBAL ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC REM	4800 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MULTIVITAMIN	1 TAB MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
POTASSIUM	595 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
QUERCETIN	500 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SERTRALINE	75 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
TESTOSTERONE	200 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
SIMVASTATIN	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	113
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	110
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METFORMIN	1000 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
VIMOVO	20/500 MG	BID	-51	114
GABAPENTIN	300 MG	BID	109	421
GABAPENTIN	600 MG	OTHER	109	421

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	CERVICAL MYELOPATHY
Preferred term	頚髄症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 109
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	421 (253 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Duration of AE	313 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by	NO REASONABLE POSSIBILITY

Investigator	
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	TRAUMA
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人男性であり，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），椎間板ヘルニア，腰椎手術及び糖尿病であった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年，20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は頚髄症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 109 日目，被験者は脱力及び平衡障害を発現し，5 日後に入院した。被験者は本事象発現の約 1 ヵ月前に転倒し，脳の磁気共鳴画像検査で第 3～4 頚椎の頚部脊柱管狭窄症が疑われた。投与 115 日目，骨髄のコンピュータ断層撮影検査で，第 8～9 胸椎に慢性的な椎間板圧潰及び終板変性が認められ，第 8～9 胸椎の包膜嚢に腹側の圧痕により中等度に平坦化した脊髄影が認められた。頚椎前方除圧術並びに第 3～4 頚椎及び第 4～5 頚椎の固定術が，左股関節の骨髄穿刺による腸骨移植片採取とともに行われた。本事象のためメトトレキサートの投与が中断され，治療薬として，ガバペンチンが投与された。投与 112 日目，本事象のため治験薬の投与は中断され，投与 123 日目に再開された。投与 120 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），被験者は退院した。投与 421 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 253 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，頚髄症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，既存の変性変化がありながら以前に転倒したこと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	Death	Event of Interest
胆嚢炎	X			
膵炎	X			

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

Medical History*	Onset Date
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
POST MENOPAUSAL	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: TOTAL LEFT KNEE REPLACEMENT	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: TOTAL RIGHT KNEE REPLACEMENT	[redacted]20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: TUBAL LIGATION	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 15 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 142	58

Other Medications - Medications 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	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
VICODIN	7.5/325 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
MEROPENEM	UNKNOWN OTHER	OTHER	122	123

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	CHOLECYSTISIS
Preferred term	胆嚢炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 121
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	126
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	ABDOMINAL PAIN
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	PANCREATITIS
Preferred term	膵炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 146 (4 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	157 (15 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
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	GALLSTONE

Discontinued Study Drug 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，開始時にプラセボ群，投与 12 週時にウパダシチニブ 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。病歴は，関節リウマチ（19[redacted] 年～）であった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は胆嚢炎及び膵炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 121 日目，被験者は背部に放散する上腹部痛を発現し，翌日入院した。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼは 237 U/L（基準範囲：8～42 U/L），アラニンアミノトランスフェラーゼは 250 U/L（基準範囲：13～69 U/L）及びアルカリホスファターゼは 168 U/L（基準範囲：38～126 U/L）であった。腹部超音波検査で急性胆嚢炎，胆石症及び胆嚢周囲浮腫が認められた。腹腔鏡下胆嚢摘出術が行われた。治療薬として，メロペネムが投与された。併用薬は，prednisone，hydrocodone APAP 及びメトトレキサートであった。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 126 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，胆嚢炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，胆嚢炎の素因となる年齢及び性別の両方を挙げた。

Clinical Course of Event 2:

投与 146 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 4 日目），被験者は微熱並びに悪心及び嘔吐を伴う上腹部痛（1 日間）を発現した。翌日，被験者は入院した。腹部は柔らかく，上腹部に圧痛があり，腸音が認められた。白血球数は 22.5 × 10^3 /uL（基準範囲：3.85～11 × 10^3 /uL）であった。ビリルビン増加が報告された（測定値は報告されなかった）。腹部のコンピュータ断層撮影検査（造影剤あり）で，中等度の胆道拡張を伴う膵炎に合致する所見が認められた。磁気共鳴胆道膵管画像検査（造影剤なし）で急性膵炎が認められ，軽度の拡張が持続するのみで胆管及び膵管の拡張に顕著な改善がみられた。胆管系に結石は認められなかった。おそらく被験者は急性胆道膵炎を発現したが，結石は既に通過したと推定された。したがって外科的介入は不要であった。治療薬として，メロペネムが投与された。併用薬は，prednisone，hydrocodone APAP 及びメトトレキサートであった。治験薬の投与は本事象発現前に中止された（最終投与日は投与 142 日目）。白血球数は，徐々にベースライン値へ復し始めたとの報告があった。退院までに被験者の気分は回復し，投与 157 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 15 日目），被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，膵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，直近に発現した重篤な有害事象の胆嚢炎を挙げ，胆嚢炎及び膵炎のよくある原因である胆石症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	Death	Event of Interest
深部静脈血栓症	X			
肺塞栓症	X			

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

Medical History*	Onset Date
CONGESTIVE HEART FAILURE	[redacted]20[redacted]
HEARING DISORDER: SENSOINEURAL HEARING LOSS OF BOTH EARS	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION: ESSENTIAL	[redacted]20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	[redacted]20[redacted]
OBESITY	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: MERALGIA PARESTHETICA	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BAKERS CYST, LEFT LEG	[redacted]20[redacted]
CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY	[redacted]20[redacted]
DERMATITIS	[redacted]20[redacted]
DIVERTICULOSIS	[redacted]20[redacted]
DYSPNEA	[redacted]20[redacted]
EDEMA, LOWER EXTREMITY	[redacted]20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA	[redacted]20[redacted]
ONYCHOMYCOSIS OF TOENAIL	[redacted]20[redacted]
POST-MENOPAUSAL	20[redacted]
PULMONARY HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
SCREENING COLONOSCOPY	[redacted]20[redacted]
SPINAL STENOSIS	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: MATRIXECTOMY	[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] / 87	87
ABT-494 15 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 88	[redacted]20[redacted] / 168	81
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 169	/	

Other Medications - Medications 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
LEVOTHYROXINE	100 UG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
VICODIN	7.25-325 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
ATORVASTATIN	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LISINOPRIL	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METOPROLOL	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CLONIDINE	0.2 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	25 MG	EVERY WEEK	-294	154
PREDNISONE	5 MG	BID	-128	151
FUROSEMIDE	20 MG	TID	50	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	80 MG	OTHER	126	126
DEXAMETHASONE	2 MG	BID	126	135
AMOXICILLIN	500 MG	BID	143	149
HEPARIN	10,000 IU	OTHER	149	149
IOPAMIDOL	60 ML	OTHER	149	149
METHYLPREDNISOLONE	125 MG	OTHER	149	149

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	BILATERAL PULMONARY EMBOLISM
Preferred term	肺塞栓症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 149
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	152
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	CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY
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	ACUTE DEEP VEIN THROMBOSIS, LEFT PERONEAL
Preferred term	深部静脈血栓症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 151
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	152
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	CHRONIC VENOUS INSUFFICIENVY
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，開始時にプラセボ群，投与 12 週時にウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。BMI は 46.1（肥満と判断された），非喫煙者であった。関連する病歴は，うっ血性心不全，肺高血圧症，高血圧，慢性静脈機能不全，高脂血症，呼吸困難，甲状腺機能低下症及び下肢の浮腫であった。深部静脈血栓症，肺塞栓症及び心房細動の

病歴はなかった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（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 Events 1 and 2:

先行して憩室症及び気管支炎（いずれも消失），並びに左下肢の静脈瘤（未消失）を発現した。投与 149 日目，被験者は呼吸困難のため救急科を受診し，入院した。コンピュータ断層撮影画像検査で両側肺塞栓症が認められた。投与 151 日目，下肢の血管超音波検査で左腓骨静脈に急性深部静脈血栓症が認められた。トロポニン I は 0.034 ng/mL（基準範囲：0.06～0.49 ng/mL）であり，心電図所見は正常であった。治療薬として，ヘパリン，メチルプレドニゾロン，アピキサバン及び酸素が投与された。併用薬は，メトトレキサート及び prednisone であった。肺塞栓症及び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 152 日目，被験者は退院し，肺塞栓症及び深部静脈血栓症は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，肺塞栓症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，被験者が肺塞栓症の素因となる心原性リスク因子（長年の高血圧）及び非心原性リスク因子（甲状腺機能低下症，高脂血症，高齢，肥満）の両方を有していたことを挙げた。また，被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月に有害事象として左下肢の静脈瘤を発現していた。

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，被験者が深部静脈血栓症の素因となる複数のリスク因子（甲状腺機能低下症，高脂血症，高齢，肥満）を有していたことを挙げた。また，被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月に有害事象として左下肢の静脈瘤を発現しており，直近でも深部静脈血栓症のリスクをより上昇させる感染性事象（20[redacted] 年 [redacted] 月の気道感染及び 20[redacted] 年 [redacted] 月の憩室炎）を発現していた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
肝酵素上昇				X
前立腺癌	X	X		X

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

Medical History*	Onset Date
BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA	20[redacted]
CHOLELITHIASIS	[redacted]20[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: DRUG INDUCED FEVER	[redacted]20[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: DRUG INDUCED LIVER DAMAGE	[redacted]20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	[redacted]20[redacted]
IMMUNE DEFICIENCY DISEASE: SJOGREN'S SYNDROME	[redacted]20[redacted]
NEPHROLITHIASIS: RENAL CYST	[redacted]20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
PEPTIC ULCER DISEASE: DUODENAL ULCER	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]
TUBERCULOSIS: INACTIVE TUBERCULOSIS ON BOTH UPPER LOBES	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
GASTRITIS	[redacted]20[redacted]
LYMPHADENOPATHY	[redacted]20[redacted]
PERITONSILAR ABSCESS	[redacted]20[redacted]
VOCAL POLYP	[redacted]20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: LARYNGO-MICRO SURGERY WITH LASER	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (BEFORE, P40Y 0.5 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 56	56

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	28
REBAMIPIDE	200 MG	BID	-97	ONGOING
TRIAMCINOLONE	2 MG	QD	-97	ONGOING
CELECOXIB	200 MG	QD	-36	ONGOING
HYDROXYCHLOROQUINE	200 MG	BID	-36	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	2 MG	QD	-36	ONGOING
ISONIAZID	300 MG	QD	-21	56
PYRIDOXINE	50 MG	QD	-21	56
FINASTERIDE	1 OTHER	QD	8	41
TAMSULOSIN	1 OTHER	QD	8	41
BICALUTAMIDE	50 MG	QD	42	ONGOING

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

Event Description	PROSTATE CANCER
Preferred term	前立腺癌
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 8
Age at AE Onset	7[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	AGE BUT UNCLEAR
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES

SAE Criteria	IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	LIVER ENZYME ELEVATION
Preferred term	肝酵素上昇
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 57 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
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	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）の韓国人男性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。元喫煙者（0.5 箱／日を 40 年間，20[redacted] 年に禁煙）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（19[redacted] 年～），良性前立腺肥大症，結核感染の既往及び薬剤誘発性肝損傷であった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（19[redacted] 年～）及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は前立腺癌及び肝酵素上昇を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 8 日目，被験者は前立腺癌を発現した。主な徴候及び症状は，排尿困難及び前立腺特異抗原レベルの増加（測定値は提供されなかった）であった。投与 22 日目，前立腺生検が行われ，前立腺癌と確定診断された（生検の具体的な結果は報告されなかった）。治療薬として，タムスロシン及びフィナステリドが投与された。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，ヒドロキシクロロキン及びトリアムシノロンであった。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 56 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，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，本事象発現までに治験薬が投与された期間は 8 日間のみであることから時間的な関連性は考えにくく，高齢及び喫煙歴（40 年間）と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 57 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 1 日目），被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は肝酵素上昇を発現した。先行して発現した事象として肝機能検査異常（消失）があった。関連する臨床検査値を下表に示す。治験薬の投与は，本事象発現前に中止された。治療及び症状の報告はなかった。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，メチルプレドニゾロン及びトリアムシノロンであった。投与 20 日前～投与 56 日目まで，イソニアジドが投与された。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。

表 1

Treatment Day	Description	Alanine aminotransferase (ref. range: 6- 35 U/L)	Aspartate aminotransferase (ref. range: 11- 36 U/L)	Total Bilirubin (ref. range: 0.2-1.2 mg/dL)
-29	Screening	24	17	0.7
0	Baseline	15	19	0.8
17	Week 2	50	36	1.3
29	Week 4	46	38	1.3
57	*Period 1 Premature Discontinuation*	*106*	*72*	*0.9*
85	Period 1 30 Day Follow Up	108	59	0.8

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
帯状疱疹		X		X
ウイルス性気道感染	X			X

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

Medical History*	Onset Date
CARDIAC ARRHYTHMIA: PREMATURE ATRIAL COMPLEXES	[redacted]20[redacted]
DEGENERATIVE DISC DISEASE: HERNIATED DISC IN BACK	19[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: SEASONAL ALLERGIES	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHICKEN POX	19[redacted]
HERPES ZOSTER (LOCALIZED)	19[redacted]
PINCHED NERVE IN NECK	20[redacted]
RHEUMATOID LUNG DISEASE	[redacted]20[redacted]
GASTROINTESTINAL: INGUINAL HERNIA REPAIR SURGERY RIGHT SIDE	19[redacted]
GENITOURINARY: VASECTOMY	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: CARPEL TUNNEL SURGERY RIGHT HAND	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LAMINECTOMY	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (ONGOING, 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 PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 15 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 112	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
IBUPROFEN	200 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
MULTIVITAMINS	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PSEUDOEPHEDRINE	60 MG	PRN	Y: 19[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	113
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
VALACICLOVIR	1 G	TID	105	111
FLUTICASONE	1 OTHER	BID	119	ONGOING
GUAIFENESIN	5 ML	OTHER	119	ONGOING
SALBUTAMOL	2 OTHER	QID	119	ONGOING

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

Event Description	HERPES ZOSTER LOCALIZED.
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 103
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	111
Duration of AE	9 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 OF INTEREST*

Event Description	VIRAL RESPIRATORY INFECTION
Preferred term	ウイルス性気道感染
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 119 (7 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	127 (15 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
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	VIRAL INFECTION OF LUNGS.
Discontinued Study Drug 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（1 箱／日を 25 年間）であった。関連する病歴は，リウマチ性肺疾患，水疱瘡，帯状疱疹，季節性アレルギーであった。帯状疱疹ワクチンの接種歴はなかった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は帯状疱疹及びウイルス性気道感染を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 103 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は単一の皮膚分節に帯状疱疹を発現した。臨床検査値を下表に示す。バラシクロビルが投与された。帯状疱疹のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 112 日目）。投与 111 日目，帯状疱疹は消失したと判断された。投与 119 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 7 日目），被験者は息切れ及び全身脱力のため入院し，ウイルス性気道感染と診断された。既存のリウマチ性肺疾患に加え，被験者は慢性閉塞性肺疾患及び慢性収縮期うっ血性心不全と診断された。治療薬として，サルブタモール，フルチカゾン，グアイフェネシン，及び prednisone が投与された。帯状疱疹及びウイルス性気道感染のため，投与 113 日目にメトトレキサートの投与は中止された。投与 127 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 15 日目），ウイルス性気道感染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，ウイルス性気道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，既存のリウマチ性肺疾患及び心疾患の合併が息切れ及びそれに伴う疲労感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 (ALC) (Reference Range: 0.80-3.00 × 10^3/uL)	Absolute Neutrophil Count (ANC) (Reference Range: 1.96-7.23 × 10^3/uL)
1	2.29	6.14
85	1.39	6.58
113	1.45	8.42

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
急性心筋梗塞	X			X

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

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: NONE	[redacted]20[redacted]
CORONARY ARTERY DISEASE: SUBJECT HAS A HISTORY OF CARDIAC RELATED SURGERIES.	20[redacted]
DIABETES MELLITUS	20[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: CODEINE	19[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: SULFA DRUGS	[redacted]20[redacted]
EMPHYSEMA/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
TUBERCULOSIS: LATENT	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ALLERGY TO SHELLFISH	20[redacted]
CARDIAC CATHETERIZATION	20[redacted]
DEPRESSION/ANXIETY	19[redacted]
ELEVATED GLUCOSE	[redacted]20[redacted]
HEART BURN	20[redacted]
HIGH CHOLESTEROL	20[redacted]
MILD AORTIC VALVE DISEASE	[redacted]20[redacted]
MULTIPLE-RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS INFECTION	[redacted]20[redacted]
NEUROPATHIC PAIN	20[redacted]
POLYARTHRALGIA	20[redacted]
POST-MENOPAUSAL	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTS X 3	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: GALL BLADDER REMOVED	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	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 162	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
ACETYLSALICYLIC ACID	325 MG	QD	Y: 20[redacted]	172
DILTIAZEM	120 MG	QD	Y: 20[redacted]	172
BENAZEPRIL	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	207
PRAVASTATIN	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	207
ALPRAZOLAM	0.25 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
BUDESONIDE W/FORMOTEROL FUMARATE	80/4.5 UG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
BUSPIRONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CYCLOBENZAPRINE	10 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
FUROSEMIDE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
HYDROXYCHLOROQUINE	200 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
INSULIN DETEMIR	300 IU	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
MONTELUKAST	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PANTOPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SERTRALINE	100 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
TRAMADOL	50 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
DARBEPOETIN ALFA	500 OTHER	OTHER	143	ONGOING
PRAVASTATIN	20 MG	QD	159	ONGOING
ENOXAPARIN	110 MG	OTHER	167	167

KETOROLAC	15 MG	OTHER	167	167
CYCLOBENZAPRINE	10 MG	PRN	167	171
GLUCAGON	1 MG	PRN	167	172
GLUCOSE	4 G	PRN	167	172
GLYCERYL TRINITRATE	0.4 MG	PRN	167	172
HEPARIN	BOLUS OTHER	PRN	167	172
LORAZEPAM	0.5 MG	BID	167	172
ONDANSETRON	4 MG	PRN	167	172
PARACETAMOL	650 MG	PRN	167	172
PARACETAMOL	650 MG	PRN	167	172
PREDNISONE	20 MG	PRN	167	172
PROMETHAZINE	25 MG	PRN	167	172
SALBUTAMOL	2.5/3 OTHER	PRN	167	172

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

Event Description	NON-ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION
Preferred term	急性心筋梗塞
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 167 (5 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	172 (10 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Duration of AE	6 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 HAS HISTORY OF CORONARY ARTERY DISEASE, DIABETES, HIGH CHOLESTEROL AND HYPERTENSION. SUBJECT HAS ALSO UNDERGONE CARDIAC CATHETERIZATION IN 20[redacted] AND CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING IN THE PAST.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，開始時にプラセボ群，投与 12 週時にウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。BMI は 42.7（肥満と判断された），非喫煙者であった。関連する病歴は，高血圧，冠動脈疾患，慢性閉塞性肺疾患，慢性貧血，心カテーテル検査，軽

度の大動脈弁疾患，関節リウマチ（20[redacted] 年），糖尿病，3 枝冠動脈バイパス術及び高コレステロール血症であった。心筋梗塞の家族歴があった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（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 167 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 5 日目），被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は呼吸困難及び胸痛のため受診し，非 ST 上昇型心筋梗塞と診断され入院した。被験者は，貧血の悪化，洞性頻脈，急性うっ血性心不全，慢性閉塞性肺疾患の悪化，坐骨神経痛を伴う慢性背部痛の悪化，全身脱力及び疼痛，悪心，嘔吐，急性高カリウム血症及び急性腎障害を合併していた。診断のために実施した精密検査（胸部 X 線検査，心電図検査，心エコー検査，臨床検査を含む）の結果は心筋梗塞と合致した。心カテーテル検査が予定されたが，左股関節と下肢の疼痛のため長時間診察台に横臥することが出来ず実施されなかった。経皮的冠動脈形成術も著しい貧血のため延期された。治療薬として，β 遮断薬，glyceryl trinitrate，prednisone，サルブタモール イソソルビド及び抗凝固薬が投与された。併用薬は，ダルベポエチン，ベナゼプリル，インスリン デテミル，ブデソニド／ホルモテロール，モンテルカスト，ジルチアゼム，フロセミド，acetylsalicylic acid，プラバスタチン及びヒドロキシクロロキンであった。投与 172 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 10 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。被験者はリハビリテーションに移った。投与 162 日目，治験薬の投与は本事象発現前に中止された。

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，被験者が高血圧，肥満，糖尿病及び高コレステロールなどの本事象の素因となる複数のリスク因子を有していたことを挙げた。また，被験者は心疾患リスクを示唆する 3 枝冠動脈バイパス術の既往歴を有していた。

M13-542 試験（投与 60 週時）

治験の標題： 生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「bDMARD」）で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性関節リウマチ患者における一定用量の既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「csDMARD」）の併用下でウパダシチニブとプラセボを比較する，ランダム化，二重盲検，第 III 相試験	
治験実施施設： オーストラリア，オーストリア，ベルギー，カナダ，チェコ，エストニア，フィンランド，フランス，ドイツ，ギリシャ，ハンガリー，アイルランド，イスラエル，韓国，ラトビア，ニュージーランド，ポーランド，ポルトガル，プエルトリコ，ロシア，スロバキア，スペイン，スウェーデン，トルコ，英国，米国の 26 ヵ国，152 施設	
治験調整医師： [redacted]	
公表文献（参考資料）： 1 論文及び 10 抄録	
治験期間（年数）： 最初の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与 60 週時）	開発のフェーズ：III
目的： 第 1 ピリオド bDMARD で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性関節リウマチ患者を対象に，一定用量の csDMARD と併用でウパダシチニブ 30 mg 及び 15 mg（いずれも 1 日 1 回）を投与したときの安全性及び有効性（症状・徴候）をプラセボと比較する。 第 2 ピリオド 第 1 ピリオドを完了した関節リウマチ患者を対象に，ウパダシチニブ 30 mg 及び 15 mg（いずれも 1 日 1 回）投与時の長期的な安全性，忍容性及び有効性を評価する。 本報告書のデータカットオフ日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であり，その時点までにすべての被験者が第 2 ピリオドの投与 60 週時来院を終了した。	
被験者数（計画時と解析時）： 計画時：450 名（ウパダシチニブ群 300 名，プラセボ群 150 名），解析時：498 名（ウパダシチニブ群 329 名，プラセボ群 169 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）スクリーニング及びベースライン来院時に腫脹関節数が 6 ヵ所以上（66 関節に基づく），圧痛関節数が 6 ヵ所以上（68 関節に基づく），及びスクリーニング時に高感度 C-反応性蛋白（以下「CRP」）が 3 mg/L 以上（中央検査機関）である，4）bDMARD による治療歴があり，治験薬初回投与前に 1 種類以上の bDMARD 治療で効果が認められない（1 種類以上の bDMARD を 3 ヵ月以上にわたり投与したが効果不十分である，又は 1 種類以上の bDMARD 治療で不耐容若しくは毒性のために中止した［治療期間は問わない］），5）3 ヵ月以上にわたり csDMARD 療法を受けており，治験薬初回投与前 4 週間以上にわたり一定用量の csDMARD（メトトレキサート，クロロキン，ヒドロキシクロロキン，スルファサラジン又はレフルノミドに限定）を処方されている，6）ヤヌスキナーゼ阻害薬（トファシチニブ，バリシチニブ及び filgotinib を含むがこれらに限定しない）による治療歴がない，7）関節リウマチ以外の炎症性関節疾患の既往歴がない，8）治験薬初回投与前のスクリーニング期間中の臨床検査値が以下の基準に該当しない：血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」）が基準値上限（以下「ULN」）の 2 倍超，血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）が ULN の	

2 倍超，推定糸球体濾過率が 40 mL/min/1.73 m^2 未満（4 変数を用いた Modification of Diet in Renal Disease 簡易式に基づく），総白血球数が 2500/μL 未満，好中球数（絶対値）が 1500/μL 未満，血小板数が 100000/μL 未満，リンパ球数（絶対値）が 800/μL 未満，及びヘモグロビンが 10 g/dL 未満。

治験方法：

本試験は，2 つの投与期間で構成される第 III 相多施設共同試験であった。第 1 ピリオドは，csDMARD を一定用量で投与中であり，1 種類以上の bDMARD で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性関節リウマチ患者を対象に，関節リウマチの症状及び徴候に対するウパダシチニブ 30 mg 及び 15 mg（いずれも 1 日 1 回）の安全性及び有効性を，プラセボと比較する 24 週間，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較投与期間であった。第 2 ピリオドは，第 1 ピリオドを完了した関節リウマチの被験者を対象に，ウパダシチニブ 30 mg 及び 15 mg（いずれも 1 日 1 回）投与時の長期的な安全性，忍容性及び有効性を盲検下で評価する長期継続投与期間である。

本試験は，倫理的配慮に基づき必要以上の被験者を組み入れずに科学的及び規制上の目的を達成するため，約 450 名の被験者を世界各国の約 300 施設で組み入れるようデザインされた。したがって，組み入れられた被験者数が目標数に達した場合には，スクリーニングをしても組み入れない可能性があった。

試験期間には，35 日間のスクリーニング期間，24 週間のランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較投与期間（第 1 ピリオド），216 週間の盲検下長期継続投与期間（第 2 ピリオド），及び 30 日間の追跡調査期間（電話又は来院）が含まれた。

適格性基準を満たした被験者を以下の 4 つの群のいずれかに 2:2:1:1 の割合でランダム化した。

グループ 1：ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回（N = 150）（投与 1 日目～12 週時）→ ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回（投与 12 週時以降）

グループ 2：ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回（N = 150）（投与 1 日目～12 週時）→ ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回（投与 12 週時以降）

グループ 3：プラセボ（N = 75）（投与 1 日目～12 週時）→ ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回（投与 12 週時以降）

グループ 4：プラセボ（N = 75）（投与 1 日目～12 週時）→ ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回（投与 12 週時以降）

被験者は，治験薬初回投与前 4 週間以上にわたり csDMARD を一定用量で投与中であり，投与 24 週時まで一定用量の投与を継続することとした（csDMARD の用量は安全性の理由に対してのみ減量可とした）。

被験薬，用量 / 含量 / 濃度，投与法，ロット番号：

ウパダシチニブ 15 mg 徐放錠（経口），バルクロット番号：[redacted]

ウパダシチニブ 30 mg 徐放錠（経口），バルクロット番号：[redacted]

治療期間：第 1 ピリオド：24 週間，第 2 ピリオド：最長 4 年間

本報告書では，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与 60 週時）までのデータを示す。

対照薬，用量 / 含量 / 濃度，投与法，ロット番号：

第 1 ピリオドでは対照薬としてプラセボを用いた。第 2 ピリオドでは対照薬を用いなかった。

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 ピリオドでは，主要評価項目が達成された。米国食品医薬品局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，欧州連合（欧州医薬品庁）の薬事要件のための主要評価項目は，投与 12 週時に 28 関節に基づく疾患活動性スコア（以下「DAS28」）（CRP）3.2 以下に基づく低疾患活動性（以下「LDA」）を達成した被験者の割合とした。

第 2 ピリオドの有効性評価項目には，投与 36，48 週時，及びそれ以降の 12 週ごとの来院時における次の項目が含まれた。1）ACR20 / 50 / 70 反応率，2）ACR の各項目のベースラインからの変化量，3）DAS28（CRP）のベースラインからの変化量，4）DAS28（赤血球沈降速度［以下「ESR」］）のベースラインからの変化量，5）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，6）朝のこわばりのベースラインからの変化量，7）健康評価質問票-障害指数のベースラインからの変化量で臨床的に意味のある最小差（ベースラインからの変化量が–0.3 以下）を達成した被験者の割合，8）DAS28（CRP），DAS28（ESR），SDAI 及び CDAI 基準に基づく LDA 及び臨床的寛解を達成した被験者の割合，9）ACR / EULAR の Boolean 寛解，10）副腎皮質ステロイドの併用の有無（全身投与及び関節内投与）。

投与 48 週時のみの有効性解析には次の評価項目が含まれた。1）健康評価 QOL スコアのベースラインからの変化量，2）Short Form 36 項目健康調査票のベースラインからの変化量，3）不眠症重症度質問票スコアのベースラインからの変化量。

薬物動態：

薬物動態データは第 1 ピリオドのみ収集した。

安全性：

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

統計手法：

有効性：

第 2 ピリオドでは，長期的な有効性について評価時点ごとに要約統計量を用いて要約した。2 値変数について，頻度及び割合を示した。連続変数について，平均値及び標準偏差を示した。

安全性：

安全性は実際に受けた投与に基づいて解析した。有害事象，身体検査，臨床検査，心電図及びバイタルサインにより安全性を評価した。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。欠測値の補完は行わなかった。

要約 / 結論：

有効性の結果：

本試験の盲検下長期継続投与期間（第 2 ピリオド）の投与 60 週時まで，csDMARD 又は 1 種類以上の bDMARD で効果不十分であった中等症から重症の活動性関節リウマチ患者に対して，症状及び徴候の治療並びに身体的機能の改善において，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）投与による効果の持続が認められた。

ウパダシチニブ群（グループ 1 及び 2）では，投与 60 週時まで改善又は効果の持続が認められた。プラセボ → ウパダシチニブ群（グループ 3 及び 4）では，切替え後の最初の来院又は 2 回目の来院までに，症状・徴候，疾患活動性，身体的機能及び健康関連 QOL の速やかな改善が認められた。プラセボ → ウパダシチニブ群の投与 60 週時の有効性は，ウパダシチニブ群の投与 60 週時の有効性と同程度であった。投与 60 週時まで，ウパダシ

チニブ 15 mg 群と比較して 30 mg 群で用量依存的な効果は認められなかった。

安全性の結果：

本報告書のデータカットオフまでの有害事象（重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，特に注目すべき有害事象を含む）の発現率並びに臨床検査値及びバイタルサインの変化量によって評価した，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）の忍容性はおおむね良好であった。

5 件の死亡が報告された（ウパダシチニブ 15 mg 群［投与 60 週時までの安全性評価ではグループ 2 及び 4］の 2 名及び 30 mg 群［グループ 1 及び 3］の 3 名）。ウパダシチニブ 15 mg 群の 1 名に発現した肺塞栓症は，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。ウパダシチニブ 15 mg 群の別の 1 名及び 30 mg 群の 1 名に心血管事象（心停止及び心筋梗塞）が発現したが，死因はいずれも不確定と判定された。ウパダシチニブ 30 mg 群の別の 1 名に発現した心不全 / 肺塞栓症は，治験責任（担当）医師により死亡に至った心血管事象と報告されたが，CAC により判定不能と判断された。ウパダシチニブ 30 mg 群の残りの 1 名は転移性直腸癌により死亡した。

多く認められた有害事象（いずれかの投与群で発現率 10 件/100 人年以上）は，上気道感染，尿路感染，関節リウマチ及び鼻咽頭炎であった。認められた有害事象の重症度は大部分が軽度から中等度であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群（9.6 件/100 人年）と比較して 30 mg 群（15.1 件/100 人年）で高かった。

重篤な有害事象の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群（17.9 件/100 人年）と比較して 30 mg 群（29.2 件/100 人年）で高かった。多く認められた重篤な有害事象（いずれかの投与群で発現率 2 件/100 人年以上）は，肺炎及び肺塞栓症であった。

ウパダシチニブ 15 mg 群と比較して 30 mg 群で発現率が 2 件/100 人年以上高かった特に注目すべき有害事象は，重篤な感染症，肝障害，貧血及び帯状疱疹であった。判定された心血管事象の発現率は，ウパダシチニブ 30 mg 群と比較して 15 mg 群で高かった。

重篤な感染症の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群で 3.0 件/100 人年及び 30 mg 群で 8.3 件/100 人年であった。多く認められた重篤な感染症（いずれかの投与群で 2 件超）は，肺炎（ウパダシチニブ 15 mg 群 3 件，30 mg 群 8 件）及びインフルエンザ（ウパダシチニブ 15 mg 群 1 件，30 mg 群 3 件）であった。口腔カンジダ症がウパダシチニブ 15 mg 群 2 名に 2 件及び 30 mg 群 4 名に 5 件に発現した。口腔カンジダ症による治験薬の投与中止は認められなかった。

帯状疱疹の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群で 4.6 件/100 人年及び 30 mg 群で 8.9 件/100 人年であった。重篤な帯状疱疹がウパダシチニブ 30 mg 群で 3 名に報告され，このうち 2 名に眼への影響が，もう 1 名に二次感染が認められた。帯状疱疹の多くは 1 つ又は 2 つの皮膚分節のみに発現したが，3 つ以上の皮膚分節に及ぶ発現が 4 名に認められた。帯状疱疹の大部分は，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。

判定された主要心血管事象が，ウパダシチニブ 15 mg 群で 3 名（1 件/100 人年）及び 30 mg 群で 1 名（0.3 件/100 人年）に発現した。判定された静脈血栓塞栓症が，ウパダシチニブ 15 mg 群で 7 名（2.3 件/100 人年）及び 30 mg 群で 2 名（0.7 件/100 人年）に発現した。肺塞栓症が 8 名（ウパダシチニブ 15 mg 群 6 名，30 mg 群 2 名）に認められた。このうち 1 件は，肺塞栓症と確定するには根拠が不十分であり，CAC により肺塞栓症と判定されなかった。肺塞栓症のうち 3 名（ウパダシチニブ 15 mg 群 2 名，30 mg 群 1 名）は，深部静脈血栓症を併発していた。肺塞栓症のうち 1 名は，治験責任（担当）医師により治験薬と「関連あり」と評価された。

悪性腫瘍が 14 件報告され，このうち 6 件（ウパダシチニブ 15 mg 群 2 名に 2 件，30 mg 群 3 名に 4 件）は非黒色腫皮膚癌であった。この他の悪性腫瘍は，ウパダシチニブ 15 mg 群で発現した表皮内悪性黒色腫，膀胱癌，非小細胞肺癌，ステージ 4 の膵癌及び結腸癌，並びに 30 mg 群で発現した前立腺癌（2 名）及び直腸転移癌（1 名）であった。直腸転移癌を発現した被験者は，投与 250 日目（最終投与後 30 日目）に当該事象により死亡した。

リンパ腫は報告されなかった。

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も含まれた。薬剤に関連する肝障害の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群で 4.6 件/100 人年及び 30 mg 群で 8.3 件/100 人年であった。Hy’s law の基準に該当した被験者は認められなかった。ウパダシチニブ 15 mg 群で発現した肝石灰

化及び肝毒性（各 1 件），並びに 30 mg 群で発現した脂肪肝及び胆汁うっ滞（各 1 件）を除き，大部分の肝障害は無症候性の臨床検査値異常であった。

ウパダシチニブ 30 mg 群で重篤な消化管穿孔（1 件）が報告され，生命を脅かす事象であった。

主な血液学的検査パラメータ（ヘモグロビン，白血球数，リンパ球数，好中球数及び血小板数）では，グレード 3 のヘモグロビン及び好中球数減少が認められた被験者数はウパダシチニブ 15 mg 群と比較して 30 mg 群で多かった。グレード 4 のヘモグロビン及びリンパ球数減少が認められた被験者数は，ウパダシチニブ 15 mg 群と比較して 30 mg 群で多かった。ウパダシチニブ 15 mg 群の 2 名のみにグレード 4 の好中球数減少が認められた。

ウパダシチニブ群の 7 名（ウパダシチニブ 15 mg 群 2 名，30 mg 群 5 名）に，グレード 3 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が報告された。ウパダシチニブ 30 mg 群の 1 名にグレード 4 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が認められた。横紋筋融解症は認められなかった。グレード 3 又は 4 の ALT 又は AST 増加が認められた被験者は少なかった。グレード 3 の ALT 増加が 11 名（ウパダシチニブ 15 mg 群 4 名，30 mg 群 7 名）及びグレード 3 の AST 増加が 9 名（ウパダシチニブ 15 mg 群 6 名，30 mg 群 3 名）に認められた。グレード 4 の ALT 又は AST 増加が 3 名（ALT 及び AST 増加が 2 名［ウパダシチニブ 15 mg 群，30 mg 群各 1 名］，ALT 増加が 1 名［15 mg 群］）に認められた。グレード 3 のビリルビン増加がウパダシチニブ 30 mg 群の 2 名に認められた。グレード 3 又は 4 の血清クレアチニン増加は認められなかった。

本試験におけるベースラインからのバイタルサインの平均変化量は，臨床的に顕著ではなかった。

結論：

本試験（M13-542 試験）の第 2 ピリオドの投与 60 週時まででは，1 種類以上の bDMARD で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性関節リウマチ患者に対して，症状及び徴候の治療並びに身体的機能の改善において，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）の投与による効果の持続が認められた。本試験の投与 60 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。

表 1. 長期投与時の有害事象の 100 人年あたりの発現率：MedDRA のプライマリー器官別大分類及び基本語別（安全性解析対象集団）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=301.7) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=290.7) EVENTS (E/100PYS)
ANY ADVERSE EVENT	1066 (353.3)	1267 (435.8)
血液およびリンパ系障害		
貧血	7 (2.3)	9 (3.1)
内出血発生の増加傾向	1 (0.3)	2 (0.7)
鉄欠乏性貧血	1 (0.3)	0
白血球減少症	1 (0.3)	5 (1.7)
リンパ球減少症	3 (1.0)	4 (1.4)
好中球減少症	7 (2.3)	8 (2.8)
脾嚢胞	1 (0.3)	0
血小板減少症	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	22 (7.3)	28 (9.6)
心臓障害		
急性心筋梗塞	1 (0.3)	1 (0.3)
狭心症	1 (0.3)	0
心房細動	0	3 (1.0)
脚ブロック	1 (0.3)	0
心停止	1 (0.3)	0
心不全	0	1 (0.3)
うっ血性心不全	0	3 (1.0)
心拡大	0	1 (0.3)
慢性左室不全	1 (0.3)	0
冠動脈疾患	2 (0.7)	1 (0.3)
僧帽弁閉鎖不全症	1 (0.3)	0
心筋梗塞	1 (0.3)	1 (0.3)
心嚢液貯留	0	1 (0.3)
洞性頻脈	0	1 (0.3)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=301.7) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=290.7) EVENTS (E/100PYS)
上室性頻脈	1 (0.3)	0
頻脈	1 (0.3)	2 (0.7)
三尖弁疾患	1 (0.3)	0
心室性頻脈	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	12 (4.0)	16 (5.5)
耳および迷路障害		
耳の障害	1 (0.3)	0
耳痛	1 (0.3)	1 (0.3)
耳管機能障害	0	1 (0.3)
聴力低下	1 (0.3)	0
メニエール病	0	1 (0.3)
耳鳴	1 (0.3)	0
鼓膜穿孔	1 (0.3)	0
回転性めまい	1 (0.3)	2 (0.7)
頭位性回転性めまい	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	7 (2.3)	5 (1.7)
内分泌障害		
クッシング様症状	0	1 (0.3)
甲状腺機能亢進症	1 (0.3)	0
甲状腺機能低下症	1 (0.3)	0
甲状腺腫瘤	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	2 (0.7)	2 (0.7)
眼障害		
眼瞼炎	0	1 (0.3)
眼瞼痙攣	1 (0.3)	0
白内障	4 (1.3)	6 (2.1)
角膜障害	1 (0.3)	0

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=301.7) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=290.7) EVENTS (E/100PYS)
糖尿病網膜症	1 (0.3)	0
眼乾燥	2 (0.7)	4 (1.4)
眼のアレルギー	1 (0.3)	0
眼そう痒症	1 (0.3)	0
眼部腫脹	0	1 (0.3)
眼瞼下垂	0	1 (0.3)
緑内障	2 (0.7)	1 (0.3)
黄斑変性	2 (0.7)	0
網膜剥離	0	1 (0.3)
網膜裂孔	0	1 (0.3)
潰瘍性角膜炎	0	2 (0.7)
ぶどう膜炎	0	1 (0.3)
霧視	2 (0.7)	0
視力低下	1 (0.3)	0
硝子体出血	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	19 (6.3)	19 (6.5)
胃腸障害		
腹部不快感	2 (0.7)	0
腹部膨満	0	1 (0.3)
腹痛	4 (1.3)	4 (1.4)
下腹部痛	1 (0.3)	0
上腹部痛	4 (1.3)	8 (2.8)
腹部圧痛	1 (0.3)	0
裂肛	1 (0.3)	0
アフタ性潰瘍	1 (0.3)	1 (0.3)
口唇炎	0	1 (0.3)
虚血性大腸炎	0	1 (0.3)
便秘	13 (4.3)	8 (2.8)
齲歯	3 (1.0)	3 (1.0)
下痢	8 (2.7)	14 (4.8)
憩室	0	1 (0.3)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=301.7) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=290.7) EVENTS (E/100PYS)
腸憩室	1 (0.3)	0
口内乾燥	1 (0.3)	1 (0.3)
消化不良	3 (1.0)	2 (0.7)
小腸炎	0	1 (0.3)
鼓腸	1 (0.3)	1 (0.3)
胃潰瘍	1 (0.3)	1 (0.3)
胃炎	1 (0.3)	3 (1.0)
胃腸障害	0	1 (0.3)
胃食道逆流性疾患	5 (1.7)	6 (2.1)
歯肉腫脹	0	1 (0.3)
舌痛	1 (0.3)	0
吐血	0	1 (0.3)
痔出血	1 (0.3)	1 (0.3)
痔核	1 (0.3)	2 (0.7)
過敏性腸症候群	1 (0.3)	4 (1.4)
大腸穿孔	0	1 (0.3)
大腸ポリープ	1 (0.3)	1 (0.3)
口唇痛	1 (0.3)	0
弛緩歯	0	3 (1.0)
口腔内潰瘍形成	3 (1.0)	2 (0.7)
悪心	13 (4.3)	19 (6.5)
嚥下痛	0	1 (0.3)
口腔粘膜水疱形成	1 (0.3)	0
口腔内痛	0	3 (1.0)
口腔上顎洞瘻	0	1 (0.3)
膵臓障害	1 (0.3)	0
膵炎	1 (0.3)	0
耳下腺腫大	1 (0.3)	1 (0.3)
直腸裂	1 (0.3)	0
口内炎	2 (0.7)	3 (1.0)
舌腫脹	0	2 (0.7)
舌潰瘍	0	1 (0.3)
歯の障害	0	1 (0.3)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=301.7) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=290.7) EVENTS (E/100PYS)
歯痛	2 (0.7)	2 (0.7)
嘔吐	11 (3.6)	11 (3.8)
TOTAL EVENTS	93 (30.8)	119 (40.9)
一般・全身障害および投与部位の状態		
無力症	0	2 (0.7)
胸痛	3 (1.0)	3 (1.0)
悪寒	1 (0.3)	2 (0.7)
泣き	1 (0.3)	0
不快感	0	1 (0.3)
薬物不耐性	1 (0.3)	2 (0.7)
薬剤離脱症候群	1 (0.3)	0
疲労	3 (1.0)	13 (4.5)
異常感	1 (0.3)	0
びくびく感	0	1 (0.3)
歩行障害	1 (0.3)	0
インフルエンザ様疾患	8 (2.7)	10 (3.4)
倦怠感	2 (0.7)	1 (0.3)
粘膜の炎症	0	1 (0.3)
非心臓性胸痛	0	1 (0.3)
浮腫	1 (0.3)	0
末梢性浮腫	3 (1.0)	5 (1.7)
疼痛	1 (0.3)	4 (1.4)
末梢腫脹	2 (0.7)	2 (0.7)
発熱	8 (2.7)	5 (1.7)
不活発	0	1 (0.3)
全身性炎症反応症候群	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	37 (12.3)	55 (18.9)
肝胆道系障害		
胆嚢炎	1 (0.3)	1 (0.3)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=301.7) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=290.7) EVENTS (E/100PYS)
胆石症	2 (0.7)	1 (0.3)
胆汁うっ滞	0	1 (0.3)
胆嚢ポリープ	2 (0.7)	0
肝石灰化	1 (0.3)	0
肝機能異常	0	2 (0.7)
脂肪肝	0	1 (0.3)
肝毒性	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	7 (2.3)	6 (2.1)
免疫系障害		
動物アレルギー	0	1 (0.3)
薬物過敏症	1 (0.3)	1 (0.3)
食物アレルギー	0	1 (0.3)
過敏症	1 (0.3)	1 (0.3)
低γグロブリン血症	0	1 (0.3)
ダニアレルギー	1 (0.3)	0
季節性アレルギー	3 (1.0)	2 (0.7)
TOTAL EVENTS	6 (2.0)	7 (2.4)
感染症および寄生虫症		
膿瘍	0	2 (0.7)
四肢膿瘍	1 (0.3)	0
ダニ皮膚炎	0	1 (0.3)
急性副鼻腔炎	4 (1.3)	5 (1.7)
体部白癬	1 (0.3)	0
乳房蜂巣炎	0	1 (0.3)
気管支炎	18 (6.0)	26 (8.9)
ウイルス性気管支炎	1 (0.3)	0
カンジダ感染	0	1 (0.3)
蜂巣炎	3 (1.0)	5 (1.7)
胸壁膿瘍	0	1 (0.3)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=301.7) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=290.7) EVENTS (E/100PYS)
慢性副鼻腔炎	1 (0.3)	1 (0.3)
結膜炎	3 (1.0)	4 (1.4)
細菌性結膜炎	1 (0.3)	1 (0.3)
膀胱炎	4 (1.3)	9 (3.1)
爪の皮膚糸状菌症	0	1 (0.3)
憩室炎	3 (1.0)	1 (0.3)
耳感染	8 (2.7)	4 (1.4)
大腸菌感染	0	1 (0.3)
外耳蜂巣炎	0	1 (0.3)
眼感染	1 (0.3)	1 (0.3)
毛包炎	1 (0.3)	0
真菌感染	1 (0.3)	3 (1.0)
皮膚真菌感染	0	1 (0.3)
胃腸炎	11 (3.6)	15 (5.2)
ウイルス性胃腸炎	8 (2.7)	4 (1.4)
陰部ヘルペス	0	2 (0.7)
陰部単純ヘルペス	0	1 (0.3)
歯肉膿瘍	1 (0.3)	0
歯肉炎	1 (0.3)	0
ヘリコバクター性胃炎	0	1 (0.3)
ヘリコバクター感染	0	2 (0.7)
単純ヘルペス	2 (0.7)	6 (2.1)
帯状疱疹	13 (4.3)	23 (7.9)
播種性帯状疱疹	0	1 (0.3)
麦粒腫	0	4 (1.4)
咬傷感染	2 (0.7)	1 (0.3)
感染性皮膚嚢腫	1 (0.3)	1 (0.3)
インフルエンザ	7 (2.3)	10 (3.4)
喉頭炎	0	2 (0.7)
潜伏結核	1 (0.3)	1 (0.3)
限局性感染	0	2 (0.7)
下気道感染	3 (1.0)	2 (0.7)
乳腺炎	1 (0.3)	0

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=301.7) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=290.7) EVENTS (E/100PYS)
鼻ヘルペス	0	1 (0.3)
鼻咽頭炎	34 (11.3)	31 (10.7)
乳頭感染	0	1 (0.3)
爪真菌症	0	2 (0.7)
眼帯状疱疹	0	1 (0.3)
口腔カンジダ症	2 (0.7)	5 (1.7)
口腔ヘルペス	6 (2.0)	12 (4.1)
口腔感染	1 (0.3)	0
外耳炎	0	1 (0.3)
中耳炎	0	2 (0.7)
爪囲炎	0	1 (0.3)
耳下腺炎	1 (0.3)	0
咽頭炎	1 (0.3)	13 (4.5)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.3)	3 (1.0)
咽頭扁桃炎	0	1 (0.3)
毛巣嚢胞	0	2 (0.7)
肺炎	9 (3.0)	14 (4.8)
術後創感染	0	1 (0.3)
ヘルペス性直腸炎	0	1 (0.3)
歯髄炎	0	2 (0.7)
腎盂腎炎	0	1 (0.3)
急性腎盂腎炎	0	1 (0.3)
膿皮症	0	1 (0.3)
気道感染	5 (1.7)	4 (1.4)
ウイルス性気道感染	1 (0.3)	1 (0.3)
鼻炎	3 (1.0)	4 (1.4)
ライノウイルス感染	1 (0.3)	1 (0.3)
陰嚢膿瘍	1 (0.3)	0
敗血症	0	1 (0.3)
副鼻腔炎	24 (8.0)	14 (4.8)
細菌性副鼻腔炎	0	1 (0.3)
皮膚細菌感染	0	2 (0.7)
ブドウ球菌皮膚感染	0	1 (0.3)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=301.7) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=290.7) EVENTS (E/100PYS)
皮下組織膿瘍	1 (0.3)	1 (0.3)
白癬感染	0	2 (0.7)
足部白癬	1 (0.3)	1 (0.3)
癜風	1 (0.3)	0
扁桃炎	0	3 (1.0)
歯膿瘍	4 (1.3)	6 (2.1)
歯感染	1 (0.3)	2 (0.7)
気管炎	1 (0.3)	0
気管気管支炎	1 (0.3)	1 (0.3)
上気道感染	65 (21.5)	68 (23.4)
尿路感染	51 (16.9)	44 (15.1)
尿路性敗血症	0	1 (0.3)
水痘	1 (0.3)	0
ウイルス感染	4 (1.3)	2 (0.7)
ウイルス性咽頭炎	0	1 (0.3)
ウイルス性上気道感染	3 (1.0)	2 (0.7)
外陰部膿瘍	1 (0.3)	0
女性外陰部蜂巣炎	0	1 (0.3)
外陰部腟カンジダ症	1 (0.3)	1 (0.3)
外陰腟真菌感染	5 (1.7)	4 (1.4)
創傷感染	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	333 (110.4)	415 (142.8)
傷害、中毒および処置合併症		
術後貧血	0	1 (0.3)
動物咬傷	0	1 (0.3)
動物による引っかき傷	1 (0.3)	0
足関節部骨折	2 (0.7)	0
節足動物咬傷	0	1 (0.3)
節足動物刺傷	1 (0.3)	0
腕神経叢損傷	1 (0.3)	0
第 2 度熱傷	1 (0.3)	1 (0.3)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=301.7) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=290.7) EVENTS (E/100PYS)
挫傷	5 (1.7)	9 (3.1)
角膜擦過傷	0	1 (0.3)
顔面骨骨折	0	2 (0.7)
転倒	8 (2.7)	12 (4.1)
足骨折	0	2 (0.7)
前腕骨折	0	1 (0.3)
仙骨骨折	1 (0.3)	0
手骨折	0	1 (0.3)
股関節部骨折	1 (0.3)	1 (0.3)
腸脛靭帯症候群	0	1 (0.3)
損傷	0	3 (1.0)
関節脱臼	0	1 (0.3)
関節損傷	1 (0.3)	1 (0.3)
裂傷	5 (1.7)	1 (0.3)
靭帯捻挫	5 (1.7)	4 (1.4)
四肢損傷	1 (0.3)	2 (0.7)
半月板損傷	2 (0.7)	1 (0.3)
筋断裂	0	2 (0.7)
肉離れ	2 (0.7)	1 (0.3)
骨盤骨折	0	1 (0.3)
外傷後疼痛	1 (0.3)	1 (0.3)
処置によるめまい	0	1 (0.3)
処置による疼痛	0	1 (0.3)
肋骨骨折	2 (0.7)	1 (0.3)
交通事故	0	1 (0.3)
引っかき傷	0	1 (0.3)
皮膚擦過傷	7 (2.3)	2 (0.7)
皮膚創傷	0	1 (0.3)
脊椎圧迫骨折	1 (0.3)	0
腱損傷	1 (0.3)	0
腱断裂	3 (1.0)	1 (0.3)
熱傷	2 (0.7)	1 (0.3)
歯牙破折	0	2 (0.7)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=301.7) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=290.7) EVENTS (E/100PYS)
外傷性骨折	0	2 (0.7)
外傷性血腫	0	1 (0.3)
上肢骨折	2 (0.7)	3 (1.0)
創傷	1 (0.3)	3 (1.0)
創傷血腫	1 (0.3)	0
手首関節骨折	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	58 (19.2)	74 (25.5)
臨床検査		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.3)	6 (2.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.7)	6 (2.1)
血中ビリルビン増加	0	1 (0.3)
血中コレステロール増加	2 (0.7)	1 (0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	14 (4.6)	18 (6.2)
血中クレアチニン増加	2 (0.7)	3 (1.0)
血中葉酸減少	1 (0.3)	0
血中ブドウ糖増加	2 (0.7)	0
血中リン減少	1 (0.3)	0
血中カリウム減少	2 (0.7)	0
血中カリウム増加	0	1 (0.3)
血圧上昇	0	2 (0.7)
収縮期血圧上昇	0	1 (0.3)
心雑音	1 (0.3)	1 (0.3)
検査結果偽陽性	0	1 (0.3)
ヘマトクリット減少	0	1 (0.3)
ヘモグロビン減少	4 (1.3)	8 (2.8)
肝酵素上昇	4 (1.3)	5 (1.7)
肝機能検査異常	1 (0.3)	0
肝機能検査値上昇	4 (1.3)	1 (0.3)
低比重リポ蛋白増加	1 (0.3)	1 (0.3)
リンパ球数減少	1 (0.3)	3 (1.0)
残留薬剤存在	1 (0.3)	0

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=301.7) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=290.7) EVENTS (E/100PYS)
好中球数減少	3 (1.0)	5 (1.7)
好中球数増加	0	3 (1.0)
血小板数増加	0	1 (0.3)
前立腺特異性抗原増加	0	1 (0.3)
赤血球数減少	0	3 (1.0)
血沈亢進	2 (0.7)	1 (0.3)
子宮頚部スミア異常	0	1 (0.3)
ブドウ球菌検査陽性	0	1 (0.3)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.3)	2 (0.7)
トロポニン増加	1 (0.3)	0
尿検査異常	1 (0.3)	0
ビタミン D 減少	1 (0.3)	0
体重減少	2 (0.7)	2 (0.7)
体重増加	8 (2.7)	6 (2.1)
白血球数減少	3 (1.0)	0
白血球数増加	0	1 (0.3)
尿中白血球陽性	0	3 (1.0)
TOTAL EVENTS	69 (22.9)	90 (31.0)
代謝および栄養障害		
食欲減退	0	1 (0.3)
脱水	1 (0.3)	0
糖尿病	2 (0.7)	1 (0.3)
脂質異常症	0	1 (0.3)
耐糖能障害	0	1 (0.3)
痛風	1 (0.3)	0
高コレステロール血症	4 (1.3)	8 (2.8)
高血糖	3 (1.0)	0
高脂血症	8 (2.7)	3 (1.0)
高トリグリセリド血症	4 (1.3)	1 (0.3)
高尿酸血症	0	1 (0.3)
低血糖	0	2 (0.7)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=301.7) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=290.7) EVENTS (E/100PYS)
低カリウム血症	6 (2.0)	1 (0.3)
低ナトリウム血症	0	1 (0.3)
血液量減少症	1 (0.3)	0
食欲亢進	1 (0.3)	0
肥満	1 (0.3)	1 (0.3)
石灰沈着性関節周囲炎	0	1 (0.3)
テタニー	0	1 (0.3)
2 型糖尿病	1 (0.3)	0
ビタミン D 欠乏	4 (1.3)	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	37 (12.3)	25 (8.6)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	16 (5.3)	20 (6.9)
関節炎	3 (1.0)	0
背部痛	11 (3.6)	10 (3.4)
滑液包炎	7 (2.3)	8 (2.8)
肋軟骨炎	1 (0.3)	0
外骨腫	0	1 (0.3)
線維筋痛	1 (0.3)	0
指変形	1 (0.3)	0
側腹部痛	0	2 (0.7)
足変形	0	2 (0.7)
鼡径部痛	1 (0.3)	0
椎間板変性症	0	1 (0.3)
椎間板障害	2 (0.7)	1 (0.3)
椎間板突出	1 (0.3)	3 (1.0)
関節硬直	0	1 (0.3)
関節腫脹	0	2 (0.7)
腰部脊柱管狭窄症	0	1 (0.3)
中足骨痛	1 (0.3)	0
混合性結合組織病	1 (0.3)	0
筋障害	1 (0.3)	0

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=301.7) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=290.7) EVENTS (E/100PYS)
筋肉疲労	0	1 (0.3)
筋痙縮	2 (0.7)	6 (2.1)
筋力低下	1 (0.3)	1 (0.3)
筋骨格系胸痛	1 (0.3)	2 (0.7)
筋骨格痛	6 (2.0)	0
筋骨格硬直	1 (0.3)	1 (0.3)
筋肉痛	2 (0.7)	4 (1.4)
筋膜疼痛症候群	0	1 (0.3)
頚部痛	3 (1.0)	2 (0.7)
骨炎	1 (0.3)	0
変形性関節症	5 (1.7)	9 (3.1)
骨減少症	0	2 (0.7)
骨粗鬆症	0	3 (1.0)
四肢痛	7 (2.3)	2 (0.7)
顎痛	0	1 (0.3)
関節周囲炎	0	1 (0.3)
足底筋膜炎	4 (1.3)	1 (0.3)
横紋筋融解症	0	1 (0.3)
関節リウマチ	32 (10.6)	33 (11.4)
リウマトイド結節	0	2 (0.7)
シェーグレン症候群	1 (0.3)	0
脊柱管狭窄症	1 (0.3)	1 (0.3)
変形性脊椎症	1 (0.3)	2 (0.7)
脊椎痛	3 (1.0)	0
滑液嚢腫	0	1 (0.3)
滑膜炎	0	1 (0.3)
腱不快感	0	1 (0.3)
腱炎	3 (1.0)	2 (0.7)
腱鞘炎	0	1 (0.3)
狭窄性腱鞘炎	1 (0.3)	0
弾発指	2 (0.7)	0
TOTAL EVENTS	124 (41.1)	134 (46.1)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=301.7) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=290.7) EVENTS (E/100PYS)
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	0	1 (0.3)
基底細胞癌	1 (0.3)	2 (0.7)
副腎の良性新生物	0	1 (0.3)
甲状腺の良性新生物	0	1 (0.3)
膀胱癌	1 (0.3)	0
結腸癌	1 (0.3)	0
血管腫	1 (0.3)	0
脂肪腫	1 (0.3)	0
表皮内悪性黒色腫	1 (0.3)	0
遠隔転移を伴う非小細胞肺癌	1 (0.3)	0
膵癌第 4 期	1 (0.3)	0
下垂体の良性腫瘍	1 (0.3)	0
前立腺癌	0	2 (0.7)
遠隔転移を伴う直腸癌	0	1 (0.3)
皮膚乳頭腫	0	3 (1.0)
皮膚有棘細胞癌	1 (0.3)	2 (0.7)
子宮平滑筋腫	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	10 (3.3)	14 (4.8)
神経系障害		
健忘	0	1 (0.3)
大脳基底核梗塞	1 (0.3)	0
手根管症候群	0	2 (0.7)
脳血管発作	1 (0.3)	0
頚髄症	0	1 (0.3)
頚腕症候群	0	1 (0.3)
認知症	1 (0.3)	0
糖尿病性ニューロパチー	1 (0.3)	0
浮動性めまい	4 (1.3)	4 (1.4)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=301.7) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=290.7) EVENTS (E/100PYS)
顔面麻痺	2 (0.7)	0
頭痛	12 (4.0)	16 (5.5)
知覚過敏	2 (0.7)	1 (0.3)
過眠症	0	1 (0.3)
筋緊張亢進	1 (0.3)	0
感覚鈍麻	3 (1.0)	1 (0.3)
嗜眠	1 (0.3)	0
意識消失	1 (0.3)	0
腰髄神経根障害	3 (1.0)	1 (0.3)
記憶障害	1 (0.3)	1 (0.3)
片頭痛	2 (0.7)	1 (0.3)
神経痛	0	3 (1.0)
末梢性ニューロパチー	1 (0.3)	1 (0.3)
後頭神経痛	1 (0.3)	0
錯感覚	2 (0.7)	2 (0.7)
末梢性感覚ニューロパチー	0	1 (0.3)
腓骨神経麻痺	1 (0.3)	0
多発ニューロパチー	1 (0.3)	0
ヘルペス後神経痛	0	1 (0.3)
失神寸前の状態	0	3 (1.0)
神経根障害	0	1 (0.3)
下肢静止不能症候群	0	1 (0.3)
坐骨神経痛	9 (3.0)	7 (2.4)
痙攣発作	1 (0.3)	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.3)	2 (0.7)
失神	2 (0.7)	1 (0.3)
一過性脳虚血発作	1 (0.3)	1 (0.3)
振戦	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	57 (18.9)	55 (18.9)
妊娠、産褥および周産期の状態		
自然流産	0	1 (0.3)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=301.7) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=290.7) EVENTS (E/100PYS)
TOTAL EVENTS	0	1 (0.3)
製品の問題		
医療機器不具合	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	0	1 (0.3)
精神障害		
急性精神病	1 (0.3)	0
抑うつ気分を伴う適応障害	0	1 (0.3)
不安	5 (1.7)	4 (1.4)
不安障害	0	1 (0.3)
注意欠陥多動性障害	1 (0.3)	1 (0.3)
うつ病	4 (1.3)	7 (2.4)
不眠症	8 (2.7)	6 (2.1)
易刺激性	0	1 (0.3)
睡眠障害	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	19 (6.3)	22 (7.6)
腎および尿路障害		
急性腎障害	1 (0.3)	3 (1.0)
膀胱痙縮	0	1 (0.3)
慢性腎臓病	1 (0.3)	0
排尿困難	0	4 (1.4)
糖尿	0	1 (0.3)
血尿	0	6 (2.1)
緊張性膀胱	1 (0.3)	0
白血球尿	0	1 (0.3)
腎結石症	0	3 (1.0)
夜間頻尿	0	1 (0.3)
頻尿	1 (0.3)	2 (0.7)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=301.7) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=290.7) EVENTS (E/100PYS)
蛋白尿	2 (0.7)	1 (0.3)
腎仙痛	0	1 (0.3)
腎嚢胞	2 (0.7)	0
腎障害	1 (0.3)	0
腎機能障害	0	1 (0.3)
尿管障害	1 (0.3)	0
尿管結石症	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	10 (3.3)	26 (8.9)
生殖系および乳房障害		
良性前立腺肥大症	0	3 (1.0)
乳房嚢胞	1 (0.3)	1 (0.3)
乳房腫大	1 (0.3)	0
乳房腫瘤	2 (0.7)	1 (0.3)
子宮頚部上皮異形成	1 (0.3)	0
性器出血	0	1 (0.3)
閉経期症状	0	1 (0.3)
月経過多	1 (0.3)	0
月経障害	0	2 (0.7)
不正子宮出血	1 (0.3)	0
陥没乳頭	1 (0.3)	0
子宮出血	2 (0.7)	0
子宮脱	0	1 (0.3)
腟出血	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	11 (3.6)	10 (3.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
喘息	2 (0.7)	0
無気肺	1 (0.3)	1 (0.3)
慢性気管支炎	0	1 (0.3)
カタル	0	1 (0.3)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=301.7) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=290.7) EVENTS (E/100PYS)
慢性閉塞性肺疾患	5 (1.7)	1 (0.3)
咳嗽	17 (5.6)	14 (4.8)
発声障害	0	1 (0.3)
呼吸困難	5 (1.7)	2 (0.7)
労作性呼吸困難	1 (0.3)	1 (0.3)
肺気腫	1 (0.3)	0
鼻出血	0	1 (0.3)
喀血	0	1 (0.3)
鼻閉	2 (0.7)	2 (0.7)
鼻中隔弯曲	0	1 (0.3)
鼻潰瘍	0	1 (0.3)
口腔咽頭痛	6 (2.0)	7 (2.4)
副鼻腔不快感	0	1 (0.3)
副鼻腔分泌過多	0	2 (0.7)
胸水	0	1 (0.3)
胸膜炎	1 (0.3)	0
肺臓炎	0	1 (0.3)
湿性咳嗽	2 (0.7)	0
肺動脈性肺高血圧症	0	1 (0.3)
肺塞栓症	6 (2.0)	3 (1.0)
肺線維症	2 (0.7)	1 (0.3)
肺高血圧症	1 (0.3)	0
肺腫瘤	2 (0.7)	1 (0.3)
肺水腫	0	1 (0.3)
ラ音	1 (0.3)	0
呼吸障害	1 (0.3)	0
アレルギー性鼻炎	4 (1.3)	1 (0.3)
鼻漏	0	2 (0.7)
副鼻腔うっ血	5 (1.7)	3 (1.0)
副鼻腔痛	0	1 (0.3)
咽喉刺激感	0	1 (0.3)
扁桃障害	1 (0.3)	0
上気道咳症候群	0	1 (0.3)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=301.7) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=290.7) EVENTS (E/100PYS)
喘鳴	1 (0.3)	0
---	---	---
TOTAL EVENTS	67 (22.2)	56 (19.3)
皮膚および皮下組織障害		
ざ瘡	3 (1.0)	3 (1.0)
光線角化症	1 (0.3)	0
脱毛症	4 (1.3)	1 (0.3)
水疱	0	4 (1.4)
皮膚炎	0	6 (2.1)
接触皮膚炎	1 (0.3)	2 (0.7)
皮膚乾燥	0	1 (0.3)
斑状出血	0	1 (0.3)
湿疹	1 (0.3)	2 (0.7)
貨幣状湿疹	0	1 (0.3)
紅斑	0	1 (0.3)
結節性紅斑	0	1 (0.3)
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	1 (0.3)	0
汗腺炎	0	2 (0.7)
多汗症	1 (0.3)	3 (1.0)
寝汗	1 (0.3)	1 (0.3)
爪破損	1 (0.3)	0
爪甲脱落症	2 (0.7)	0
点状出血	1 (0.3)	1 (0.3)
光線過敏性反応	0	1 (0.3)
そう痒症	5 (1.7)	3 (1.0)
乾癬	0	1 (0.3)
発疹	9 (3.0)	13 (4.5)
鼻瘤	0	1 (0.3)
酒さ	3 (1.0)	4 (1.4)
皮膚色素過剰	1 (0.3)	1 (0.3)
皮膚硬結	1 (0.3)	0
皮膚病変	1 (0.3)	3 (1.0)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=301.7) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=290.7) EVENTS (E/100PYS)
皮膚腫瘤	0	1 (0.3)
皮膚潰瘍	0	1 (0.3)
蕁麻疹	0	1 (0.3)
尋常性白斑	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	37 (12.3)	61 (21.0)
社会環境		
近親者の死	0	1 (0.3)
閉経	2 (0.7)	0
閉経後	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	3 (1.0)	1 (0.3)
外科および内科処置		
治療中断	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	0	1 (0.3)
血管障害		
大動脈瘤	1 (0.3)	0
大動脈狭窄	1 (0.3)	0
深部静脈血栓症	2 (0.7)	1 (0.3)
本態性高血圧症	1 (0.3)	0
血腫	0	3 (1.0)
ほてり	1 (0.3)	2 (0.7)
充血	0	1 (0.3)
高血圧	14 (4.6)	14 (4.8)
低血圧	2 (0.7)	0
マイ・トゥルナー症候群	1 (0.3)	0
起立性低血圧	0	1 (0.3)
骨盤静脈血栓症	1 (0.3)	0
末梢静脈疾患	0	1 (0.3)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=301.7) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=290.7) EVENTS (E/100PYS)
リウマチ性血管炎	1 (0.3)	0
血行不全	0	1 (0.3)
血管炎	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	26 (8.6)	24 (8.3)

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 NO MORE THAN 30 DAYS OF THE DRUG AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG.

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

Program Source Code: /deshmax/SDA/ABT-494/RA/CSR/M13-542/O/14.3/PCMS_RUN/m13542aepy_wk60.sas

相互参照：M13-542 試験 CSR W60 Table 14.3__1.1.3

表 2. 長期投与時の治験薬との関連ありの有害事象の 100 人年あたりの発現率：
MedDRA のプライマリー器官別大分類及び基本語別（安全性解析対象集団）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=301.7) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=290.7) EVENTS (E/100PYS)
ANY ADVERSE EVENT	320 (106.1)	374 (128.7)
血液およびリンパ系障害		
貧血	4 (1.3)	3 (1.0)
内出血発生の増加傾向	1 (0.3)	1 (0.3)
白血球減少症	1 (0.3)	4 (1.4)
リンパ球減少症	3 (1.0)	3 (1.0)
好中球減少症	7 (2.3)	8 (2.8)
脾嚢胞	1 (0.3)	0
血小板減少症	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	18 (6.0)	19 (6.5)
心臓障害		
心房細動	0	1 (0.3)
うっ血性心不全	0	1 (0.3)
心筋梗塞	1 (0.3)	0
心嚢液貯留	0	1 (0.3)
頻脈	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	1 (0.3)	4 (1.4)
耳および迷路障害		
耳の障害	1 (0.3)	0
耳痛	1 (0.3)	0
耳管機能障害	0	1 (0.3)
回転性めまい	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	3 (1.0)	1 (0.3)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=301.7) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=290.7) EVENTS (E/100PYS)
内分泌障害		
クッシング様症状	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	0	1 (0.3)
眼障害		
眼瞼痙攣	1 (0.3)	0
眼そう痒症	1 (0.3)	0
潰瘍性角膜炎	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	2 (0.7)	1 (0.3)
胃腸障害		
腹痛	3 (1.0)	0
上腹部痛	0	2 (0.7)
口唇炎	0	1 (0.3)
便秘	2 (0.7)	1 (0.3)
下痢	5 (1.7)	2 (0.7)
口内乾燥	0	1 (0.3)
消化不良	2 (0.7)	1 (0.3)
小腸炎	0	1 (0.3)
胃潰瘍	0	1 (0.3)
胃腸障害	0	1 (0.3)
胃食道逆流性疾患	0	2 (0.7)
歯肉腫脹	0	1 (0.3)
舌痛	1 (0.3)	0
吐血	0	1 (0.3)
大腸穿孔	0	1 (0.3)
口腔内潰瘍形成	2 (0.7)	0
悪心	6 (2.0)	4 (1.4)
口腔粘膜水疱形成	1 (0.3)	0
口腔内痛	0	2 (0.7)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=301.7) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=290.7) EVENTS (E/100PYS)
口内炎	1 (0.3)	0
歯痛	0	1 (0.3)
嘔吐	3 (1.0)	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	26 (8.6)	24 (8.3)
一般・全身障害および投与部位の状態		
胸痛	2 (0.7)	1 (0.3)
悪寒	1 (0.3)	0
泣き	1 (0.3)	0
疲労	2 (0.7)	4 (1.4)
異常感	1 (0.3)	0
びくびく感	0	1 (0.3)
インフルエンザ様疾患	3 (1.0)	4 (1.4)
倦怠感	1 (0.3)	0
非心臓性胸痛	0	1 (0.3)
末梢性浮腫	1 (0.3)	1 (0.3)
疼痛	0	1 (0.3)
発熱	2 (0.7)	2 (0.7)
全身性炎症反応症候群	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	14 (4.6)	16 (5.5)
肝胆道系障害		
胆汁うっ滞	0	1 (0.3)
肝機能異常	0	1 (0.3)
肝毒性	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	1 (0.3)	2 (0.7)
免疫系障害		
低γグロブリン血症	0	1 (0.3)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=301.7) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=290.7) EVENTS (E/100PYS)
TOTAL EVENTS	0	1 (0.3)
感染症および寄生虫症		
四肢膿瘍	1 (0.3)	0
急性副鼻腔炎	1 (0.3)	1 (0.3)
乳房蜂巣炎	0	1 (0.3)
気管支炎	8 (2.7)	11 (3.8)
蜂巣炎	2 (0.7)	2 (0.7)
慢性副鼻腔炎	1 (0.3)	1 (0.3)
結膜炎	0	1 (0.3)
細菌性結膜炎	1 (0.3)	1 (0.3)
膀胱炎	3 (1.0)	5 (1.7)
耳感染	5 (1.7)	0
大腸菌感染	0	1 (0.3)
真菌感染	0	1 (0.3)
胃腸炎	2 (0.7)	2 (0.7)
ウイルス性胃腸炎	3 (1.0)	0
陰部ヘルペス	0	2 (0.7)
陰部単純ヘルペス	0	1 (0.3)
歯肉膿瘍	1 (0.3)	0
歯肉炎	1 (0.3)	0
ヘリコバクター性胃炎	0	1 (0.3)
単純ヘルペス	0	5 (1.7)
帯状疱疹	10 (3.3)	21 (7.2)
麦粒腫	0	1 (0.3)
インフルエンザ	4 (1.3)	5 (1.7)
喉頭炎	0	2 (0.7)
潜伏結核	1 (0.3)	1 (0.3)
下気道感染	3 (1.0)	2 (0.7)
鼻咽頭炎	9 (3.0)	9 (3.1)
眼帯状疱疹	0	1 (0.3)
口腔カンジダ症	2 (0.7)	3 (1.0)
口腔ヘルペス	4 (1.3)	7 (2.4)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=301.7) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=290.7) EVENTS (E/100PYS)
中耳炎	0	1 (0.3)
爪囲炎	0	1 (0.3)
咽頭炎	0	5 (1.7)
肺炎	5 (1.7)	11 (3.8)
術後創感染	0	1 (0.3)
ヘルペス性直腸炎	0	1 (0.3)
歯髄炎	0	2 (0.7)
腎盂腎炎	0	1 (0.3)
急性腎盂腎炎	0	1 (0.3)
気道感染	4 (1.3)	3 (1.0)
ウイルス性気道感染	0	1 (0.3)
鼻炎	2 (0.7)	3 (1.0)
陰嚢膿瘍	1 (0.3)	0
副鼻腔炎	11 (3.6)	5 (1.7)
ブドウ球菌皮膚感染	0	1 (0.3)
皮下組織膿瘍	1 (0.3)	1 (0.3)
白癬感染	0	1 (0.3)
扁桃炎	0	2 (0.7)
歯膿瘍	1 (0.3)	1 (0.3)
上気道感染	28 (9.3)	29 (10.0)
尿路感染	21 (7.0)	14 (4.8)
尿路性敗血症	0	1 (0.3)
ウイルス感染	1 (0.3)	0
ウイルス性上気道感染	2 (0.7)	1 (0.3)
外陰部膿瘍	1 (0.3)	0
外陰部腟カンジダ症	0	1 (0.3)
外陰腟真菌感染	2 (0.7)	2 (0.7)
TOTAL EVENTS	142 (47.1)	178 (61.2)
傷害、中毒および処置合併症		
挫傷	1 (0.3)	1 (0.3)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=301.7) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=290.7) EVENTS (E/100PYS)
TOTAL EVENTS	1 (0.3)	1 (0.3)
臨床検査		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.7)	3 (1.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.7)	3 (1.0)
血中コレステロール増加	2 (0.7)	1 (0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	11 (3.6)	14 (4.8)
血中クレアチニン増加	0	1 (0.3)
血中葉酸減少	1 (0.3)	0
血中ブドウ糖増加	1 (0.3)	0
血中カリウム減少	1 (0.3)	0
ヘモグロビン減少	4 (1.3)	5 (1.7)
肝酵素上昇	4 (1.3)	5 (1.7)
肝機能検査異常	1 (0.3)	0
肝機能検査値上昇	3 (1.0)	1 (0.3)
低比重リポ蛋白増加	1 (0.3)	1 (0.3)
リンパ球数減少	1 (0.3)	3 (1.0)
好中球数減少	3 (1.0)	5 (1.7)
好中球数増加	0	2 (0.7)
血小板数増加	0	1 (0.3)
赤血球数減少	0	2 (0.7)
子宮頚部スミア異常	0	1 (0.3)
ブドウ球菌検査陽性	0	1 (0.3)
トランスアミナーゼ上昇	0	2 (0.7)
体重増加	1 (0.3)	3 (1.0)
白血球数減少	3 (1.0)	0
白血球数増加	0	1 (0.3)
尿中白血球陽性	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	41 (13.6)	56 (19.3)
代謝および栄養障害		
高コレステロール血症	0	5 (1.7)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=301.7) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=290.7) EVENTS (E/100PYS)
高血糖	1 (0.3)	0
高脂血症	3 (1.0)	0
高トリグリセリド血症	2 (0.7)	0
低カリウム血症	0	1 (0.3)
血液量減少症	1 (0.3)	0
肥満	1 (0.3)	0
テタニー	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	8 (2.7)	7 (2.4)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	0	2 (0.7)
背部痛	1 (0.3)	0
滑液包炎	3 (1.0)	0
筋肉疲労	0	1 (0.3)
筋痙縮	0	2 (0.7)
筋力低下	0	1 (0.3)
筋肉痛	1 (0.3)	1 (0.3)
頚部痛	1 (0.3)	0
関節リウマチ	6 (2.0)	4 (1.4)
TOTAL EVENTS	12 (4.0)	11 (3.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		
基底細胞癌	1 (0.3)	1 (0.3)
膀胱癌	1 (0.3)	0
結腸癌	1 (0.3)	0
表皮内悪性黒色腫	1 (0.3)	0
膵癌第 4 期	1 (0.3)	0
遠隔転移を伴う直腸癌	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	5 (1.7)	2 (0.7)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=301.7) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=290.7) EVENTS (E/100PYS)
神経系障害		
浮動性めまい	2 (0.7)	0
顔面麻痺	1 (0.3)	0
頭痛	5 (1.7)	3 (1.0)
感覚鈍麻	1 (0.3)	0
意識消失	1 (0.3)	0
片頭痛	0	1 (0.3)
錯感覚	0	1 (0.3)
腓骨神経麻痺	1 (0.3)	0
下肢静止不能症候群	0	1 (0.3)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (0.3)
一過性脳虚血発作	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	11 (3.6)	8 (2.8)
妊娠、産褥および周産期の状態		
自然流産	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	0	1 (0.3)
精神障害		
不安障害	0	1 (0.3)
うつ病	1 (0.3)	0
不眠症	1 (0.3)	1 (0.3)
易刺激性	0	1 (0.3)
睡眠障害	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	2 (0.7)	4 (1.4)
腎および尿路障害		
急性腎障害	0	1 (0.3)
排尿困難	0	2 (0.7)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=301.7) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=290.7) EVENTS (E/100PYS)
血尿	0	4 (1.4)
腎結石症	0	1 (0.3)
頻尿	0	1 (0.3)
蛋白尿	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	1 (0.3)	9 (3.1)
生殖系および乳房障害		
乳房腫瘤	0	1 (0.3)
月経障害	0	1 (0.3)
子宮出血	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	1 (0.3)	2 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
無気肺	0	1 (0.3)
咳嗽	4 (1.3)	6 (2.1)
呼吸困難	2 (0.7)	1 (0.3)
鼻閉	1 (0.3)	0
口腔咽頭痛	1 (0.3)	3 (1.0)
胸水	0	1 (0.3)
肺臓炎	0	1 (0.3)
湿性咳嗽	2 (0.7)	0
肺動脈性肺高血圧症	0	1 (0.3)
肺塞栓症	0	1 (0.3)
肺線維症	0	1 (0.3)
呼吸障害	1 (0.3)	0
アレルギー性鼻炎	1 (0.3)	0
副鼻腔うっ血	3 (1.0)	0
扁桃障害	1 (0.3)	0
喘鳴	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	17 (5.6)	16 (5.5)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=236) (PYS=301.7) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=240) (PYS=290.7) EVENTS (E/100PYS)
皮膚および皮下組織障害		
光線角化症	1 (0.3)	0
脱毛症	3 (1.0)	1 (0.3)
水疱	0	1 (0.3)
皮膚炎	0	1 (0.3)
皮膚乾燥	0	1 (0.3)
湿疹	1 (0.3)	0
多汗症	1 (0.3)	0
点状出血	0	1 (0.3)
そう痒症	1 (0.3)	1 (0.3)
発疹	3 (1.0)	1 (0.3)
鼻瘤	0	1 (0.3)
酒さ	1 (0.3)	1 (0.3)
蕁麻疹	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	11 (3.6)	10 (3.4)
血管障害		
高血圧	2 (0.7)	0
骨盤静脈血栓症	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	3 (1.0)	0

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 NO MORE THAN 30 DAYS OF THE DRUG AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG.

EVENT WITH UNKNOWN RELATIONSHIP TO STUDY DRUG IS BEING COUNTED AS HAVING A REASONABLE POSSIBILITY OF BEING STUDY DRUG-RELATED.

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

Program Source Code: /deshmax/SDA/ABT-494/RA/CSR/M13-542/O/14.3/PCMS_RUN/m13542aepy_wk60.sas

相互参照：M13-542 試験 CSR W60 Table 14.3__1.2

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	Death	Event of Interest
前腕骨折	X			

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

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: IRON DEFICIENCY ANEMIA	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
TUBERCULOSIS: LATENT TUBERCULOSIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
HYPERTHYROIDISM	20[redacted]
POST MENOPAUSAL	20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: TONSILLECTOMY	19[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)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 83	83
ABT-494 30 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 84	[redacted]20[redacted] / 174	91
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 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
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
LEVOTHYROXINE	37.5 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	25 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
MEFENAMIC ACID	500 MG	PRN	17	24
METAMIZOLE	NA OTHER	PRN	17	24

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	FRACTURE OF LEFT FOREARM
Preferred term	前腕骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 17
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	24
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	PATIENT FELT 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，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。閉経後であった。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～）を長期的に使用中であった。被験者は前腕骨折を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 17 日目，被験者は転倒して左前腕を骨折し，投与 21 日目に入院した。プレートとスクリューで骨折部位を接合し，治療薬として，metamizole 及びメフェナム酸が投与された。併用薬は，メトトレキサート及び prednisone であった。本事象のため治験薬の投与は中断された（中断

前の最終投与日は投与 23 日目）。投与 24 日目，治験薬の投与は再開された。投与 24 日目，被験者は退院し，前腕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，前腕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，長期的な prednisone 使用中の転倒を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

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

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

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CUBITAAL TUNNEL	
MALLEOLAR OEDEMA	[redacted]20[redacted]
MENIERE	

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)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 15 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 176	92
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 177	/	

Other Medications - Medications 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	2.5 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
ULTRACET	1 OTHER	TID	-39	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	CHOLECYSTOLITHIASIS
Preferred term	胆石症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 93
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	137
Duration of AE	45 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	GALL STONES
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，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。体容量指数（以下「BMI」）は 27.1（過体重と判断された），喫煙者（0.5 箱／日を 24 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（20[redacted] 年～）であった。被験者は胆石症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 93 日目，被験者は胆石症を発現した。主な症状として，増強する心窩部痛が認められた。被験者は 5 回の心窩部痛発現後に，救急治療室を受診した。腹部のコンピュータ断層撮影検査が行われ，胆石症と診断された。投与 134 日目，被験者は入院し，3 日後に胆嚢切除が実施された。治療薬として，pantoprazole 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 137 日目，胆石症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，胆石症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，胆石が胆嚢炎を引き起こすまでには時間がかかるため，治験薬との時間的な関連性は考えにくいことを挙げた。本被験者に胆石症が生じやすかった素因は，年齢，体重及び性別であった。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
股関節部骨折	X			

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

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

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

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,2 - 4)
CIGARETTES (BEFORE, P20Y 1 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 85	85
ABT-494 30 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 86	[redacted]20[redacted] / 176	91
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 177	/	

Other Medications - Medications 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
FLECAINIDE	150 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
CHONDROITIN SULFATE W/GLUCOSAMINE	1500/500 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	LEFT HIP FRACTURE
Preferred term	股関節部骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 168
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	FALL DUE TO BICYCLE 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，開始時にプラセボ群，投与 12 週時にウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。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 168 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は自転車事故で転倒し，左股関節を骨折した。同日，被験者は入院した。股関節部骨折の整復が行われた。鎮痛薬が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，メトトレキサート及び長期使用の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 170 日目，被験者は退院した。投与 192 日目，股関節部骨折は消失したと判断された。詳細情報は得られなかった。

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，転倒を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
うつ病	X			
治療中断	X			

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

Medical History*	Onset Date
DEPRESSION: DEPRESSION	20[redacted]
HYPOTHYROIDISM: HYPOTHYROIDIE	
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*		Onset Date
ECG ABNORMAL RYTHM	SHORT QT INTERVALLE	[redacted]20[redacted]
MENOPAUZE		

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	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 83	83
ABT-494 30 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 84	[redacted]20[redacted] / 167	84
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 168	[redacted]20[redacted] / 369	202

Other Medications - Medications 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
RISPERIDONE	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
RISPERIDONE	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	387
LEVOTHYROXINE	125 UG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISOLONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

EVENT #1 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	WORSENING DEPRESSION DUE TO STOPPING RISPERDAL
Preferred term	うつ病；治療中断
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 187
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	202
Duration of AE	16 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	STOP RISPERDAL
Discontinued Study Drug 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，開始時にプラセボ群，投与 84 日目にウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，うつ病，閉経及び甲状腺機能低下症であった。被験者はうつ病の悪化を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 187 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は激越を発現し，リスパダールの投与中止によるうつ病の悪化のため入院した。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。リスパダールの投与が再開され，被験者は退院し，投与 202 日目にうつ病の悪化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，うつ病の悪化は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，リスパダールの投与中止との時間的な関連性を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
帯状疱疹	X			X

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

Medical History*	Onset Date
ASTHMA	
DEGENERATIVE DISC DISEASE: ARTHROSIS/HYPERKYPHOSIS	20[redacted]
DEPRESSION: N/A	[redacted]20[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: PENICILLINE ALLERGY	
MIGRAINE HEADACHE	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
SLEEP APNEA	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ACHILLES TENDINITIS	[redacted]20[redacted]
CHICKEN POX	19[redacted]
GASTRITIS	19[redacted]
HIATUS HERNIA	19[redacted]
HYPERVENTILATION	19[redacted]
PERIARTHRITIS SCAPULOHUMERALIS	20[redacted]
RESTLESS LEGS	20[redacted]
SUPPRESSED TSH	[redacted]20[redacted]
GASTROINTESTINAL: RECTOPEXY	20[redacted]
GASTROINTESTINAL: RESECTION RECTOSIGMOID	20[redacted]
GENITOURINARY: HYSTERECTOMY	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT SHOULDER	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT SHOULDER	[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	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 85	85
ABT-494 30 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 86	[redacted]20[redacted] / 168	83
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 169		

Other Medications - Medications 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
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
ESOMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
PRAMIPEXOLE	0.35 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SULPIRIDE	50 MG	PRN	Y: 19[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
CELECOXIB	200 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	10 MG	EVERY WEEK	163	371

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

Event Description	SURINFECTED HERPES ZOSTER (ABDOMEN+BACK)
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 368
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	380
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，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（20[redacted] 年～）及び水痘（19[redacted] 年）であった。帯状疱疹の病歴，又は帯状疱疹ワクチンの接種歴はなかった。エタネルセプト（20[redacted]～20[redacted] 年）及びステロイド（20[redacted] 年）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，帯状疱疹を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 368 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は，単一の皮膚分節から腹部及び背部に及ぶ帯状疱疹の重複感染を発現した。皮膚以外の徴候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。主な症状として右腹部及び背部の発疹を伴う発熱が認められた。投与 371 日目，被験者は入院した。尿培養検査の結果，アガラクチア菌が示唆されたが，被験者に症状が認められなかったため治療は行われなかった。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正常であった。胃カメラ検査の結果，裂孔ヘルニア及び充血が認められた。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，paracetamol（経口），アシクロビル，クリンダマイシン，cytelium（局所），cetomacrogel 及び酸化亜鉛が投与された。更に，MTX の投与が中断された。本事象のため治験薬の投与は中断された（中断前の最終投与日は投与 371 日目）。投与 380 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 396 日目，治験薬の投与が再開された。

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。

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
Screening	3.03	3.82
1	2.21	2.83
343	1.96	2.81
427	2.71	4.10

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
尿管結石症	X			

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

Medical History*	Onset Date
CONGENITAL HEART DISEASE: LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY IN ECG.	[redacted]20[redacted]
OBESITY: BMI 34	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
MUSCULOSKELETAL: FINGER FLEXOR TENOSYNOVECTOMY	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RHEUMATOID ARTHRITIS, SYNOVECTOMY, RIGHT KNEE JOINT	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (UNKNOWN)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (BEFORE, P10Y 0.5 PACK)	
CIGARS (UNKNOWN)	
PIPES (UNKNOWN)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 85	85
ABT-494 30 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 86	[redacted]20[redacted] / 169	84
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 170		

Other Medications - Medications 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
PREDNISOLONE	5 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
VIMOVO	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DUACT	1 OTHER	BID	308	315
MOMETASONE	50 UG	QD	308	315
SPEKTRAMOX	1 OTHER	BID	309	315

EVENT #1 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	URETEROLITHIASIS
Preferred term	尿管結石症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 330
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	333
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	STONE HAS NOT BEEN CAPTURED FOR ANALYSIS. SO ETIOLOGY FOR STONE IS NOT KNOWN.
Discontinued Study Drug 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。体容量指数（以下「BMI」）は 34（肥満と判断された），元喫煙者（0.5 箱／日を 10 年間，19[redacted] 年に禁煙）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～）であった。数種類の生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，

既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は尿管結石症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 330 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は右腎仙痛を発現し，2 日後に入院した。腹部 X 線検査，腹部超音波検査及びコンピュータ断層撮影検査の結果，膀胱に近い右尿管に 4.5 mm 大の結石と確定診断された。近位の水腎症及び巨大尿管を伴っており，結石は右尿管遠位部へ移行中であった。併用薬は，メトトレキサート，vimoto 及びプレドニゾロンであった。治療薬として Litalgin が投与された。更なる処置は不要であった。投与 332～335 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 333 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，尿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，腎結石の発現と関連のある肥満を挙げた。加えて，ヤヌスキナーゼ阻害が投与された期間は 1 年未満であることから腎結石発現との時間的な関連性は考えにくく，ヤヌスキナーゼ経路阻害によるリスク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
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		X		X
胆汁うっ滞	X			X

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

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ANXIETY	[redacted]20[redacted]
MYCOSES UNDER THE BREASTS	20[redacted]
GENITOURINARY: OVARIAN CYST	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: HALLUS VALGUS METATARSUS 1 RIGHT FOOT	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: METATARSUS RESECTION 1-2-3-4-5 LEFT 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	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 144	60

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
LEVOTHYROXINE	100 UG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LORAZEPAM	2.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ULTRACET	37.5/325 MG	QID	Y: 20[redacted]	170
OMEPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CELECOXIB	200 MG	BID	Y: 20[redacted]	170
FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	149
METHOTREXATE	10 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	149
EBASTINE	10 MG	TID	149	154

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

Event Description	ALT (SGPT) INCREASE
Preferred term	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 141
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	169 (25 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	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	HEPATIC CHOLESTASIS
Preferred term	胆汁うっ滞
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 170 (26 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	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	HEPATIC TRANSAMINASE WORSENING
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。非喫煙者及び非飲酒者であった。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。数種類の生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者はアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）増加及び胆汁うっ滞を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 141 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は ALT 増加を発現した。投与 149 日目，メトトレキサートを含む併用薬の投与が中断された。ALT 増加発現前後の関連する臨床検査値を下表に示す。総ビリルビンは一貫して正常範囲内であった。国際標準化比及びプロトロンビン時間の検査は行われなかった。投与 144 日目，ALT 増加のため治験薬の投与は中止された。投与 169 日目，ALT 増加は消失したと判断された。投与 170 日目，被験者は疲労を発現し，肝機能モニタリング及び消化器専門医の診察のため入院後，肝胆汁うっ滞と診断された。飲酒歴，レクリエーショナルドラッグの使用歴，ハーブ系サプリメント及びハーブ茶の使用歴，外国への渡航歴，鍼治療及びタトゥー歴，職業上の毒物曝露，及び肝疾患の家族歴はなかった。追加の併用薬は，レボチロキシン，ロラゼパム，ultracet，オメプラゾール及びセレコキシブであった。投与 171 日目，被験者は退院した。最終診察時点で胆汁うっ滞は未消失であり，投与 177 日目，被験者は試験を中止した。詳細情報は得られなかった。

治験責任医師は，ALT 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，胆汁うっ滞は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，胆汁うっ滞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，ALT 増加が認められる前の治験薬の投与継続期間が 4 週間を超えること，治験薬の投与中止 4 週間後に ALT が更に増加したことから，治験薬との時間的な関連性は考えにくいことを挙げた。

Relevant Laboratory Values

Study Day	Alanine Aminotransferase (ALT) (reference range:6 - 34 U/L)	Aspartate Aminotransferase (AST) (reference range:9 - 34 U/L)	Gamma Glutamyl Tranferase (reference range 9 - 36 U/L
Baseline	Not done	Not done	Not done
15	17	24	Not provided
141	129	76	Not provided
156	187	112	Not provided
164	235	203	Not provided
170	859 (reference range: < 55 U/L)	555 (reference range: 5 - 34 U/L)	689
171	702 (reference range: 9 - 52 U/L)	505 (reference range: 8 - 36 U/L)	664
177	150 (reference range: 6 - 34 U/L)	47 (reference range: 9 - 34 U/L)	Not provided

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
背部痛	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	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BRONCHITIS	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: TUB LIGATURE	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P20Y 0.15 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 15 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 165	81
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 166		

Other Medications - Medications 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	20 MG	EVERY WEEK	-50	ONGOING
PARACETAMOL	1000 MG	PRN	-50	ONGOING
LACTITOL	1 OTHER	PRN	114	ONGOING
FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	166	ONGOING
COLECALCIFEROL	100000 IU	OTHER	338	501
PIROXICAM	20 MG	QD	367	417
PREGABALIN	50 MG	BID	418	439
KETOPROFEN	200 MG	QD	440	443

EVENT #1 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ACUTE LUMBAR PAIN
Preferred term	背部痛
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 440
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	443
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	RISK FACTOR OBESITY
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，4[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。BMI は 37.4（肥満と判断された），喫煙者（0.15 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。トシリズマブ（20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。投与 114～439 日目，脊椎痛の有害事象が発現していた。被験者は背部痛を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 440 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は急性の腰痛を発現し，入院した。診断検査又は関連する臨床検査値は提供されなかった。治療薬として，ケトプロフェン及びプレガバリンが投与された。併用薬は 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 443 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，背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，既存の関節リウマチとの関連を挙げ，追加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	Death	Event of Interest
筋力低下	X			
末梢性浮腫		X		

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

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: KNEES	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BAKER'S CYST LEFT KNEE	[redacted]20[redacted]
BORRELIOSIS	[redacted]20[redacted]
GALL BLADDER POLYPS	20[redacted]
GONARTHROSSIS BOTH SIDES	20[redacted]
HALLUX VALGUS LEFT SIDE	19[redacted]
HAMMER TOES	19[redacted]
HERPES ZOSTER OPHTALMICUS	[redacted]20[redacted]
HERPES ZOSTER THORACICUS	[redacted]20[redacted]
MENOPAUSE	20[redacted]
OSTEOPENIA	[redacted]20[redacted]
PANCREATIC CYST	20[redacted]
URTICARIA (ACCOCIATED WITH COLDNESS	[redacted]20[redacted]

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

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 141	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
METHOTREXATE	10 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	147
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
ETORICOXIB	90 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 19[redacted]	ONGOING
NEBIVOLOL	5 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
RAMIPRIL	5 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
ZUMESTON	1/10 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISOLONE	7,5 MG	OTHER	-142	ONGOING
COLECALCIFEROL	20000 OTHER	EVERY WEEK	-25	ONGOING
MAGNESIUM	1 OTHER	QD	134	184
BENZYLPENICILLIN	1 OTHER	TID	141	147

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

Event Description	EDEMA ON RIGHT HAND
Preferred term	末梢性浮腫
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 141
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	YES
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	MUSCLE WEAKNESS OF LOWER EXTREMITIES
Preferred term	筋力低下
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 148 (7 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
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	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，高血圧，関節リウマチ（19[redacted] 年～），両側変形性膝関節症，ボレリア症であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（19[redacted] 年～），ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は末梢性浮腫及び筋力低下を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

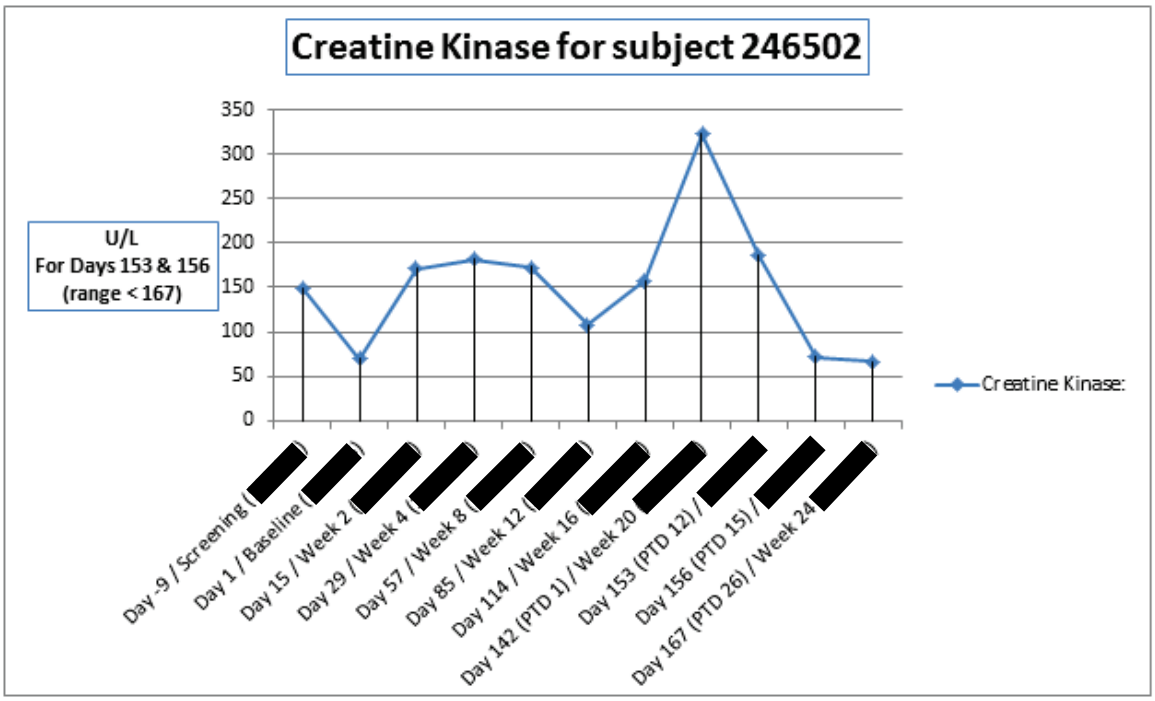
被験者は関連する事象を先行して複数発現した（下肢の筋痙縮，事故による両膝関節痛，穿孔を伴う左膝の膝蓋骨前滑液包炎，左膝疼痛，いずれも未消失）。投与 141 日目，被験者は右手の浮腫を発現した。関連する併用関節リウマチ治療薬は，メトトレキサート及びプレドニゾロンであった。末梢性浮腫のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 141 日目）。末梢性浮腫に対する治療の記録はなかった。最終診察時点で，末梢性浮腫は未消失と判断された。投与 148 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 7 日目），被験者は下肢の筋力低下を発現し，投与 153 日目に入院した。被験者はクレアチンキナーゼ増加及びそう痒症を併発した（クレアチンキナーゼの測定値及び経時的推移は下表及び下図を参照）。入院時のクレアチンキナーゼ値は基準範囲に近い値に復していた。筋電図で筋炎の所見と一致すると考えられる筋原性及び神経性変化が認められ，詳細を明らかにするために筋生検の実施が推奨されたが，被験者は筋生検の実施を拒否した。筋力低下に対する特定の治療介入は報告されなかった。投与 156 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 15 日目），被験者のクレアチンキナーゼ値は基準範囲内に復し，

健康状態の改善と判断され退院した。最終診察時点で，クレアチンキナーゼ増加及びそう痒症は消失，下肢の筋力低下は未消失と判断された。

表 1

Treatment Day/Visit Post-treatment day = PTD	Creatine Kinase: (ref range: 26 – 192 U/L) *(ref range: < 167 U/I)
Day –9/Screening	149
Day 1/Baseline	69
Day 15/Week 2	171
Day 29/Week 4	181
Day 57/Week 8	173
Day 85/Week 12	108
Day 114/Week 16	158
Day 142 (PTD 1)/Week 20	322
Day 153 (PTD 12)	*186
Day 156 (PTD 15)	*72
Day 167 (PTD 26)/Week 24	66

図 1



治験責任医師は，末梢性浮腫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，筋力低下は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，筋力低下は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。他の病因として，筋力低下発現時には治験薬の投与中止から約 1 週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く，本事象は，20[redacted] 年 [redacted] 月から継続している筋肉痛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
変形性関節症	X			

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

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CORONARY HEART DISEASE	[redacted]20[redacted]
GONARTHROSIS	20[redacted]
HYPERCHOLESTERINEANEMIA	20[redacted]
OSTEOPENIA	[redacted]20[redacted]
POST MENOPAUSAL	20[redacted]
SACRAL FRACTURE	[redacted]20[redacted]
SECONDARY OSTEOARTHRITIS OF THE LEFT HIP	19[redacted]
SECONDARY POLYARTHROSIS	[redacted]20[redacted]
CARDIOVASCULAR: BYPASS OPERATION	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: KNEE SURGERY LEFT, BECAUSE OF GONARTHROSIS	[redacted]20[redacted]
PULMONARY: REMOVAL OF RHEUMATIC 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	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 85	85
ABT-494 30 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 86	[redacted]20[redacted] / 169	84
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 170		

Other Medications - Medications 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
PREDNISOLONE	8 MG	QD	Y: 20[redacted]	510
ACETYLSALICYLIC ACID	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
IRBESARTAN	75 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
METOPROLOL	47.5 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
METAMIZOLE	500 MG	TID	Y: 20[redacted]	510
SULFASALAZINE	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING

EVENT #1 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	WORSENING OF OSTEOARTHRITIS OF THE LEFT HIP
Preferred term	変形性関節症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 510
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	518
Duration of AE	9 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	RELATED TO RA
Discontinued Study Drug 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，開始時にプラセボ群，投与 86 日目にウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。BMI は 25.4（過体重と判断された）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（19[redacted] 年～），左股関節の二次性変形性関節症，二次性多発性関節炎，変形性膝関節症，左膝の手術，骨減少症及び骨粗鬆症であった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（19[redacted] 年～）及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は変形性関節症の悪化を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 510 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は左股関節の変形性関節症の悪化を発現し，左股関節の疼痛の症状のため入院した。左股関節のすべての体内プロテーゼに問題はなく，合併症は認められなかった。治療薬として，エノキサパリン，metamizole，pantoprazole 及びプレドニゾロンが投与された。併用薬は sulfasalazine であった。術後，被験者は貧血を発現し，治療薬として赤血球濃厚液の静脈内投与を受け，投与 517 日目に貧血は消失した。投与 505 日目，左股関節の変形性関節症の悪化のため治験薬の投与は中断され，投与 520 日目に再開された。投与 518 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，変形性関節症の悪化は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，既存の左股関節の変形性関節症に関連している可能性が高いことを挙げた。また，手術は既に予定されていたと考えられた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
上腕骨骨折	X			

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

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BAND DISC OPERATION	20[redacted]
BAND DISC OPERATION	20[redacted]
GRANULOMA ANULARE	[redacted]20[redacted]
VARICESTRIPPING LEFT SIDE	[redacted]20[redacted]
VARICESTRIPPING RIGHT SIDE	[redacted]20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: TONSILLECTOMY	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: BAND DISC OPERATION	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	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 87	87
ABT-494 30 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 88	[redacted]20[redacted] / 171	84

ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 172	/	

Other Medications - Medications 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
CHLORMADINONE W/ETHINYLESTRADIOL	0,03/2 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	10 MG	EVERY WEEK	-127	ONGOING
PREDNISOLONE	5 MG	QD	-114	ONGOING
IBUPROFEN	600 MG	BID	-28	171
PANTOPRAZOLE	40 MG	QD	-28	ONGOING
NADROPARIN	9500 OTHER	QD	115	122

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	TRAUMATIC HUMERUS FRACTURE LEFT SIDE
Preferred term	上腕骨骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 115
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	122
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	ACCIDENT
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，4[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，開始時にプラセボ群，投与 12 週時にウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。病歴は，関節リウマチ（19[redacted] 年～）であった。ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は上腕骨骨折を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 115 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は事故で左上腕骨を骨折し，入院した。同日に外科的整復及び骨接合が行われた。関連する併用薬は，プレドニゾロンであった。投与 117 日目，本事象のため治験薬の投与は中断され，投与 121 日目に再開された。鎮痛薬及び抗凝固薬が投与された。投与 122 日目，被験者は退院し，上腕骨骨折は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，上腕骨骨折は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，事故による外傷性骨折を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
帯状疱疹				X
外傷性骨折	X			

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

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHICKEN POX	19[redacted]
INSULT CEREBRAL	[redacted]20[redacted]
SUSPECTED EPILEPSY	[redacted]20[redacted]
VITAMINE D DEFICIENCY	20[redacted]
CARDIOVASCULAR: SUBCUTANEOUS IMPLANTATION OF HEARTRATE RECORDER	[redacted]20[redacted]

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

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 156	72
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 157	/	

Other Medications - Medications 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
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
COLECALCIFEROL	1000 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DICLOFENAC	75 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
PANTOPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISOLONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SIMVASTATIN	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	10 MG	QD	-73	ONGOING
BRIVUDINE	125 MG	QD	30	36
METAMIZOLE	1000 MG	QID	41	54
NADROPARIN	0.3 ML	QD	41	54

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER LOCAL
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 30
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	36
Duration of AE	7 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	TRAUMATIC HIP FRACTURE
Preferred term	外傷性骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 41
Age at AE Onset	4[redacted]

AE Stopped Rx Day	54
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	FROZEN GROUND, PATIENT SLIPPED
Discontinued Study Drug 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。関連する病歴に水痘及びビタミン D 欠乏があったが，帯状疱疹ワクチン接種歴及び帯状疱疹の病歴はなかった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は帯状疱疹及び外傷性骨折を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 30 日目，本被験者は単一の皮膚分節で皮膚症状のみの帯状疱疹を発現した。病歴及び身体所見に基づき診断が確定した。帯状疱疹に対して brivudine が投与された。併用薬は，プレドニゾロン及びメトトレキサート（以下「MTX」）であった。投与 30 日目，本事象のため治験薬の投与は中断され，投与 36 日目に再開された。投与 36 日目，帯状疱疹の再発はなく，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 41 日目，本被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は凍結した路面で転倒し，外傷性股関節部骨折を発現して同日に入院した。翌日，手術を含めた骨折に対する治療が行われた。metamizole 及び nadroparin が投与された。併用薬は，colecalciferol，MTX 及びプレドニゾロンであった。投与 42 日目，手術のため治験薬の投与は中断され，翌日に再開された。投与 54 日目，被験者は退院し，外傷性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，外傷性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，凍結した路面で滑って転倒したことを挙げた。

Relevant Laboratory Values

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
1	2.05	6.37
19	3.42	2.25
32	1.20	3.45

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
心房細動	X			

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

Medical History*	Onset Date
CARDIAC ARRHYTHMIA: ARRYTHMIA ABSOLUTA	[redacted]20[redacted]
CARDIAC ARRHYTHMIA: FIRST TIME UNDER THERAPY WITH BIOLOGICALS, CARDIOVERSION [redacted] 20[redacted], SINCE THEN NO SYMPTOMS, BUT STILL MEDICATION	[redacted]20[redacted]
DEGENERATIVE DISC DISEASE: DISC PROLAPS LUMBAR SPINE	20[redacted]
DEGENERATIVE DISC DISEASE: DISC PROLAPS THRORACIC SPINE	20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
POSTMENOPAUSAL	
SLEEPING DISORDER	20[redacted]
VITILIGO	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2)
CIGARETTES (BEFORE, P34Y 1 PACK)	
CIGARS (BEFORE)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 168	84
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 169		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ALENDRONIC ACID	70 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
CALCIUM	3000 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	800 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
TORASEMIDE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PANTOPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
APIXABAN	10 MG	QD	-348	ONGOING
PREDNISOLONE	4 MG	QD	-43	469
CELECOXIB	100 MG	QD	8	ONGOING
BISOPROLOL	5 MG	QD	15	349
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	267	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	308	434
BISOPROLOL	5 MG	BID	350	353

EVENT #1 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	RECURRENCE TACHYARRHYTHMIA ABSOLUTA
Preferred term	心房細動
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 350
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	352
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	PREXISTING CONCOMITTEND DISEASE
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。BMI は 36.8（肥満），元葉巻喫煙者及び元タバコ喫煙者（1 箱／日を 34 年間，20[redacted] 年に禁煙），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（19[redacted] 年～），不整脈（20[redacted] 年～），心臓除細動を伴う不整脈（20[redacted] 年），心房細動（20[redacted] 年），睡眠障害及び閉経状態であった。複数の生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（19[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は心房細動を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 350 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は絶対性不整脈頻脈型を再発し，心電図検査で心拍数の増加が確認され，入院した。治療薬として，ビソプロロールが投与され，torsemide が増量された。ビソプロロールの投与により心拍数は正常化した。併用薬は，メトトレキサート，アピキサバン及び torsemide であった。臨床検査値及び診断検査の結果は提供されなかった。報告された既知のリスク因子は，心房細動の病歴であった。本事象に関連する家族歴の有無は不明であった。本事象のため治験薬の投与は 1 日間中断された。投与 352 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，心房細動は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，不整脈及び絶対性不整脈の病歴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の喫煙歴（34 箱／年）を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
表皮内悪性黒色腫	X	X		X

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

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
MOLE, SKIN	
POSTMENOPAUSAL	

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 86	86
ABT-494 15 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 87	[redacted]20[redacted] / 98	12

Other Medications - Medications 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

ADENINE W/CARNITINE OROTATE/FOSFRUCTOSE/POTAS	2500 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
IBUPROFEN	600 MG	QD	-58	ONGOING

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

Event Description	MELANOMA IN SITU
Preferred term	表皮内悪性黒色腫
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	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，母斑であった。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。被験者は表皮内悪性黒色腫を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 82 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は母斑の皮膚生検を受け，表皮内悪性黒色腫（Clark レベル 1）と診断された。手術で母斑全体が切除された。組織学及び免疫組織学検査の報告所見から表皮内悪性黒色腫と確定診断された。本事象に対する薬剤治療の記録はなかった。投与 98 日目，本事象のため治験薬の投与は中止された。最終診察時点で，表皮内悪性黒色腫は未消失であった。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，表皮内悪性黒色腫は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，表皮内悪性黒色腫は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。他の病因として，被験者の試験参加期間は 3 ヵ月未満であることから表皮内悪性黒色腫の発現と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
変形性関節症	X			

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

Medical History*	Onset Date
HYPERLIPIDEMIA: LDL ELEVATION	[redacted]20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: BILATERAL HIP SECONDARY TO RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: BILATERAL KNEE SECONDARY TO RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: LEFT ANKLE SECONDARY OSTEOARTHRITIS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
EOSINOPHYLIA	[redacted]20[redacted]
HELICOBACTER PYLORI INFECTION	[redacted]20[redacted]
PALMOPLANTAR PSORIASIS	[redacted]20[redacted]
POST MENOPAUSAL	
MUSCULOSKELETAL: BILATERAL HIP REPLACEMENT	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: BILATERAL KNEE REPLACEMENT	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P34Y 1 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 85	85

ABT-494 30 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 86	[redacted]20[redacted] / 169	84
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 170		

Other Medications - Medications 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	-266	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	-265	ONGOING
DICLOFENAC	75 MG	BID	-160	262
PANTOPRAZOLE	20 MG	QD	-160	262
PREDNISONE	5 MG	QD	-160	ONGOING
CALCIUM	1 OTHER	QD	-88	ONGOING
COLECALCIFEROL	1 OTHER	QD	-88	ONGOING
DIPHENHYDRAMINE	25 MG	QD	141	ONGOING

EVENT #1 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	RIGHT ANKLE SECONDARY OSTEOARTHRITIS
Preferred term	変形性関節症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 147
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	475
Duration of AE	329 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	SECONDARY TO RHEUMATOID ARTHRITIS
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。BMI は 28.1（過体重と判断された），喫煙者（1 箱／日を 34 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（19[redacted] 年～），左足首並びに両側の股関節及び膝の変形性関節症，両側の股関節及び膝の置換術であった。数種類の生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は変形性関節症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 147 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は右足首の変形性関節症を発現した。主な症状として，歩行及び起立困難を伴う疼痛が認められた。治療薬として，イブプロフェン及びジクロフェナクが投与された。症状は改善せず，矯正手術が予定された。投与 259 日目，被験者は入院し，距骨下関節固定術が問題なく行われた。投与 263 日目，被験者は退院した。治験薬の投与は中断された（中断前の最終投与日は投与 252 日目）。投与 285 日目，治験薬の投与は再開された。投与 475 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，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，長年にわたる関節リウマチに続発した可能性を挙げ，追加のリスク因子として左足首並びに両側の股関節及び膝の変形性関節症の病歴を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study 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 30 MG QD	4[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DEGENERATIVE DISC DISEASE: CERVICAL DISCOPATHY	20[redacted]
HYPERTENSION: HYPERTENSION	20[redacted]
HYPOTHYROIDISM: HYPOTHYROIDISM	20[redacted]
KIDNEY DISORDER: KIDNEY CYST	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CEREBRAL ATROPHY	20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: TONSILLECTOMY	19[redacted]
GENITOURINARY: CAESAREAN OPERATION	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: HALLUX VALGUS OPERATION OF THE RIGHT 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	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 168	84

ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT QD ORAL [redacted]20[redacted] / 169

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
AMLODIPINE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BCG VACCINE			Y: 19[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVOTHYROXINE	50 UG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	2 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
NAPROXEN	550 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
TERBINAFINE	250 MG	QD	219	ONGOING

EVENT #1 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	MYOMA UTERI
Preferred term	子宮平滑筋腫
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 402
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	414
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	GENDER AND AGE ARE POSSIBLE RISK FACTORS.
Discontinued Study Drug 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。関連する病歴は，関節リウマチ（19[redacted] 年～）及び帝王切開（20[redacted] 年）であった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ

薬（19[redacted] 年～）及びステロイド（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 402 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は子宮筋腫を発現し，投与 408 日目，腹痛のため入院した。超音波検査の結果，子宮平滑筋腫が確認された。投与 409 日目，被験者は子宮及び付属器摘出術を受けた。生検の結果，子宮平滑筋腫が確認された。治療薬は報告されなかった。併用薬は，メトトレキサート及びメチルプレドニゾロンであった。投与 407 日目，本事象のため治験薬の投与は中断され，投与 414 日目に再開された。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，女性全般によく認められる疾患であることを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
肺塞栓症	X	X		
発熱		X		

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

Medical History*	Onset Date
ASTHMA	[redacted]20[redacted]
DEGENERATIVE DISC DISEASE: LUMBAGO	19[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: CARDIA INSUFFICIENCY	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
HYPOTHYROIDISM: HYPOTHYREOIDISM	[redacted]20[redacted]
INFLAMMATORY BOWEL DISEASE: PROCTITIS CHRONIC	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DERMATOFIBROMA OF LEGS AND ARMS	19[redacted]
MEGALOCARDIA	[redacted]20[redacted]
POSTMENOPAUSAL	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (UNKNOWN)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (UNKNOWN)	
PIPES (UNKNOWN)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 73	73

Other Medications - Medications 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	QD	Y: 20[redacted]	84
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
MESALAZINE	2000 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
RAMIPRIL	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVOTHYROXINE	100 UG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-50	ONGOING

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

Event Description	PULMONARY EMBOLISM
Preferred term	肺塞栓症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 74 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	84 (11 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
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	OBESITY
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, LIFE THREATENING

EVENT #2: AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	FEVER
Preferred term	発熱
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 74 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	84 (11 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
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	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，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。BMI は 44.8（肥満と判断された）であった。関連する病歴は，心拡大，甲状腺機能低下症，高血圧であった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は肺塞栓症及び発熱を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 74 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 1 日目），被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は肺塞栓症及び発熱を発現した。主な徴候及び症状として，呼吸困難及び乾性咳嗽が認められた。翌日，被験者は入院し，同日の心電図所見は正常であった。腹部の超音波検査及び婦人科専門医の診察が行われたが，疑わしい所見は認められなかった。胸部のコンピュータ断層撮影検査で塞栓形成の徴候が認められた。治療薬として，エノキサパリン，ワルファリン，セフロキシム，エフェドリン，アンブロキソール，テオフィリン及び metamizole が投与された。関連する併用薬は，メトトレキサートであった。D ダイマーの値は報告されなかった。白血球数は基準範囲内であった。肺塞栓症及び発熱のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 73 日目）。投与 84 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 11 日目），被験者は退院し，肺塞栓症及び発熱は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，肺塞栓症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，被験者が女性の肺塞栓症リスク増加に関連する肥満，甲状腺機能低下症，及び高血圧の病歴を有していたことを挙げた。

治験責任医師は，発熱は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
心不全	X	X	X	X
疲労	X			
肺塞栓症	X	X	X	X

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

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ARTERIOSCLEROSIS	20[redacted]
HIGH GLUCOSE VALUE	20[redacted]
CARDIOVASCULAR: STENT IMPLANTATIO	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT SHOULDER SPRAIN SURGERY	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: RUPTURA HEPATIS	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
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 PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 57	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
ACETYLSALICYLIC ACID	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	57
FAMOTIDINE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	57
BISOPROLOL	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
INDAPAMIDE	1.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
VALSARTAN	160 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BCG VACCINE			Y: 19[redacted]	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	FATIGUE END DATE: [redacted]-[redacted]-20[redacted])
Preferred term	疲労
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 34
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	57
Duration of AE	24 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	INFECTION SUSPECTED
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

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

Event Description	1. CARDIAC DECOMPENSATION
Preferred term	心不全
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 38
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	57
Duration of AE	20 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	AFTER THE PATIENT'S INFECTION, WEAKNESS, DECOMPENSATED CARDIAC CONDITION IN THE HOSPITAL. DURING THE INVESTIGATION PROCESS, THE PATIENT DIED. DETAILED INFORMATION CAN BE SENT AFTER THE FINAL REPORT.
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT

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

Event Description	PULMONAL EMBOLISATION
Preferred term	肺塞栓症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 38
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	57
Duration of AE	20 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	HEART DISEASE AND 50 YEAR SMOKING HISTORY.
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，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 50 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），動脈硬化症，高血圧，心ステント留置（下壁心筋梗塞に対して施行）であり，深部静脈血栓症の病歴はなかった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は疲労，心不全及び肺塞栓症を発現し，死亡した。

Clinical Course of Events 1, 2, and 3:

投与 34 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は発熱，下痢，脱力，低血圧（100/50 mmHg）及び疲労を発現した。投与 38 日目，被験者は入院した。胸部 X 線検査で右横静脈洞に硬化病変が認められた。頚部超音波検査で，左総頚動脈の中部 3 分の 1 に厚いプラーク形成を伴う両側頚動脈系の肥厚が認められた。中等度の動脈硬化症はあったが，有意狭窄は認められなかった。頭部のコンピュータ断層撮影検査（造影剤なし）で頭蓋内外傷性病変の所見は認められず，アテローム性動脈硬化症が確認された。循環器科で診察後，被験者はうっ血性心不全と診断された。音響窓の不足により，心エコー検査は実施できなかった。投与 52 日目までに，被験者は衰弱した状態となり寝たきりになった。同日，被験者は床に倒れているところを発見された。転倒は否定され，外傷は認められなかった。神経内科の診察で，頻脈により高度の脳低酸素症を引き起こしたことによる意識消失と結論づけられた。翌日，左上肢の熱感及び腫脹，頻脈（140 回/分），眠気及び失見当識が認められた。治験責任医師は，D ダイマーの値から肺塞栓症と診断した。D ダイマーの値は，投与 38 日目が 17.70，投与 42 日目が 3.66，投与 54 日目が 1.90 であった（基準範囲は未報告）。D ダイマーの値に基づき，低分子量ヘパリンの投与が開始された。併用薬は，メチルプレドニゾロン，ビソプロロール，インダパミド，メトトレキサート（以下「MTX」）及びバルサルタンであった。治療薬として，利尿薬，低分子量ヘパリン及び抗生物質が投与された。MTX の投与が中断され，ステロイドが増量された。これらの治療が行われたものの，被験者の全身状態は改善せず，2 週間の治療を経て投与 57 日目に死亡した。死亡時，治験薬の投与は継続していた。

治験責任医師及び治験依頼者は，疲労は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，心不全及び肺塞栓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，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，心不全は既存の高血圧，動脈硬化症及び慢性リウマチ疾患に関連している可能性が高く，副腎皮質ステロイドによる免疫抑制治療下にあったこと，50 年の喫煙歴を有していたこと，先行して発熱及び下痢を伴う感染性の事象が発現していたことにより，高齢である本被験者の心不全リスクが高まっていたことを挙げた。

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，肺塞栓症は末梢の血栓形成に続発したこと，本試験の対象集団では発現しやすいこと，治験薬に凝固能亢進状態の既知のリスクはないことを挙げた。

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
関節痛	X			
外骨腫	X			

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

Medical History*	Onset Date
OSTEOARTHRITIS: RIGHT HIP PAIN	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
HYPERCHOLESTEROLEMIA	20[redacted]
INTERMITTENT NAUSEA	[redacted]20[redacted]
RIGHT HAGLUND'S DEFORMITY	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, P20Y 2 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 168	84
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 169		

Other Medications - Medications 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
EUGYNON	0.15/0.03 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METOCLOPRAMIDE	10 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	1000 MG	QID	Y: 20[redacted]	ONGOING
PANTOPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
HYDROXYCHLOROQUINE	200 MG	QD	-116	ONGOING
TRAMADOL	50 MG	QID	-81	ONGOING
ATORVASTATIN	10 MG	QD	116	ONGOING
DICLOFENAC	1 OTHER	BID	169	ONGOING
IBUPROFEN	800 MG	BID	253	380
ROXITHROMYCIN	300 MG	QD	263	269
ROXITHROMYCIN	300 MG	QD	291	297
CEFAZOLIN	2 G	OTHER	329	329
CLONIDINE	5 MG	OTHER	329	329
CYCLIZINE	12.5 MG	OTHER	329	329
DEXAMETHASONE	4 MG	OTHER	329	329
DROPERIDOL	8 MG	OTHER	329	329
ENOXAPARIN	20 MG	OTHER	329	329
FENTANYL	20 UG	OTHER	329	329
HYOSCINE	1.5 MG	OTHER	329	329
ONDANSETRON	4 MG	OTHER	329	329
PROPOFOL	130 MG	OTHER	329	329
RINGER-LACTATE	2000 ML	OTHER	329	329
HYDROCORTISONE	100 MG	QD	329	330

EVENT #1 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	WORSENING OF RIGHT HAGLUND'S DEFORMITY
Preferred term	外骨腫
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 298
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	330
Duration of AE	33 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	ENVIROMENTAL - PRESSURE FROM SHOES
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	WORSENING OF RIGHT HIP PAIN
Preferred term	関節痛
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 329
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	381
Duration of AE	53 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	ARRANGED HOSPITALISATION FOR RIGHT TOTAL HIP JOINT REPLACEMENT DUE TO DEGENERATIVE CHANGES RIGHT HIP
Discontinued Study Drug 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。元喫煙者（2 箱／日を 20 年間，20[redacted] 年に禁煙）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），右脚のハグルンド変形（20[redacted] 年～），右股関節の疼痛を伴う変形性関節症（20[redacted] 年～）であった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年）及びステロイド（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は関節痛及び外骨腫を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 298 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は右踵の疼痛の悪化を発現し，右踵骨後方滑液包炎を併発して，整形外科を受診した。右脚の X 線検査の結果，両側に顕著なハグルンド変形が認められ，右側には付随する炎症と考えられる不規則性が認められた。右脚の核磁気共鳴画像法検査の結果，踵骨後方間隙にかなりの炎症とハグルンド変形に嚢胞性変化が認められた。

投与 329 日目，被験者はハグルンド変形の切除術を受けた。同日，被験者は右股関節痛の悪化のため整形外科を受診した。X 線検査の結果，変形性関節症が認められ，人工股関節全置換を勧められた。治療薬として，ヒドロコルチゾン，hyoscine，ringer-lactate，クロニジンが投与された。併用薬は，ジクロフェナクであった。投与 330 日目，被験者は退院し，ハグルンド変形は消失したと判断された。投与 321 日目，ハグルンド変形のため治験薬の投与は中断された。投与 337 日目，治験薬の投与は再開され，ハグルンド変形の再発は認められなかった。投与 381 日目，被験者は人工右股関節全置換術を受けた。治療薬として，ヒドロコルチゾン，hyoscine，エノキサパリン，オキシコドン，ジアゼパム，プロクロルペラジン，ケタミン，モルヒネ及びイブプロフェンが投与された。併用薬は，ジヒドロコデインであった。術後の回復に問題はなかった。投与 381 日目，股関節痛は消失したと判断された。関節痛のため治験薬の投与は中断された（中断前の最終投与日は投与 373 日目）。投与 393 日目，治験薬の投与は再開され，関節痛の再発は認められなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は，外骨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，足の構造，歩行及び靴による身体的ストレスとの関連を挙げた。

治験責任医師及び治験依頼者は，関節痛は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，股関節の変性変化のため予定された手術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年齢及び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
腱断裂	X			
膣出血	X			

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

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: SECONDARY ANEMIA	[redacted]20[redacted]
DEGENERATIVE DISC DISEASE: LEFT HIP	[redacted]20[redacted]
DEGENERATIVE DISC DISEASE: THE CERVICAL SPINE	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DISCOPATHY C5 C6	[redacted]20[redacted]
DISLOCATION OF THE PROSTHESIS OF THE LEFT HIP	[redacted]20[redacted]
EROSIVE GASTRITIS	20[redacted]
PROLONGED MENARCHE	[redacted]20[redacted]
PROLONGED MENARCHE	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT HIP ENDOPROSTHESIS	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 15 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 167	83
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 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
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
NUVARING	1 OTHER	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
LANSOPRAZOLE	30 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	25 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
OLFEN	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CHLOROQUINE	250 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	6 MG	QD	-85	ONGOING
IRON	160 MG	QD	-68	ONGOING

EVENT #1 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	VAGINAL BLEEDING
Preferred term	膣出血
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 17
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	37
Duration of AE	21 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	UNKNOWN
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	RIGHT EXTENSOR POLLICIS LONGUS TENDON RUPTURE
Preferred term	腱断裂
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 360
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	410
Duration of AE	51 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	RHEUMATOID ARTHRITIS
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，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～），遷延性月経及び貧血であった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は膣出血及び腱断裂を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 17 日目，被験者は膣出血を発現し，投与 37 日目に掻爬手術のために 1 日入院した。術後に報告された組織学的検査の結果は正常であった。併用薬は，nuvaring，硫酸鉄，olfen，クロロキン，メチルプレドニゾロン，葉酸及びメトトレキサートであった。膣出血のために治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 37 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，不正出血は閉経周辺期の年齢の女性に珍しい事象ではないことを挙げた。

Clinical Course of Event 2:

投与 360 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は右長母指伸筋腱断裂を発現した。投与 408 日目，ギプス付きの Dallos 義肢による右伸筋腱の再建のため入院した。同日，運動のリハビリテ

ーションを開始した。治療薬は報告されなかった。投与 406～419 日目，治験薬の投与は中断された。投与 410 日目，被験者は退院し，腱断裂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，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，基礎疾患の関節リウマチにより生じた脱臼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
性器出血	X			

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

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CARPAL TUNNEL SYNDROME - RIGHT SIDE	20[redacted]
FRACTURE LEFT 5TH METATARSAL	[redacted]20[redacted]
HYPERCHOLESTEROLEMIA	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 167	83
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 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
BCG VACCINE			Y: 19[redacted]	ONGOING
BISOPROLOL	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	15 MG	EVERY WEEK	Y: 19[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
MODURETIC	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
NUVARING	1 OTHER	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
DICLOFENAC	100 MG	QD	-209	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	QD	-104	ONGOING
POTASSIUM	1 OTHER	QD	-104	ONGOING

EVENT #1 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	BLEEDING FROM THE GENITAL TRACT
Preferred term	性器出血
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 363
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	393
Duration of AE	31 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
Discontinued Study Drug 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。関連する病歴は，関節リウマチ（19[redacted] 年～）であった。関連するリスク因子は，閉経周辺期年齢であった。アダリムマブ（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬及びステロイド（19[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は性器出血を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 363 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は性器出血を発現し，長引く膣出血のため入院した。尿路感染の合併症があり，シプロフロキサシン及び trilac の投与により消失した。投与 393 日目，被験者は子宮掻爬を受け，合併症は認められなかった。組織病理学的検査の結果は異常ありで，過形成腺がみられ，子宮内膜の一部には増殖期の腺が認められた。治療薬として，メドロキシプロゲステロン酢酸エステル及び Luteina が投与された。関連する併用薬は，nuvaring，メトトレキサート，methylprednisone，ジクロフェナクであった。投与 371 日目，本事象のため治験薬の投与は中断され，投与 380 日目に再開された。投与 393 日目，被験者は退院し，性器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，性器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，ヤヌスキナーゼ阻害と性器出血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。被験者は閉経周辺期年齢のリスクを有していた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

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

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

Medical History*	Onset Date
CORONARY ARTERY DISEASE: STABLE	20[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: AUGMENTIN	20[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: PENICILLIN	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: CONTROLLED	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
MYOCARDIAL INFARCTION: THE ANTEROLATERAL WALL	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
TUBERCULOSIS: LATENT TB	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ANGIOPLASTY OF LEFT ANTERIOR DECSENDING; IMPLANTATION 2 STENTS	[redacted]20[redacted]
APPENDICITIS	19[redacted]
DEGENERATION OF SPINAL JOINTS	20[redacted]
HYPERURICAEMIA	20[redacted]
NASAL SEPTUM DEVIATION	19[redacted]
CARDIOVASCULAR: CORONARY ARTERY BYPASS SURGERY	[redacted]20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: NASAL SEPTUM DEVIATION	19[redacted]
GASTROINTESTINAL: APPENDECTOMY	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P44Y 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 PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 85	85
ABT-494 30 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 86	[redacted]20[redacted] / 110	25

Other Medications - Medications 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	75 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ATORVASTATIN	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BCG VACCINE			Y: 19[redacted]	ONGOING
BISOPROLOL	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
COVERAM	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MAGNESIUM W/POTASSIUM/PYRIDOXINE HYDROCHLORID	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
POTASSIUM	391 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ALLOPURINOL	300 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DICLOFENAC	50 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	15 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	22.5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
TAMSULOSIN	0.4 MG	QD	36	ONGOING
CIPROFLOXACIN	500 MG	BID	83	85

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

Event Description	ADENOCARCINOMA PROSTATAE
Preferred term	前立腺癌
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 84
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	SEVERE

Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	UNKNOWN- CIGARETTE　SMOKING IS THE RISK FACTOR.
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，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。喫煙者（0.5 箱／日を 44 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～），ステロイド（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は前立腺癌を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 35～83 日目，前立腺肥大が先行して発現した。投与 84 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は前立腺腺癌を発現した。生検が行われ，前立腺左葉・右葉の腺癌が病理組織学に診断された。右前立腺は Gleason スコアが 3＋4（グレードグループ 2），左前立腺は Gleason スコアが 3＋3（グレードグループ 1）であった。本事象による入院はなく，具体的な治療介入の報告はなかった。関連する併用関節リウマチ治療薬は，メトトレキサートであった。関連する併用薬は，タムスロシンであった。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 110 日目）。試験終了時点で，前立腺癌は未消失であった。

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，治験薬の初回投与が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であり，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に先行する事象として前立腺肥大が発現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く，前立腺癌は 20[redacted] 年 [redacted] 月中旬には既に存在していた可能性が最も高いことを挙げた。また，被験者は前立腺癌の既知のリスク因子である喫煙歴（44 年間）を有していた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
血管腫	X			
脊椎圧迫骨折	X			

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

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	20[redacted]
INFLAMMATORY BOWEL DISEASE: IRRITABLE BOWEL	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ANXIETY	20[redacted]
ARTHRALGIA	20[redacted]
HEALED FRACTURE OF THE RIGHT HUMERUS	20[redacted]
POST-MENOPAUSAL STATE	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2)
CIGARETTES (BEFORE, P20Y 0.5 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted] / 1	[redacted] / 84	84
ABT-494 15 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted] / 85	[redacted] / 168	84
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted] / 169		

Other Medications - Medications 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	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
OPIPRAMOL	5 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	337	ONGOING

EVENT #1 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	COMPRESSION FRACTURE OF VERTEBRA TH7 AS A RESULT OF ANGIOMA
Preferred term	血管腫；脊椎圧迫骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 441
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	ANGIOMA
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，開始時にプラセボ群，投与 85 日目にウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。BMI は 25.1（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～）及び関節痛であった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は血管腫及び脊椎圧迫骨折を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 441 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は，脊椎及び胸部に強い疼痛を伴う血管腫により TH7 椎骨の圧迫骨折を発現した。脊椎の核磁気共鳴画像法検査の結果，血管腫，脊椎症並びに TH6/TH7，TH8/TH9，TH9/TH10 及び TH10/TH11 の椎間板症による TH7 椎骨の圧迫骨折が認められた。保存療法が行われ，1 日 2 回，6 ヵ月間のリハビリテーションが開始された。治療薬として，paracetamol，olfen 及びジクロフェナクが投与された。併用薬はメトトレキサートであった。血管腫による脊椎圧迫骨折のため，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，血管腫による脊椎圧迫骨折は未消失であった。

治験責任医師及び治験依頼者は，血管腫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，脊髄血管腫は世界人口の約 10%によく発現する事象であること，多くの場合は無症状で，症候性の血管腫は全血管腫の 1%未満であること，及び男性と比較して女性に多く発現することを挙げた。

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
足変形	X			

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

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DEGENERATIVE CHANGES OF THE SPINE AND JOINTS	20[redacted]
HYPERPIGMENTATION	
HYPERTENSION	19[redacted]
INTOLERANCE OF BISEPTOL AND AUGMENTIN	
POST MENOPAUSAL STATE	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: HYSTERECTOMY	19[redacted]
WHOLE BODY: VARICOSE VEINS	19[redacted]
WHOLE BODY: VARICOSE VEINS OF RIGHT LEG	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, P23Y 1 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted] / 1	[redacted] / 80	80
ABT-494 30 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted] / 81	[redacted] / 170	90
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted] / 171		

Other Medications - Medications 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
COSOPT	20 + 5 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVOTHYROXINE	75 UG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
LISINOPRIL	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PANTOPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-266	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	QD	-173	ONGOING
NAPROXEN	500 MG	BID	-173	ONGOING
DOXYCYCLINE	100 MG	QD	567	571
INOSINE PRANOBEX	500 MG	BID	588	ONGOING

EVENT #1 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	PAIN OF BUNION
Preferred term	足変形
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 599
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	631
Duration of AE	33 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	CHANGES DUE TO RA

Discontinued Study Drug 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，開始時にプラセボ群，投与 81 日目にウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。元喫煙者（1 箱／日を 23 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～），脊椎及び関節の変性変化であった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は足変形を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 599 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は右脚のバニオンの疼痛悪化を発現した。投与 630 日目，被験者は入院し，翌日バニオンの除去術を受けた。併用薬は，メトトレキサート，methylprednisone 及びナプロキセンであった。投与 631 日目，本事象は消失したと判断された。投与 632 日目，被験者は退院した。投与 631～651 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，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，性別（女性）及び年齢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
心筋梗塞	X			

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

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
AMYLOIDOSIS (SUBCLINICAL)	[redacted]20[redacted]
INSOMNIA	20[redacted]
KNEE FRACTURE	20[redacted]
OSTEOPOROTIC FRACTURE OF THE DORSAL SPINE	[redacted]20[redacted]
POST-MENOPAUSAL	20[redacted]
SECONDARY SJOGREN'S SYNDROME	[redacted]20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: TONSILLECTOMY	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted] / 1	[redacted] / 84	84
ABT-494 15 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted] / 85	[redacted] / 168	84
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted] / 169		

Other Medications - Medications 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	1500+400 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	307
PREDNISOLONE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	307
TAPENTADOL	100 MG	BID	Y: 20[redacted]	307
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
ESOMEPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METOCLOPRAMIDE	10 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
BRIMONIDINE	2 OTHER	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
LATANOPROST	0.05 OTHER	QD	-144	ONGOING
HYDROXYCHLOROQUINE	400 MG	QD	-76	307
COLCHICINE	0.5 MG	QD	165	ONGOING
RAMIPRIL	1.25 MG	QD	192	307
LEFLUNOMIDE	10 MG	QD	256	307
ACETYLCYSTEINE	600 MG	QD	294	301
MOMETASONE	50 OTHER	QD	301	307
BILASTINE	20 MG	QD	302	307

EVENT #1 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	MYOCARDIAL INFARCTION WITH NONOBSTRUCTIVE CORONARY ARTERIES
Preferred term	心筋梗塞
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 306
Age at AE Onset	5[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，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，開始時にプラセボ群，投与 85 日目にウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。BMI は 18.4（低体重と判断された）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（19[redacted] 年～），アミロイドーシス（20[redacted] 年～），二次性シェーグレン症候群及び高血圧の既往であった。複数の生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，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。被験者は心筋梗塞を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 306 日目，被験者は非閉塞性冠動脈を伴う心筋梗塞を発現し，悪心，嘔吐，及び胸骨後胸痛を併発した。翌日，被験者は入院した。入院時の臨床検査値ではトロポニン及び D ダイマーの上昇が認められた。臨床検査結果を下表に示す。心電図検査の結果，洞性徐脈が認められた。心エコー検査では，変化は認められなかった。胸部血管造影検査の結果，肺血栓塞栓症は認められなかった。治療薬として，acetylsalicylic acid が投与された。併用薬は，prednisone，ヒドロキシクロロキン，タペンタドール及び ramipril であった。投与 308 日目，ベースライン値から 9.88%減の重大な体重減少（BMI 16.6）を発現した。投与 306 日目，治験薬の投与は中断され，投与 374 日目に再開された。投与 309 日目，被験者は退院した。投与 350 日目，重大な体重減少及び心イベントの追加検査のため，被験者は待機的に入院した。投与 353 日目，関節リウマチ及び二次性シェーグレン症候群に関連する全身症状と解釈される臨床像が認められ，被験者は退院した。体重減少の診断及び病因については提供されなかった。最終診察時点で，心筋梗塞は未消失と判断された。

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，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，基礎疾患であるアミロイドーシス，二次性シェーグレン症候群及び年齢（閉経後）とより関連がある可能性を挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Troponin PG/ML (reference range upper limit 15.6 Pg/ml)
307 at 0457	14754.7
307 at 2242	8751.9
Treatment Day	**Troponin** NG/L (reference range upper limit 14)
339	8

Treatment Day	D-Dimer ng/ml (reference range upper limit 500)
307	14488

Subject [redacted] ([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
尿路性敗血症	X			X

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

Medical History*	Onset Date
DEPRESSION: DEPRESSION	20[redacted]
PNEUMONIA	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	19[redacted]
TUBERCULOSIS: LATENT TUBERCULOSIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
MENOPAUSE	20[redacted]
GASTROINTESTINAL: APPENDECTOMY	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 168	84
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 169		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
NAPROXEN	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	485
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	485
FOLIC ACID	20 MG	EVERY WEEK	141	490
PREDNISOLONE	5 MG	QD	189	482
POTASSIUM	600 MG	BID	253	421
DIAZEPAM	10 MG	QD	421	443
CYCLOBENZAPRINE	60 MG	QD	444	ONGOING
DIAZEPAM	5 MG	QD	444	ONGOING
IBUPROFEN	400 MG	PRN	447	ONGOING
TAPENTADOL	100 MG	BID	451	461
GABAPENTIN	300 MG	QD	454	ONGOING
TAPENTADOL	100 + 150 MG	BID	462	483
PREDNISOLONE	5 MG	OTHER	483	484
TAPENTADOL	100 + 50 MG	BID	484	485
DEXTROSE AND SODIUM CHLORIDE INJECTION	1000 ML	BID	485	485
DEXTROSE AND SODIUM CHLORIDE INJECTION	1500 ML	BID	485	486
LACTULOSE	15 ML	TID	485	486
PARACETAMOL	1000 MG	PRN	485	486
ENOXAPARIN	20 MG	QD	485	490
CIPROFLOXACIN	200 MG	QD	485	491
PREDNISOLONE	5 MG	QD	485	496

EVENT #1 : EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 444
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	461
Duration of AE	18 DAYS
Severity	MODERATE

Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

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

Event Description	SEPSIS (URINARY STARTING POINT)
Preferred term	尿路性敗血症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 485
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	505
Duration of AE	21 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* 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，開始時にプラセボ群，投与 85 日目にウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（19[redacted] 年～），潜伏結核及びうつ病であった。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。エタネルセプト（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（19[redacted] 年～）及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は帯状疱疹及び尿路性敗血症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 444 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は，左腋窩線に沿った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。本事象発現前後の関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，valacyclovir，イブプロフェン，ガバペンチン，イプラトロピウム及びサルブタモールが投与された。併用薬は，メト

トレキサート，ナプロキセン，葉酸及びジアゼパムであった。投与 447～461 日目，治験薬の投与は中断された。投与 461 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 485 日目，被験者は尿量減少，錯乱，排尿困難，発熱，触診時腹痛及び腹部膨満を伴う急性腎盂腎炎を 4 日間発現し，治験実施施設で治験責任医師の診察を受けた後，敗血症と診断された。敗血症の症状として会話の混乱，発熱，排尿困難及び頻尿が認められた。血圧は 80/54 mmHg であり，酸素飽和度は 89%であった。同日，被験者は入院した。尿及び血液培養検査の結果はいずれも大腸菌陽性であった。Combur テストの結果，尿中白血球及び潜血が陽性で，硝酸増加が認められた。腎臓超音波検査の結果，右腎の腎周囲に軽度の両側性浮腫がみられ，右側がより顕著で，50%超の肝内大静脈吸気性虚脱を伴う急性腎疾患に合致すると考えられる非特異的な変性であり，sub-filling を示唆していた。治療薬として，シプロフロキサシン，エノキサパリン及び静注グルコースと塩化ナトリウム併用が投与された。投与 484～514 日目，治験薬の投与は中断された。投与 491 日目，被験者は退院した。投与 505 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，尿路性敗血症は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count (ALC) Reference range: 0.80 - 3.00 × 10^3/uL	Absolute Neutrophil Count (ANC) Reference range: 1.96 - 7.23 × 10^3/uL
1	2.09	5.39
421	2.36	2.52
444	Not done	Not done
461	Not done	Not done

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
椎間板障害	X			

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

Medical History*	Onset Date
HYPERLIPIDEMIA: HYPERCHOLESTEROLEMIA	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION: ARTERIAL HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
MENOPAUSA	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	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 168	84
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 169		

Other Medications - Medications 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	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BCG VACCINE			Y: 19[redacted]	ONGOING
BISOPROLOL	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DICLOFENAC	50 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	10 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

EVENT #1 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	DISCOPATHIA
Preferred term	椎間板障害
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 225
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	DISCOPATHIA
Discontinued Study Drug 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，開始時にプラセボ群，投与 85 日目にウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。BMI は 31.2（肥満と判断された），閉経状態であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は椎間板障害を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 225 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は椎間板症を発現し，背部痛のため入院した。治療薬として，trimecaine，グアイフェネシン，ケトプロフェン，ジクロフェナク，spektramox 及び erdosteine が投与された。診断についての情報は提供されなかった。併用薬は，メトトレキサートであった。本事象のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 237 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，椎間板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，既存の肥満により高齢の被験者に椎間板症のような脊椎の変性変化が生じたことを挙げた。

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
腱断裂	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
EYE DISEASE/DISORDER: GLAUCOMA	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHRONIC BRONCHIAL	[redacted]20[redacted]
INSOMNIA	[redacted]20[redacted]
INTOLERANCE TO MTX	[redacted]20[redacted]
MENOPAUSE	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 86	86
ABT-494 15 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 87	[redacted]20[redacted] / 172	86
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 173		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
PANTOPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
BRIMONIDINE	2 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
TIMOLOL	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LORAZEPAM	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	10 MG	EVERY WEEK	-242	ONGOING
PREDNISONE	10 MG	QD	-242	ONGOING

EVENT #1 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	SPONTANEUS RUPTURE EXTENSOR TENDONS OF RIGHT HAND
Preferred term	腱断裂
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 417
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	RHEUMATOID ARTHRITIS
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（19[redacted] 年～）及び閉経状態であった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は腱断裂を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 417 日目，被験者は重篤な有害事象である右手伸筋腱の自然断裂を発現した。肘痛の症状があり，右手の伸長が不可能であった。外科的腱移植が完了した。本事象のため投与された治療薬の報告はなかった。併用薬は，メトトレキサート及び 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。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，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
急性腎障害				X
慢性閉塞性肺疾患	X	X		X
気道感染	X			X

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

Medical History*	Onset Date
CARDIAC ARRHYTHMIA: INESPECIFIC AND INTERMITENT	[redacted]20[redacted]
DEGENERATIVE DISC DISEASE: L5-S1	20[redacted]
EMPHYSEMA/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: CHRONIC DIFFUSE BILATERAL EPISCLERITIS	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: IN TREATMENT	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	19[redacted]
LIVER DISEASE (EXCLUDING HEPATITIS): ESTEATOSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
HIATAL HERNIA	19[redacted]
PPD POSITIVE WITH CHEST XRAY NORMAL	[redacted]20[redacted]
GASTROINTESTINAL: ANAL FISSURE	[redacted]20[redacted]
GASTROINTESTINAL: ANNAL FISSURE	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: MENISCECTOMY LEFT KNEE	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (BEFORE, P25Y 3 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 83	83
ABT-494 15 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 84	[redacted]20[redacted] / 133	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
CICLESONIDE	160 UG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ESOMEPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
HYDROCHLOROTHIAZIDE W/OLMESARTAN	20/12.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ULTIBRO	85/43 UG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FENOFIBRATE W/PRAVASTATIN	40/160 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	-216	123
LEFLUNOMIDE	20 MG	QD	-216	124
CALCIUM WITH VITAMIN D	1000/880 MG	QD	-216	ONGOING
CHLOROQUINE	250 MG	QD	-75	ONGOING
OXYGEN	2 OTHER	OTHER	-41	ONGOING
DILTIAZEM	120 MG	QD	114	ONGOING
AMOXICILINA + CLAVULANICO	875/125 MG	TID	124	126
PREDNISONE	10 MG	QD	124	ONGOING
CIPROFLOXACIN	500 MG	BID	126	134
LEFLUNOMIDE	20 MG	QD	129	ONGOING

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

Event Description	RESPIRATORY INFECTION
Preferred term	気道感染
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 124
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	129
Duration of AE	6 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	ACUTE RENAL INSUFICIENCY PRERRENAL
Preferred term	急性腎障害
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 125
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	129
Duration of AE	5 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, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	RESPIRATORY INSUFFICIENCY, CHRONIC PULMONARY TROMBOEMBOLISM, COPD
Preferred term	慢性閉塞性肺疾患
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 134 (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	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	COPD IN MEDICAL HISTORY

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，開始時にプラセボ群，投与 84 日目にウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。元喫煙者（3 箱／日を 25 年間，19[redacted] 年に禁煙）であり，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～）であり，不整脈，潜伏結核，肺気腫／慢性閉塞性肺疾患，高血圧，高脂血症の病歴があった。深部静脈血栓症の病歴はなかった。数種類の生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は気道感染，慢性閉塞性肺疾患及び急性腎障害を発現した。

Clinical Course of Events 1, 2, and 3:

投与 124 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は呼吸困難，咳嗽，及び発熱を伴う気道感染を発現し，入院した。胸部 X 線検査の結果，慢性閉塞性肺疾患が確認された。喀痰培養検査で *Haemophilus parainfluenzae* 及び *Pseudomonas fluorescens* が陽性だった。治療薬として，セフタジジム，prednisone，シプロフロキサシン及び amoxicillin with clavulanico が投与され，レフルノミドの投与は中断された。投与 124 日目，気道感染のため治験薬の投与は中断され，投与 129 日目に再開された。投与 125 日目，被験者は急性腎前性腎不全及び脱水を発現した。クレアチニン値は，投与 124 日目に 1.52 mg/dL（基準範囲：0.67～1.17），投与 128 日目に 1.14 mg/dL であった。急性腎前性腎不全に対する治療の記録はなかった。投与 129 日目，気道感染及び急性腎障害はいずれも消失したと判断され，被験者は退院した。投与 134 日目，被験者は呼吸困難，頻呼吸，頻脈及び胸部重圧感を発現し，再入院した。喀痰培養検査で *aspergillus* が陽性だった。コンピュータ断層撮影血管造影検査の所見は，両側の主気管支，葉気管支，及び区域気管支を侵襲する両側肺血栓塞栓症の病変に一致した。また，上葉優位の小葉中心性肺気腫も認められた。再度の胸部 X 線検査で変化は認められなかった。被験者は深部静脈血栓症の有無を調べるための検査を受けたが，診断及び結果は提供されなかった。乳酸脱水素酵素は 683 U/L（基準範囲：240～480）だった。治療として，acenocoumarol，prednisone，シプロフロキサシン，セフタジジム，シクレソニドの投与及び酸素療法が行われた。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。投与 133 日目，慢性閉塞性肺疾患のため治験薬の投与は中止された。投与 147 日目，被験者は退院した。被験者は試験を中止し，最終診察時点で慢性閉塞性肺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，気道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，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，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，高脂血症，高血圧，及び慢性閉塞性肺疾患の病歴並びに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	Death	Event of Interest
膀胱癌	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
DIABETES MELLITUS	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
KIDNEY DISORDER: BLOOD IN URINE DUE TO KIDNEY STONE	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
B 12 DEFICIENCY	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (BEFORE, P25Y 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 PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 86	86
ABT-494 15 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 87	[redacted]20[redacted] / 142	56

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
ERGOCALCIFEROL		QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ENALAPRIL	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	75 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
TRAMADOL	50 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEKOVIT CA	500 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CYANOCOBALAMIN	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METFORMIN	500 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISOLONE	5 MG	QD	-10	ONGOING

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

Event Description	MALIGNANT BLADDER CANCER
Preferred term	膀胱癌
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 113
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	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。元喫煙者（0.5 箱／日を 25 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～），糖尿病，腎結石であった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）の

曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は膀胱癌を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 113 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は肉眼的血尿を発現し，泌尿器科に紹介された。約 1 ヵ月後，被験者は予定された経尿道的膀胱腫瘍切除術のために入院し，同日に退院した。組織学的検査の報告は以下のとおりであった：診断は乳頭状尿路癌，G2，pT1，1 腫瘍で大きさは 11～30 mm，1 つの小さな病巣で浸潤を認めた。形態学的異常は WHO 分類のグレード II に相当した。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，メトトレキサート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は中止された（最終投与日は投与 142 日目）。最終診察時点で，本事象は未消失であった。

治験責任医師は，膀胱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，膀胱癌は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。他の病因として，高齢の条件下では 25 年間にわたる喫煙歴が関連している可能性が高いこと，男性での膀胱癌症例では半数超が喫煙と関連していることを挙げた。

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
上腹部痛	X			
血腫	X			
汗腺炎	X			
感染性皮膚嚢腫	X			X

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

Medical History*	Onset Date
ASTHMA	19[redacted]
DEPRESSION: PSYCHIATRIC ILLNESS	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ABDOMINAL PAIN WITH NO KNOWN CAUSE.	[redacted]20[redacted]
BMI 31.3	20[redacted]
GYNAECOLOGICAL - MISCARRIAGE	20[redacted]
HYDRARADONITIS SUPERITIVA	19[redacted]
INTERMITTENT PR BLEEDING	[redacted]20[redacted]
RIF PAIN AND TENDERNESS NORMAL ABDOMINAL US AND CT LIKELY PANNICULITIS OF SUBCUTANEOUS FAT, TREATED CONSERVATIVELY	[redacted]20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: GYNAECOLOGICAL - PLACENTAL ABRUPTION	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (ONGOING, P11Y 1 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 168	84
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 169		

Other Medications - Medications 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]	169
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	179
OMEPRAZOLE	20 MG	BID	Y: 20[redacted]	492
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
BEKFORM	1 PUFF UG	BID	Y: 19[redacted]	ONGOING
FLUOXETINE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
HYDROXYCHLOROQUINE	200 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
LISINOPRIL	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SALBUTAMOL	2 PUFFS UG	PRN	Y: 19[redacted]	ONGOING
TRAMADOL	100 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
ETONOGESTREL	68 MG	OTHER	-181	ONGOING
LYMECYCLINE	408 MG	QD	41	ONGOING
METRONIDAZOLE	0.75 %	BID	41	ONGOING
PREDNISOLONE	7.5 MG	QD	170	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	186	ONGOING
FLUCLOXACILLIN	500 MG	QID	271	286
PANADEINE CO	30/500 MG	QID	279	286
FLUCLOXACILLIN	500 MG	QID	307	313
AUGMENTIN	1.2 G	QD	320	320
AUGMENTIN	500/125 MG	TID	321	326
AUGMENTIN	1.2 G	OTHER	327	328

EVENT #1 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	PT C/O RIGHT UPPER QUADRANT PAIN
Preferred term	上腹部痛
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 171
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	188
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	CAUSE 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	INFECTED SEBACEOUS CYST LEFT CLAVICLE AREA
Preferred term	感染性皮膚嚢腫
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 307
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	326
Duration of AE	20 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	MEDICAL HISTORY OF HIDRADENITIS
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

EVENT #3 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	HIDRADENITIS LESION RIGHT AXILLA
Preferred term	汗腺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 327
Age at AE Onset	4[redacted]

AE Stopped Rx Day	333
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	HISTORY OF HIDRADENITIS SUPRATIVA
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

EVENT #4 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	PERI-ANAL HAEMATOMA
Preferred term	血腫
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 434
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	448
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	PREVIOUS EPISODES OF PERI-ANAL ABSCESS
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，3[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。BMI は 31.3（肥満），喫煙者（1 箱／日を 11 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～），喘息，化膿性汗腺炎（19[redacted] 年～），うつ病，胃食道逆流性疾患，高血圧，原因不明の腹痛，及び間欠性出血であった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は上腹部痛，感染性皮膚嚢腫，汗腺炎及び血腫を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 171 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は右上腹部痛を発現した。主な症状は，腹部圧痛を伴う背部から右側にかけての腹痛，腹部膨満感，悪心，間欠熱及び食欲減退であった。翌日，被験者は入院した。入院時の臨床検査でアラニンアミノトランスフェラーゼ，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，ビリルビン，アルカリホスファターゼは基準範囲内であり，肝臓に起因する事象は示されなかった。尿培養検査は陰性であった。腹部及び骨盤のコンピュータ断層撮影検査，並びに腹部超音波検査の結果はいずれも異常なく，疼痛の明確な原因は特定されなかった。治療薬として，モルヒネ及び hyoscine butylbromine が投与された。上腹部痛のため治験薬の投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 171 日目），投与 189 日目に再開された。再開時に本事象の再発は認められなかった。投与 173 日目，被験者は退院した。投与 188 日目，上腹部痛は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，上腹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，他の病因として右上腹部痛の病歴を挙げ，被験者の年齢が胆嚢結石症に起因する胆嚢炎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 307 日目，被験者は左鎖骨領域に感染性皮膚嚢腫を発現した。投与 319 日目，被験者は切開及び排膿のため入院した。白血球数は 8.7（基準範囲：4～11 × 10^9/L）であった。治療薬として，flucloxacillin 及びアモキシシリンが投与された。併用薬は，オメプラゾール，メトトレキサート，ヒドロキシクロロキン，葉酸，リシノプリル，トラマドール，サルブタモール及びメトロニダゾールであった。投与 317～334 日目，治験薬の投与は中断された。投与 321 日目，被験者は退院した。投与 326 日目，感染性皮膚嚢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，感染性皮膚嚢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，化膿性汗腺炎及び肥満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 327 日目，被験者は化膿性汗腺炎のため入院した。被験者は，右腋下病変部位を自身で排膿した。その後，被験者は腫脹を認め，全体的に不調を感じていた。創傷培養検査の結果は陰性であった。治療薬として，アモキシシリン及び flucloxacillin が投与された。先行する上記事象のため投与 334 日目まで，治験薬の投与は中断されていた。投与 328 日目，被験者は退院した。投与 333 日目，汗腺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，汗腺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，既存の化膿性汗腺炎の再発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 434 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は肛門周囲血腫を発現し，主な症状は肛門周囲疼痛，分泌物及び発熱であった。投与 443 日目，被験者は入院した。麻酔下での検査により確定診断された。治療薬として，flucloxacillin が投与された。投与 440～449 日目，治験薬の投与は中断された。投与 445 日目，被験者は退院した。投与 448 日目，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，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，間欠性の肛門周囲出血の病歴のリスク因子を挙げた。また，本事象の病因は，治験薬の作用機序と合致していない。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
喘息	X	X		
慢性閉塞性肺疾患	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
ASTHMA	20[redacted]
CARDIAC ARRHYTHMIA: RARE SUPERVENTRICULAR TACHYCARDIA	[redacted]20[redacted]
DEPRESSION: DEPRESSION	19[redacted]
EMPHYSEMA/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: CONJUCTIVITIS RECURRENT WHILE ON CIMZIA	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
HYPERTENSION	19[redacted]
NEPHROLITHIASIS: RENAL CALCULI	[redacted]20[redacted]
PERIPHERAL VASCULAR DISEASE-ARTERIAL: ATHEROSCLEROTIC ARTERIAL DISEASE W/ INTERMITTENT CLAUDICATION BILATERAL LOWER EXTREMITIES	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
VALVULAR HEART DISEASE: MITRAL REGURGITATION	[redacted]20[redacted]
VALVULAR HEART DISEASE: TRICUSPID REGURGITATION	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ANXIETY	19[redacted]
CALCIFIED GRANULOMATOUS DISEASE (OLD)	[redacted]20[redacted]
COOL FEET TO THE TOUCH	[redacted]20[redacted]
DECREASED BILATERAL ANKLE REFLEXES	[redacted]20[redacted]
HYPERCHOLESTEROLEMIA	20[redacted]
NONSPECIFIC ST ABNORMALITY	[redacted]20[redacted]
OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA	[redacted]20[redacted]
RIGHT HIP PAIN	[redacted]20[redacted]
RIGHT SHOULDER BURSITIS	[redacted]20[redacted]
SEASONAL ALLERGIES	19[redacted]

URINARY TRACT INFECTION	[redacted]20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: THROAT POLYP REMOVED	20[redacted]
GASTROINTESTINAL: CHOLECYSTECTOMY	19[redacted]
GENITOURINARY: HYSTERECTOMY	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT KNEE ARTHROSCOPY-LETERAL RELEASE	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT HAND GANGLION CYST REMOVED	20[redacted]

Tobacco Use*	**Alcohol Use**
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P39Y 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 PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 48	48

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

Medication Name (WHO Drug)	**Dose/Units**	**Frequency**	**Start RX Day or Year**	**Stop RX Day**
DEXLANSOPRAZOLE	60 MG	QD	Y: 20[redacted]	19
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ATORVASTATIN	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
BUSPIRONE	10 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
CITALOPRAM	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	5000 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CYANOCOBALAMIN	1000 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DICYCLOVERINE	20 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
HYDROXYCHLOROQUINE	200 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
MONTELUKAST	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
HYDROCHLOROTHIAZIDE	25 MG	QD	-13	ONGOING
NEBIVOLOL	10 MG	QD	-13	ONGOING

VALSARTAN	160 MG	QD	-13	ONGOING
FLUTICASONE	2 OTHER	QD	11	ONGOING
GUAIFENESIN	1200 MG	TID	11	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	20	ONGOING
CIPROFLOXACIN	500 MG	QD	29	33
SALBUTAMOL	2.5 MG	OTHER	48	49
METHYLPREDNISOLONE	40 MG	OTHER	48	52

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

Event Description	EXACERBATION OF ASTHMA, EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE
Preferred term	喘息; 慢性閉塞性肺疾患
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 48
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	52 (4 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
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	ASTHMA
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。喫煙者（1 箱／日を 39 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），季節性アレルギー，肺気腫／慢性閉塞性肺疾患，閉塞性睡眠時無呼吸症候群，喘息であった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は喘息及び慢性閉塞性肺疾患の増悪を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 48 日目，被験者は持続する胸部絞扼感（胸骨正中線より左，剣状突起レベル）を訴え，入院した。先行して季節性アレルギーの増悪（未消失）の発現及び尿路感染の併発が認められていた。また，普段と異なり最小限の活動で息切れがあり，頭部不快感及びわずかな排尿時灼熱感があった。呼吸音聴診の結果，両肺全体で細かい呼気性喘鳴を聴取したが，換気は良好で

あった。治療薬として，メチルプレドニゾロン，Combivent，サルブタモール及び prednisone 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及びメトトレキサートであった。他の併用薬は，モンテルカストであった。喘息及び慢性閉塞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 48 日目）。投与 52 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 4 日目），被験者は退院し，喘息及び慢性閉塞性肺疾患は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，喘息及び慢性閉塞性肺疾患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，既存疾患の喘息に季節性アレルギーと既存疾患の慢性閉塞性肺疾患の増悪が重なったことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
口腔ヘルペス		X		
肺炎	X	X		X

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

Medical History*	Onset Date
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: LICHEN SIMPLEX CHRONICUS RIGHT HAND	19[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: PLASTIC ALLERGY	[redacted]19[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: RASH DUE TO TRIAMTERENE ALLERGY	[redacted]20[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: RIGHT MIDDLE FINGER RED RAISED AREA-BIOPSIED BENIGH	[redacted]20[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: UPPER AND LOWER EXTREMITIES IDIOPATHIC DERMATITIS	[redacted]20[redacted]
EMPHYSEMA/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: COPD	[redacted]20[redacted]
EMPHYSEMA/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: EMPHYSEMA	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION: HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
LIVER DISEASE (EXCLUDING HEPATITIS): HISTORY OF ELEVATED LIVER FUNCTION TESTS	[redacted]19[redacted]
OSTEOPOROSIS: OSTEOPENIA	[redacted]20[redacted]
PERIPHERAL VASCULAR DISEASE-VENOUS: PERIPHERAL VASCULAR DISEASE WITH DECREASED PULSES	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BENIGN LEFT BREAST LUMP	[redacted]20[redacted]
BENIGN UTERINE POLYP D & C [redacted]/20[redacted]	[redacted]20[redacted]
CHRONIC RHONCHI IN LUNGS	[redacted]20[redacted]
EXTREMITY ATHEROSCLEROSIS	20[redacted]
FATIGUE	[redacted]20[redacted]
FELL FRACTURED RIGHT ANKLE	[redacted]20[redacted]
FELL FRACTURED RIGHT WRIST	[redacted]20[redacted]

HISTORY OF UPPER RESPIRATORY INFECTION	[redacted]19[redacted]
HYPERLIPIDEMIA	[redacted]20[redacted]
INTERTRIGO UNDER BREASTS	[redacted]20[redacted]
LEFT KNEE EFFUSION	[redacted]20[redacted]
LEFT KNEE EFFUSION WITH SYNOVITIS	[redacted]20[redacted]
LOW BACK PAIN	[redacted]20[redacted]
POST MENOPAUSAL	[redacted]20[redacted]
RHINITIS	[redacted]20[redacted]
SINUS BRADYCARDIA	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: TUBAL LIGATION	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT KNEE ARTHROSCOPY	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT THUMB FUSED,MCP	[redacted]20[redacted]
NEUROLOGIC AND PSYCHIATRIC SYSTEM: CARPAL TUNNEL SYNDROME LEFT WRIST WITH RELEASE	[redacted]19[redacted]

Tobacco Use*	**Alcohol Use**
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P45Y 1 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units	**Frequency**	**Route**	**First Dose Date/Day**	**Last Dose Date/Day**	**Duration (Days)**
PLACEBO INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 168	84
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 169	[redacted]20[redacted] / 489	321

Other Medications - Medications 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]	514
LISINOPRIL	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	514
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	514
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	514
ATORVASTATIN	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	514
TRAMADOL	50 MG	PRN	-116	514
CLOTRIMAZOLE	1 %	BID	479	501
INFLUENZA VACCINE	.5 ML	QD	488	488
VALACICLOVIR	2 G	BID	488	490

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

Event Description	ORAL HERPES
Preferred term	口腔ヘルペス
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 488
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	501 (12 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	14 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	NONE

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

Event Description	COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 489
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING

Duration of AE	ONGOING
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，開始時にプラセボ群，投与 85 日目にウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。喫煙者（1 箱／日を 45 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（19[redacted] 年～），高血圧，末梢血管疾患，高脂血症，洞性徐脈，慢性低音性連続性ラ音を伴う慢性閉塞性肺疾患，肺気腫，上気道感染，鼻炎，慢性単純性苔癬を含む様々な皮膚疾患，上下部の特発性皮膚炎，及び胸部下の間擦疹であった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。ステロイドの使用はなかった。被験者は口腔ヘルペス及び肺炎を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 488 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は口腔ヘルペスを発現した。投与 489 日目，全身の脱力及び食欲喪失を発現し，市中感染性肺炎と診断された。投与 501 日目，被験者は脱力，食欲喪失，水分摂取量の減少，及び血液量減少症に起因すると考えられる低血圧のため入院した。胸部 X 線検査の結果，その間に進行した肺炎胸水及び新たな少量の右胸水を伴う，左下葉及び舌枝の肺炎が認められた。胸部コンピュータ断層撮影検査の結果，反応性リンパ節炎及びごくわずかな左胸水を伴う多葉性肺炎が認められた。尿中レジオネラ抗原検査及び尿中肺炎球菌抗原検査の結果はいずれも陰性であった。事象発現時の臨床検査値を下表に示す。貧血が示され，非重篤と報告された。肺炎の治療薬として，アジスロマイシン，セフトリアキソン，サルブタモール，レボフロキサシン，ブデソニド，グアイフェネシン，血液量減少症のため乳酸リンゲル液 2 L 静脈内投与，及び貧血のため濃縮赤血球 1 単位が投与された。口腔ヘルペスの治療薬として，valacyclovir が投与された。併用薬は，リシノプリル，アムロジピン，トラマドール，アトルバスタチン，メトトレキサート及び葉酸であった。口腔ヘルペス及び肺炎のため，治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 489 日目）。投与 501 日目，口腔ヘルペスは消失したと判断された。投与 507 日目，被験者は退院した。被験者は試験を中止し，最終診察時点で肺炎は未消失と判断された。

治験責任医師は，口腔ヘルペスは治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，肺炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，肺炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，既存の慢性閉塞性肺疾患，肺気腫，及び肺の慢性低音性連続性ラ音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上気道感染の病歴を挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Red Blood Cell Count (reference range 3.8 - 5.2 10^12/L)	Hemoglobin (reference range 12.0 - 15.6 g/dL)	Hematocrit (reference range 35.8 - 45.5%)	White Blood Cell Count (reference range 4.4 - 10.7 10^9/L)	Glucose (reference range 74 - 106 mg/dL)
506	Not provided	8.8	26.6	12.6	55
507	2.36	8.5	23.8	10.6	47

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
眼帯状疱疹	X	X		X

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

Medical History*	Onset Date
ANEMIA	[redacted]20[redacted]
ASTHMA	20[redacted]
DEGENERATIVE DISC DISEASE: CERVICAL	[redacted]20[redacted]
DEGENERATIVE DISC DISEASE: LUMBAR	20[redacted]
DEGENERATIVE DISC DISEASE: THORACIC	[redacted]20[redacted]
DEPRESSION	20[redacted]
EMPHYSEMA/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	[redacted]20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: BILATERAL CARPAL METACARPAL JOINT	[redacted]20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: BILATERAL HIPS	[redacted]20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: KNEE BILATERAL	[redacted]20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ABNORMAL APPENDIX	19[redacted]
ATHEROSCLEROTIC PERIPHERAL VASCULAR DISEASE	[redacted]20[redacted]
BILATERAL CARPAL TUNNEL SYNDROME	[redacted]20[redacted]
BILATERAL TROCHANTERIC BURSITIS	[redacted]20[redacted]
BILTERAL BUNIONS	19[redacted]
CEPHALEXIN ALLERGY	[redacted]20[redacted]
FRACTURE LEFT FOOT	[redacted]20[redacted]
GAMMOPATHY	[redacted]20[redacted]
HYPERCHOLESTEROLEMIA	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA	[redacted]20[redacted]

HYPOKALEMIA	[redacted]20
IODINE ALLERGY	19
LEFT NASAL POLYP	20
LUMBAR RADICULOPATHY	[redacted]20
OSTEOPENIA	20
PENICILLIN ALLERGY	19
RESTLESS LEG SYNDROME	20
RHEUMATOID ARTHRITIS NODULE LEFT GREAT TOE	[redacted]20
RIGHT BAKERS CYST KNEE	[redacted]20
RIGHT KNEE SYNOVITIS	[redacted]20
RIGHT NASAL POLYP	19
RIGHT PATELLA BURSITIS	[redacted]20
SCALP SHINGLES	20
SCALP SHINGLES	20
SCALP SHINGLES	[redacted]20
SHRIMP ALLERGY	[redacted]20
VITAMIN D DEFICIENT	20
EYE/EAR/NOSE/THROAT: LEFT NASAL POLYP REMOVAL	[redacted]20
EYE/EAR/NOSE/THROAT: RIGHT NASAL POLYP REMOVAL	[redacted]19
GASTROINTESTINAL: APPENDECTOMY	[redacted]19
GENITOURINARY: HYSTERECTOMY	[redacted]19
MUSCULOSKELETAL: ARTHROSCOPY RIGHT ANKLE	[redacted]20
MUSCULOSKELETAL: C4-5 DISKECTOMY	[redacted]20
MUSCULOSKELETAL: HARDWARE REMOVAL LUMBAR SPINE	[redacted]20
MUSCULOSKELETAL: L3-L5 LAMINECTOMY FUSION	[redacted]20
MUSCULOSKELETAL: L4-5,L5-S1 FUSION	[redacted]20
MUSCULOSKELETAL: LEFT BUNIONECTOMY	[redacted]19
MUSCULOSKELETAL: LEFT TOTAL KNEE REPLACEMENT	[redacted]20
MUSCULOSKELETAL: REMOVAL OF RHEUMATOID NODULE LEFT GREAT TOE	[redacted]20
MUSCULOSKELETAL: RIGHT BUNIONECTOMY	[redacted]19
MUSCULOSKELETAL: RIGHT TOTAL KNEE REPLACEMENT	[redacted]20

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (BEFORE, P35Y 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 PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 82	82

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	71
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
CALCIUM	400 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	2000 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FISH OIL	300 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MONTELUKAST	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MULTIVITAMIN	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SALBUTAMOL	17 OTHER	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
SERETIDE	250/50 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FLUTICASONE	2 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
TIZANIDINE	4 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
BUPROPION	150 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
PRAMIPEXOLE	.125 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CELECOXIB	200 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
INEGY	10/40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
TRAZODONE	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DICLOFENAC	1%	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
TRAMADOL	50 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
TIOTROPIUM	18 OTHER	QD	-128	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	-63	71
CIPROFLOXACIN	500 MG	BID	77	83
POLYSPORIN	2 G	PRN	78	83

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

Event Description	RIGHT HERPES OPTHALMICUS
Preferred term	眼帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 81
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，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～），頭皮の帯状疱疹であった。ステロイドの曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は眼帯状疱疹を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 81 日目，被験者は 1 週間前から続く右 V1 領域の小水疱性皮疹，及び 4 日前から続く右眼の進行性視力低下を訴えた。被験者は先行して転倒による顔面骨骨折（未消失）を発現していた。他院の眼科医によりアシクロビルの投与が開始されたが，被験者は症状の悪化を感じた。また，悪心及び嘔吐（いずれもアシクロビル投与に起因），右眼の耳側周辺視野のちらつき，コントロール不良の疼痛が認められた。診察の結果，4 日間の進行性視力低下，羞明，右眼の異物感及び右側の小水疱性皮疹はぶどう膜炎及び結膜炎を伴う帯状疱疹に続発したと判断された。4 日後，被験者は入院した。帯状疱疹は単一の皮膚分節に認められた。投与 83 日目，右眼の網膜裂孔と診断された。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，アシクロビル，フルオレセイン，テトラカイン，エリスロマイシン，アトロピン，ドルゾラミド，プレドニゾロン，クリンダマイシン，lactobacillus acidophilus，ガバペンチン，ブリモニジン，オンダンセトロン，prednisone，モキシフロキサシン，オロパタジン，カルメロース，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，メトトレキサートであった。全身的及び眼科的な治療として，副腎皮質ステロイド，抗ウイルス薬，及び麻薬性鎮痛薬が投与された。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 82 日目）。投与 89 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 7 日目），被験者は退院した。最終診察時点で，眼帯状疱疹は未消失であった。

治験責任医師及び治験依頼者は，眼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
1	2.47	7.50
57	2.90	4.49
110	2.49	3.55

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
膵癌第 4 期	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo/ABT-494 15 MG QD	5[redacted]	FEMALE	ASIAN

Medical History*	Onset Date
DEPRESSION: DEPRESSION	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BILATERAL FEET NEUROMA	20[redacted]
BRONCHITIS	[redacted]20[redacted]
CERVICAL SPINE PAIN	[redacted]20[redacted]
HYPOKALEMIA	20[redacted]
OVERACTIVE BLADDER	20[redacted]
POST-MENOPAUSAL	20[redacted]
RIGHT GREAT TOE BUNION	20[redacted]
SCHIZOPHRENIA	20[redacted]
TONSILLECTOMY	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: BILATERAL NEUROMA REMOVAL FEET	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT GREAT TOE BUNIONECTOMY	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (ONGOING, P20Y 0.5 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted] / 1	[redacted] / 84	84
ABT-494 15 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted] / 85	[redacted] / 168	84
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted] / 169	[redacted] / 553	385

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
OLANZAPINE	15 MG	QD	Y: 20[redacted]	558
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
CANNABIS SATIVA	UNK OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CHLORPROMAZINE	200 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DULOXETINE	60 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
POTASSIUM	20 MEQ	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SOLIFENACIN	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SULFASALAZINE	1000 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
TRIAMTERENE	37.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	500 MG	QD	169	ONGOING

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

Event Description	STAGE 4 METASTATIC PANCREATIC ADENOCARCINOMA
Preferred term	膵癌第 4 期
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 525
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, 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，開始時にプラセボ群，投与 85 日目にウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。BMI は 32.8（肥満と判断された），喫煙者（0.5 箱／日を 20 年間）及び少量飲酒者（2 杯未満／日）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（19[redacted] 年～）及び高血圧であり，癌の家族歴はなかった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（19[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は膵癌第 4 期を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 525 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）はステージ IV の遠隔転移を伴う膵臓腺癌を発現した。投与 553 日目，被験者は右上腹部及び胃外域の圧痛，並びに悪心が 1 週間発現し入院した。被験者は腹痛及び心窩部痛のため 1 ヵ月間断続的に救急治療室に入ったが，最後の 1 週間には持続的な疼痛へと進行した。被験者は，焼けるような痛みが胸部に放散し，軽度の疼痛から始まって，中等度の疼痛に進行したと説明した。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（以下「CT」）検査で膵腫瘤が明確に認められたことと関連して，腹部超音波検査では転移性疾患を示す複数の肝腫瘤が認められた。腹部及び骨盤部の CT 検査（造影剤あり，造影剤なし）の結果，膵尾部の腫瘤は最大 5.3 cm であり，肝転移巣に代表されるような複数の病変を伴う原発悪性腫瘍（腺癌の可能性が高い）であることが示された。肝病変の生検の結果，腺癌 CK7+が認められ，確定診断された。治療薬として，オメプラゾール，maalox，ファモチジン，リドカイン，モルヒネ，オキシコドン，al hydrox/mg hydrox/simethicone，ヒドロモルフォン，macrogol lurasidone，docusate，プロメタジン，dextrose, dextrose/water，エノキサパリン及びカリウムが投与された。併用薬は，メトトレキサート及び marijuana 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 553 日目）。被験者は化学療法の準備としてポート留置を受け，投与 558 日目に退院した。被験者は試験を中止した。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，膵癌第 4 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，膵癌第 4 期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，及び喫煙習慣を含むリスク因子を挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Aspartate Aminotransferase (AST) Reference Range: 9 - 34 U/L	Alanine Aminotransferase (ALT) Reference Range: 6 - 34 U/L	Alkaline Phosphatase Reference Range: 35 - 123 U/L	Total Bilirubin Reference Range: 0.2 - 1.2 mg/dL
1	13	14	108	0.2
506	49	51	185	0.4

Treatment Day	Aspartate Aminotransferase (AST) Reference Range: 8 - 41 U/L	Alanine Aminotransferase (ALT) Reference Range: 12 - 48 U/L	Alkaline Phosphatase Reference Range: 63 - 157 U/L	Total Bilirubin Reference Range: 0.3 - 1.2 mg/dL	CA 19 – 9 Reference Range: 1.2 - 35.0 U/ML	Alpha-Fetoprotein Tumor Maker Reference Range: 6.7 - < 6.7 ng/mL
553	79	103	326	Not reported	30643.3	4.8
554	61	88	280	Not reported	Not reported	Not reported
555	53	Not reported	253	1.4	Not reported	Not reported
556	66	89	290	1.4	Not reported	Not reported
557	107	124	277	1.8	Not reported	Not reported
558	71	112	269	2.0	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
術後創感染	X			X

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

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: NO TREATMENT REQUIRED	[redacted]20[redacted]
DEPRESSION: DOES NOT REQUIRE MEDICATION	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
SEIZURE DISORDER/CONVULSIONS: NO SEIZURES SINCE 20[redacted]- CONTROLLED WITH MEDICATION	20[redacted]
TUBERCULOSIS: LATENT TB	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
INSOMNIA	[redacted]20[redacted]
PAST HISTORY OF FIBROMYALGIA; RESOLVED [redacted]/20[redacted]	20[redacted]
PENICILLIN ALLERGY	20[redacted]
SEASONAL ALLERGIES	20[redacted]
UTERINE FIBROIDS	20[redacted]
VITAMIN D DEFICIENCY	[redacted]20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: TONSILLECTOMY	19[redacted]
GASTROINTESTINAL: APPENDECTOMY	20[redacted]
GENITOURINARY: REMOVAL UTERINE FIBROIDS	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: SURGERY FOR UTERINE FIBROID REMOVAL [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	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 85	85
ABT-494 30 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 86	[redacted]20[redacted] / 167	82
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 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
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
CETIRIZINE	10 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
FLUTICASONE	2 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LAMOTRIGINE	200 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
NAPROXEN	220 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
MULTIVITAMIN	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
GABAPENTIN	300 MG	PRN	-169	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	1000 IU	QD	54	ONGOING
IRON	45 MG	QD	137	ONGOING
NORLESTRIN FE	1 OTHER	QD	297	447
KETOROLAC	30 MG	OTHER	443	444
MORPHINE	2 MG	PRN	443	444
FENTANYL	50 UG	PRN	448	448
DOCUSATE	100 MG	QD	448	449
HYDROMORPHONE	2 MG	PRN	448	449
KETOROLAC	30 MG	OTHER	448	449
SIMETICONE	80 MG	OTHER	449	449
FENTANYL	50 UG	PRN	474	474
GENTAMICIN	410 MG	OTHER	474	474
HYDROMORPHONE	0.5 MG	PRN	474	474
IOPAMIDOL	UNKNOWN OTHER	OTHER	474	474
PARACETAMOL	1000 MG	OTHER	474	474

PROPOFOL	20 ML	OTHER	474	474
DOCUSATE	100 MG	BID	474	478
VANCOMYCIN	500.00 MG	QID	474	478

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

Event Description	POST HYSTERECTOMY (PERFORMED 1/30/18) WOUND INFECTION
Preferred term	術後創感染
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 474
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	493
Duration of AE	20 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	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～）及び再発性子宮類線維症（20[redacted] 年～）であった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は術後創感染を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 474 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は，25 日前に子宮摘出術を受けていたが，子宮摘出後創傷感染を発現し，発熱及び子宮摘出術切開部の排膿のため入院した。骨盤部のコンピュータ断層撮影検査の結果，腹部膿瘍が認められた。白血球数は 14.8 $\times 10^3/mm^3$（基準範囲：4.3～11.0）であった。創傷の切開及び排膿が行われた。排膿物の培養検査の結果，黄色ブドウ球菌陽性であった。抗生剤が静脈内投与及び経口投与された。治療薬として，ゲンタマイシン，バンコマイシン，ヒドロモルフォン，フェンタニル，docusate，ketorolac tromethamine，bactrim 及び paracetamol が投与された。併用薬は，メトトレキサート及び prednisone であった。投与 473

日目，本事象のため治験薬の投与は中断され，投与 504 日目に再開された。投与 478 日目，被験者は退院した。投与 493 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，術後創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，子宮摘出術後創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，直近の子宮摘出術による合併症である可能性が高いことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
うっ血性心不全	X			X
肺炎	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	6[redacted]	FEMALE	AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE

Medical History*	Onset Date
CONGESTIVE HEART FAILURE: CLASS 1 TO 2	[redacted]20[redacted]
DIABETES MELLITUS	[redacted]19[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: DRY EYES	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	[redacted]19[redacted]
LIVER DISEASE (EXCLUDING HEPATITIS): CIRRHOSIS	[redacted]20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: LEFT KNEE	19[redacted]
OSTEOARTHRITIS: LEFT KNEE	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
HEART MURMUR	[redacted]20[redacted]
HYPERCHOLESTEROLEMIA	[redacted]19[redacted]
HYPERTROHIC CARDIOMYOPATHY WITHOUT OBSTRUCTION	[redacted]20[redacted]
INSOMNIA	[redacted]19[redacted]
INTERMITTENT CONSTIPATION	[redacted]20[redacted]
ISCHEMIC HEART DISEASE	[redacted]20[redacted]
PULMONARY FIBROSIS	20[redacted]
SEASONAL ALLERGIES	[redacted]19[redacted]
GASTROINTESTINAL: LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY	[redacted]20[redacted]
GASTROINTESTINAL: LAPAROSCOPIC TRU-CUT RIGHT HEPATIC BIOPSY X2	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: TUBAL LIGATION	[redacted]19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (ONGOING, P1Y 1 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (UNKNOWN)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted] / 1	[redacted] / 81	81
ABT-494 30 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted] / 82	[redacted] / 165	84
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted] / 166	[redacted] / 475	310

Other Medications - Medications 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]	475
METHOTREXATE	10 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	475
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
COLECALCIFEROL	1000 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVOTHYROXINE	75 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LOSARTAN	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METFORMIN	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
MULTIVITAMIN	1 OTHER	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
PLANTAGO OVATA	4 OTHER	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
SIMVASTATIN	40 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
DILTIAZEM	240 MG	QD	27	ONGOING
SPIRONOLACTONE	25 MG	QD	27	ONGOING
FUROSEMIDE	40 MG	QD	44	ONGOING
LIDOCAINE	2 ML	OTHER	339	339
LIDOCAINE	0.25 ML	OTHER	339	339
TRIAMCINOLONE	10 MG	OTHER	339	339
TRIAMCINOLONE	80 MG	OTHER	339	339

SALBUTAMOL	1 OTHER	PRN	473	475
CEFTRIAXONE	1000 MG	OTHER	473	477
AZITHROMYCIN	500 MG	OTHER	473	479
TUSSIN DM	10 ML	PRN	473	484

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

Event Description	CHF EXACERBATION
Preferred term	うっ血性心不全
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 340
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

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

Event Description	PNEUMONIA
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 340
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	367
Duration of AE	28 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

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

Event Description	BILATERAL PNEUMONIA
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 473
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	493 (18 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	21 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）のア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。喫煙者（1 箱／日を 1 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（19[redacted] 年～），糖尿病，高血圧，うっ血性心不全，虚血性心疾患，非閉塞性肥大型心筋症，心雑音，肺線維症及び季節性アレルギーであった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者はうっ血性心不全及び 2 件の肺炎を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 340 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）はうっ血性心不全の増悪及び肺炎を発現した。被験者は先行して上気道感染，肺線維症の悪化，肺炎及び気管支炎の非重篤な事象（いずれも消失）を発現していた。翌日，被験者は息切れ，左側胸痛を伴う咳，及び末梢腫脹のため入院した。呼吸困難の急性憎悪のため救急治療室を受診し，室内気吸入時の酸素飽和度は 80%未満であった。治験責任医師は，被験者には酸素 2 L を常時鼻カニューレで吸入するよう指示していたが，被験者は医師の指示を遵守せず，夜間及び運動時のみ酸素吸入していた。関連する臨床検査値を下表に示す。心電図検査の結果，洞調律は正常であった。胸部 X 線検査の結果，中肺野から下肺野にかけて融合性で斑状の気腔陰影が間隔をおいて認められ，広範囲にわたる両側肺水腫又は肺炎及び軽度の心拡大が示唆された。超音波心エコー検査（造影剤あり）の結果，左心室収縮期の駆出率は正常であり，重度の左室肥大を伴う拡張機能障害のエビデンスが認め

られ，弁逆流症又は狭窄のエビデンスは認められなかった。微生物学的検査及び定期的な血液培養検査の結果は，いずれの病原体に対しても陰性のままであった。被験者は最初，持続的気道陽圧を必要としたが，すぐに不要となり，経鼻的酸素吸入に戻した。酸素飽和度を 90%超に維持することが可能であった。治療薬として，レボフロキサシン，サルブタモール，カリウム，perflutren，フロセミド，モルヒネ，エノキサパリン，acetylsalicylic acid 及び paracetamol が投与された。併用薬は，メトトレキサート（以下「MTX」），フロセミド，ジルチアゼム，スピロノラクトン及びロサルタンであった。被験者は，呼吸が元の状態に戻ったと述べ，入院継続を拒否した。うっ血性心不全及び肺炎に関連するリスク因子として，うっ血性心不全，虚血性心疾患及び間質性肺疾患の病歴が報告された。投与 340 日目，本事象のため治験薬の投与は中断され，投与 343 日目に再開された。投与 343 日目，被験者は退院した。投与 367 日目，肺炎は消失したと判断された。最終診察時点で，うっ血性心不全の増悪は未消失と判断された。

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

治験責任医師は，うっ血性心不全は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，うっ血性心不全は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，既存のうっ血性心不全に加え，うっ血性心不全悪化の素因となる複数のリスク因子を有していること，更に併発した肺炎もうっ血性心不全の病因になり得る可能性を挙げた。

Clinical Course of Event 3:

投与 473 日目（発現時の年齢 6[redacted] 歳），被験者は両側性肺炎を発現し，喘鳴，体温 102.7°F，及び 3 日間にわたる息切れ増悪のため入院した。関連する臨床検査値を下表に示す。胸部 X 線検査の結果，うっ血性心不全が示唆され，肺水腫及び肺炎のいずれか又は両方の可能性を示す中等度の両下肺の肺硬化，並びに少量の両側性胸水を伴っていた。治療薬として，tussin DM，セフトリアキソン，combivent，acetylsalicylic acid，cephalexin，エノキサパリン，ブデソニド，ブデソニド及びホルモテロール併用，並びに prednisone が投与された。併用薬は，MTX であった。肺炎のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 475 日目）。投与 486 日目，被験者は退院した。投与 493 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	Troponin I Reference Range: 0 - 0.03 ng/mL	QuantiFERON TB Gold Reference Range: Not Provided	White Blood Cells (WBC) Reference Range: 3.5 - 10.3 10^3/uL	Absolute Lymphocytes Count (ALC) Reference Range: 0.60 - 5.10 10^3/uL	Neutrophil Count (ANC) Reference Range: 1.00 - 7.00 10^3/uL
Day 341	0.06	Indeterminate	Not provided	Not provided	Not provided
Day 342	0.07	Not Provided	12.5	0.50	Not provided
Day 343	Not Provided	Not Provided	14.87	0.68	11.30

Treatment Day	White Blood Cells (WBC) Reference Range: 3.5 - 10.3 10^3/uL	Absolute Lymphocyte Count (ALC) Reference Range: 0.6 - 5.10 10^3/uL	Absolute Neutrophils Count (ANC) Reference Range: 0 - 7 10^3/uL	Absolute Neutrophils Count (ANC) Reference Range: 1 - 7 10^3/uL
Day 473	10.60	0.30	9.5	Not reported
Day 476	8.90	1.00	Not reported	7.00

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
不安	X			
気管支炎	X			X
虚血性大腸炎	X			
筋骨格系胸痛	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	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DIABETES MELLITUS	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	19[redacted]
HYPERLIPIDEMIA	[redacted]20[redacted]
NEPHROLITHIASIS	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ALLERGIES (DUST / POLLEN)	20[redacted]
CONSTIPATION	20[redacted]
CRAMPS	20[redacted]
MENOPAUSE	19[redacted]
METHOTREXATE INTOLERANCE EQUAL OR GREATER THAN 15MG	20[redacted]
RASH	20[redacted]
GASTROINTESTINAL: CHOLECYSTECTOMY	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (UNKNOWN)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2)
CIGARETTES (BEFORE, P25Y 3 PACK)	
CIGARS (UNKNOWN)	
PIPES (UNKNOWN)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 86	86
ABT-494 30 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 87	[redacted]20[redacted] / 169	83
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 170		

Other Medications - Medications 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]	337
OMEPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	496
PREGABALIN	50 MG	BID	Y: 20[redacted]	510
ATORVASTATIN	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
CLOTRIMAZOLE	0.05-1.00 %	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
DICLOFENAC	100 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
DONEPEZIL	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DULOXETINE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
GLIPIZIDE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	12.5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
MONTELUKAST	10 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
SITAGLIPTIN	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DICYCLOVERINE	20 MG	TID	166	ONGOING
LEVOFLOXACIN	500 MG	QD	285	288
PREDNISONE	2.5 MG	QD	337	687
ALPRAZOLAM	0.25 MG	OTHER	496	498
ENOXAPARIN	40 MG	QD	496	498
GLYCERYL TRINITRATE	1 G	OTHER	496	498
PANTOPRAZOLE	40 MG	QD	496	498
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	QD	496	ONGOING
LINACLOTIDE	145 MG	QD	496	ONGOING
PREGABALIN	75 MG	TID	496	ONGOING
OMEPRAZOLE	40 MG	QD	498	687

METHYLPREDNISOLONE	40 MG	OTHER	685	690

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

Event Description	UPPER RESPIRATORY INFECTION / BRONCHITIS
Preferred term	気管支炎；上気道感染
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 285
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	292
Duration of AE	8 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	BRONCHITIS / UPPER RESPIRATORY INFECTION
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ANXIETY
Preferred term	不安
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 496
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	498
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	ANXIETY
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #3 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	MUSCULOSKELETAL CHEST PAIN
Preferred term	筋骨格系胸痛
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 496

Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	498
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	CHEST PAIN
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #4 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	STERCORAL COLITIS
Preferred term	虚血性大腸炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 686
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	690
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	CONSTIPATION
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。BMI は 32.3（肥満），元喫煙者（3 箱／日を 25 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（19[redacted] 年～），閉経状態，糖尿病，胃食道逆流性疾患，便秘，胆嚢切除術（19[redacted] 年）及び高脂血症であった。エタネルセプト（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，ステロイド及び既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は気管支炎を伴う上気道感染，不安，筋骨格系胸痛及び虚血性大腸炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 285 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は発熱及び咳の症状を伴う上気道感染及び気管支炎を発現し，入院した。治療薬として，レボフロキサシンが投与された。併用薬は，メトトレキサート（以下「MTX」），prednisone，葉酸及び glipizide 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，被験者は退院した。投与 292 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，気管支炎を伴う上気道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，気管支炎を伴う上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 Events 2 and 3:

投与 496 日目，被験者は不安と同時に胸痛を発現し，同日入院した。心電図検査の結果，心疾患を示唆する所見は認められず，筋骨格系の胸痛と一致した。治療薬として，ニトログリセリン（局所），acetylsalicylic acid 及びアルプラゾラムが投与された。併用薬は，MTX，葉酸，glipizide，ジサイクロミン，prednisone，アトルバスタチン，デュロキセチン，プレガバリン，シタグリプチン及びドネペジルであった。投与 496 日目，不安及び筋骨格系の胸痛のため治験薬の投与は中断された。投与 498 日目，投与は再開され，これらの事象の再発は認められなかった。投与 498 日目，被験者は退院し，いずれの事象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，胸痛及び不安は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，胸痛の他の病因として，肥満及び関節リウマチに伴う筋骨格系の病因を挙げた。治験依頼者は，不安の他の病因として，筋骨格系胸痛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 686 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は腹痛のため入院し，その後，宿便性大腸炎と診断された。腹部及び骨盤部のコンピュータ断層撮影検査の結果は正常であった。食道胃十二指腸内視鏡検査の結果，内痔核，並びに下行結腸，上行結腸及び盲腸（有茎性）にポリープが認められたことが報告された。治療薬として，レボフロキサシンが投与された。本事象に関連するリスク因子は，便秘と報告された。投与 686～690 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 690 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，虚血性大腸炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，既存の便秘に関連している可能性が高いことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

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

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

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CERVICAL RADICULOPATHY	[redacted]20[redacted]
CONSTIPATION	[redacted]20[redacted]
HEADACHE	19[redacted]
METHOTREXATE INTOLERANCE EQUAL OR GREATER THAN 15MG	20[redacted]
POSTMENOPAUSE	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 INITIAL 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
METHOTREXATE	12.5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	20
BCG VACCINE			Y: 19[redacted]	ONGOING
CELECOXIB	200 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ESOMEPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
GABAPENTIN	300 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LISINOPRIL	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LUBIPROSTONE	8 OTHER	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
NORTRIPTYLINE	25 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

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

Event Description	SHINGLES
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 15
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	30 (10 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
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	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 30 mg 群にランダム化された。ステロイド（20[redacted] 年～），既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬を使用中であった。被験者は帯状疱疹を発現したが，帯状疱疹及び水痘症の病歴，並びに帯状疱疹ワクチン接種歴はなかった。

Clinical Course of Event 1:

投与 15 日目，被験者は顔面に小水疱を発現し，右側には灼熱感及び疼痛を伴った。2 日後，救急科を受診し，抗ウイルス薬の投与が開始された。小水疱は小水疱性皮疹に進行し，悪化して神経の走行に沿った強い紅斑となった。その後，別の病院の救急科を受診し，投与 20 日目に当該施設で入院となった。メトトレキサートの投与は中止された。帯状疱疹は複数の皮膚分節（片側のみ）に及び，眼への影響も認められた。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，シクロペントラート，アシクロビル，paracetamol，バラシクロビル，トリフルリジン，oxycocet，dexamethasone w/neomycin/polymyxin B 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 23 日目，被験者は退院した。投与 30 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 10 日目），帯状疱疹は消失したと判断された。

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

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.80 – 3.00 × 10^3/uL	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 – 7.23 × 10^3/uL
1	1.70	11.75
15	1.89	10.18
29	3.35	11.48

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
胆嚢ポリープ	X			

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

Medical History*	Onset Date
DEPRESSION: MILD	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: MILD	20[redacted]
OSTEOPOROSIS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ANEMIA	20[redacted]
GASTRITIS	20[redacted]
METHOTREXATE INTOLERANCE EQUAL OR GREATER THAN 15 MG	20[redacted]
OVER ACTIVE BLADDER	20[redacted]
POST-MENOPAUSAL	20[redacted]
POSTMENOPAUSE	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: BILATERAL TUBE LIGATION	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: C-SECTION	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: TONSILLECTOMY	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (UNKNOWN)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, P3Y 0.5 PACK)	
CIGARS (UNKNOWN)	
PIPES (UNKNOWN)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 85	85
ABT-494 15 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 86	[redacted]20[redacted] / 168	83
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 169		

Other Medications - Medications 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
DENOSUMAB	60 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
DULOXETINE	60 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ESOMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FISH OIL	1000 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
IBUPROFEN	200 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
IRON	325 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	12.5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
MULTIVITAMINS	N/A OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	350 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
ROSUVASTATIN	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
TERIPARATIDE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

EVENT #1 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	GALLBLADDER POLYPS
Preferred term	胆嚢ポリープ
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 247
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	249
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	CHOLECYSTECTOMY WITH PROLONGED HOSPITALIZATION.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，開始時にプラセボ群，投与 86 日目にウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。元喫煙者（0.5 箱／日，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～），高脂血症及び胃炎であった。アバタセプト（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は胆嚢ポリープを発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 247 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は腹痛，悪心及び嘔吐を発現し，その後，胆嚢ポリープと診断された。同日，被験者は入院し，腹腔鏡下胆嚢摘出術を受けた。疼痛治療薬として，オキシコドンが投与された。関連する併用薬は，メトトレキサート及びイブプロフェンであった。投与 246 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 248 日目，投与は再開され，本事象の再発は認められなかった。投与 249 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，胆嚢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，胆嚢ポリープ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，年齢及び性別を素因とする胆嚢結石症を挙げた。

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
深部静脈血栓症	X			X
肺塞栓症	X			

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

Medical History*	Onset Date
OBESITY: 36.9 BMI	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
LOWER BACK PAIN	[redacted]20[redacted]
PLANUS DEFORMITY WITH OSTEOARTHRITIS / ANKLE PAIN	19[redacted]
GENITOURINARY: TUBAL LIGATION	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 85	85
ABT-494 30 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 86	[redacted]20[redacted] / 170	85
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 171		

Other Medications - Medications 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]	352
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
HYDROXYCHLOROQUINE	200 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
HYZAAR	50-12.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MULTIVITAMIN	NA OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEFLUNOMIDE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	253	421
AUGMENTIN	500/125 MG	TID	316	322
FLUTICASONE	110 OTHER	OTHER	322	329
LEVOFLOXACIN	500 MG	QD	322	329
SALBUTAMOL	90 OTHER	OTHER	322	329
ENOXAPARIN	100 MG	OTHER	339	340

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

Event Description	DEEP VEIN THROMBOSIS
Preferred term	深部静脈血栓症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 339
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	341
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	SUBJECT WAS ASYMPTOMATIC, DVT FOUND IN ROUTINE PODIATRIST VISIT
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	PULMONARY EMBOLI
Preferred term	肺塞栓症

AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 339
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	341
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	SUBJECT WAS ASYMPTOMATIC, PE FOUND DURING HOSPITAL STAY.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）のヒスパニック又はラテン系白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。BMI は 36.9（肥満）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であり，深部静脈血栓症の病歴はなかった。数種類の生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は深部静脈血栓症及び肺塞栓症を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 339 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は足治療医を定期受診し，診察結果から無症候性の深部静脈血栓症を除外するため入院した。被験者は，先行して手の伸筋腱断裂の有害事象（未消失）を併発しており，気管支炎（消失）のため動くことが不可能な状態が続いていた。被験者に脚の腫れ，圧痛／疼痛，発赤，温感又は腱触診は認められなかった。D ダイマーは 5.70 mg/L FEU（基準範囲：0.00～0.49）であり，胸部コンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査の結果，右肺下葉後方の肺区域／肺亜区域に肺塞栓症と一致するわずかな管内陰影欠損が確認された。D ダイマー陽性，胸部 CT 検査結果，及び下肢の超音波検査で右大腿静脈全体にわたる非閉塞性の深部静脈血栓症が確認されたことにより，右下肢大腿静脈の深部静脈血栓症及び肺塞栓症と確定診断された。関連する併用薬は，レフルノミド，プラケニル，prednisone 及びイブプロフェンであった。治療薬として，エノキサパリン，リバーロキサバン，アセトアミノフェン，ロサルタン，ビタミン B12 及びビタミン C が投与された。深部静脈血栓症及び肺塞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 341 日目，被験者は退院し，深部静脈血栓症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，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，基礎疾患の関節リウマチ及び既存の肥満に加え，ステ

ロイド併用が深部静脈血栓症などの血栓閉塞性事象を発現する素因となること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，基礎疾患の関節リウマチに加え，ステロイド併用が特に深部静脈血栓症発症下で肺塞栓症などの血栓閉塞性事象を発現する素因となる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
失神	X			

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

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ALLERGY TO CELEBREX	20[redacted]
ALLERGY TO CIPRO	20[redacted]
ALLERGY TO GENTAMICIN	20[redacted]
ALLERGY TO MERCURY	20[redacted]
ALLERGY TO NEOSPORIN	20[redacted]
ALLERGY TO OPIOIDS	20[redacted]
ALLERGY TO TORADOL	20[redacted]
HEMANGIOMA	20[redacted]
LEFT FOOT HALLUX VALGUS	20[redacted]
METHOTREXATE INTOLERANCE EQUAL OR GREATER THAN 15MG	20[redacted]
OSTEOPENIA	20[redacted]
PES PLANUS	19[redacted]
POSTMENOPAUSE	20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: BLEPHAROPLASTY	20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: CATARACT SURGERY	20[redacted]
GASTROINTESTINAL: CHOLECYSTECTOMY	20[redacted]
GENITOURINARY: C-SECTION	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: CARPAL TUNNEL RELEASE BILATERAL	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: CORRECTIVE FOOT SURGERY	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: CORRECTIVE FOOT SURGERY	20[redacted]

MUSCULOSKELETAL: HANDS SURGERY	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: HANDS SURGERY	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: HANDS SURGERY	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: TOTAL KNEE (RT) REPLACEMENT	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (UNKNOWN)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, P7Y 0.5 PACK)	
CIGARS (UNKNOWN)	
PIPES (UNKNOWN)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 83	83
ABT-494 15 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 84	[redacted]20[redacted] / 167	84
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 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
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ALENDRONIC ACID	35 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
DILTIAZEM	240 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FISH OIL	1000 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LOSARTAN	50 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	10 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	2000 IU	QD	222	ONGOING
SIMVASTATIN	40 MG	QD	418	ONGOING
FUROSEMIDE	20 MG	QD	600	ONGOING

EVENT #1 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	SYNCOPE
Preferred term	失神
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 608
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	610
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	SYNCOPAL EPISODE OF UNKNOWN ETIOLOGY. DO NO SUSPECT THE IP DRUG TO BE THE CAUSE OF THE SYNCOPE EVENT. SUBJECT IS UNDERGOING EVALUATION BY PCP. AS SOON AS MORE INFORMATION IS AVAILABLE WE WILL NOTIFY.
Discontinued Study Drug 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，開始時にプラセボ群，投与 84 日目にウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び高血圧であった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（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 608 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は失神を発現し，検査のため入院した。被験者は先行して高脂血症（投与 395 日目～）及び不安定な歩行（投与 588 日目～）（いずれも非重篤，未消失）を併発していた。被験者は無症状であり，以前に失神は認められていなかった。頭部コンピュータ断層撮影検査（造影剤なし）の結果，頭蓋内の異常は認められなかった。胸部 X 線検査の結果，急性の心肺所見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。併用薬は，メトトレキサート，dilitazem 及びロサルタンであった。本事象に関連するリスク因子として，dilitazem 及びロサルタンを使用中の既存の高血圧が報告された。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 610 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 635 日目，被験者は発作症候群と追加診断され，レベチラセタムが投与された。

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，既存の高血圧及び使用中の dilitazem 及びロサルタン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
肺塞栓症	X	X	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
DIABETES MELLITUS	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	[redacted]20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: ELEVATED TRIGLYCERIDES	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHICKEN POX	19[redacted]
INSOMNIA	[redacted]20[redacted]
METHOTREXATE INTOLERANCE EQUAL OR GREATER THAN 15MG	20[redacted]
POSTMENOPAUSE	20[redacted]
SECONDARY SICCA 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	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted] / 1	[redacted] / 84	84
ABT-494 15 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted] / 85	[redacted] / 169	85
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted] / 170	[redacted] / 428	259

Other Medications - Medications 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]	436
DICLOFENAC	75 MG	PRN	Y: 20[redacted]	436
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	436
METFORMIN	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	436
METHOTREXATE	10 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	436
METOPROLOL	50 MG	QD	Y: 20[redacted]	436
PREDNISONE	2.5 MG	PRN	Y: 20[redacted]	436
ZESTORETIC	20/25 MG	QD	Y: 20[redacted]	436
ESOMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	55
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
AMITRIPTYLINE	50 MG	QD	29	436
PANTOPRAZOLE	20 MG	QD	55	436

EVENT #1 : EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 83
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	91
Duration of AE	9 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	

Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

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

Event Description	PULMONARY EMBOLI AND DEEP VEIN THROMBOSIS LOWER EXTREMITIES. (AS PER OFFICIAL DEATH CERTIFICATE)
Preferred term	肺塞栓症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 436 (8 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	436 (8 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	PULMONARY EMBOLI AND DEEP VEIN THROMBOSIS OF LOWER EXTREMITIES. DUE TO PROLONGED SEATING WHILE DRIVING
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，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。BMI は 32.6（肥満）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），閉経状態，高脂血症，高血圧及び糖尿病であった。水痘（19[redacted] 年）の病歴があり，帯状疱疹の病歴又は帯状疱疹ワクチンの接種歴はなかった。肺塞栓症及び深部静脈血栓症の病歴はなかった。アダリムマブ（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は帯状疱疹に加え，肺塞栓症及び深部静脈血栓症を発現し，死亡した。

Clinical Course of Event 1:

投与 83 日目，被験者は単一の皮膚分節に帯状疱疹を発現した。皮膚以外への影響は認められなかった。病歴及び身体検査により確定診断された。治療薬として，アシクロビル及びバラシクロビルが投与された。本事象発現前後の関連する臨床検査値を下表に示す。関連する併用関節リウマチ治療薬は，メトトレキサート及び 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 436 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は肺塞栓症及び深部静脈血栓症を発現し，同日死亡した。自動車での長距離移動中のガソリン補給停車時に，本事象は発現した。本事象発現前，被験者は無症状であった。併用薬は，メトホルミン，アトルバスタチン，zestoretic，metaprolol，ジクロフェナク，エソメプラゾール，pantoprazole 及びアミトリプチリンであった。関連するリスク因子として，自動車の長距離運転中の長時間座位が報告された。治験薬の最終投与日は投与 428 日目であった。死亡診断書により診断を確認した。剖検を依頼したが，治験責任医師による親族への複数回の連絡にもかかわらず成果は得られなかった。詳細情報は得られなかった。

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，複合的リスク因子（自動車運転中の長時間座位，高脂血症，高血圧，糖尿病及び肥満［BMI > 32］）が下肢の深部静脈血栓症及び肺塞栓症を引き起こした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 × 10^3/uL	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3/uL
1	1.28	3.53
85	1.30	4.77
113	1.65	5.24

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
気管支炎	X			X
インフルエンザ	X			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	5[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DEPRESSION: MILD	20[redacted]
OSTEOPOROSIS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ALLERGIC RHINITIS	20[redacted]
CERVICAL PAIN	20[redacted]
FIBRO MYALGIA SYNDROME	20[redacted]
INSOMNIA	[redacted]20[redacted]
LATENT TUBERCULOSIS	[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	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted] / 1	[redacted] / 85	85
ABT-494 15 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted] / 86	[redacted] / 167	82
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted] / 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
PREDNISONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	168
AMITRIPTYLINE	25 MG	QD	Y: 20[redacted]	64
BCG VACCINE			Y: 19[redacted]	ONGOING
CITALOPRAM	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FLUTICASONE	2 SPRAYS (27.5) OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEFLUNOMIDE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ISONIAZID	300 MG	QD	-26	276
CIPROFLOXACIN	500 MG	BID	28	33
PHENAZOPYRIDINE	200 MG	PRN	28	33
DOCUSATE	100 MG	BID	28	36
TEMAZEPAM	30 MG	QD	42	ONGOING
ALENDRONIC ACID	70 MG	OTHER	141	ONGOING
ATENOLOL	50 MG	QD	190	394
CYCLOBENZAPRINE	10 MG	BID	330	ONGOING
PREDNISONE	2.5 MG	QD	337	462
ROSUVASTATIN	10 MG	QD	378	ONGOING
METOPROLOL	100 MG	QD	389	ONGOING
AMLODIPINE	5 MG	QD	403	ONGOING
COMBIVENT	3 OTHER	PRN	406	411
OSELTAMIVIR	75 MG	BID	411	416

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

Event Description	VIRAL SYNDROME

Preferred term	ウイルス感染
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 39
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	42
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	VIRAL SYNDROME
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

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

Event Description	INFLUENZA
Preferred term	インフルエンザ
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 406
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	421
Duration of AE	16 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	INFLUENZA
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

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

Event Description	BRONCHITIS
Preferred term	気管支炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 413
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	421
Duration of AE	9 DAYS
Severity	MILD

Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	BRONCHITIS FOLLOWING INFLUENZA
Discontinued Study Drug 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。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），うつ病，アレルギー性鼻炎，潜伏結核，高血圧及び高脂血症であった。複数の生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者はウイルス感染，インフルエンザ及び気管支炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

被験者は先行して便秘（消失）及び尿路感染（未消失）を発現した。投与 39 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）はウイルス感染を発現し，同日に入院した。主な症状として悪心，嘔吐，発熱（体温は未報告）及び鼡径部痛が認められた。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，amoxi-clavulanico が投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，prednisone 及びレフルノミドであった。本事象のため治験薬の投与は中断された（中断前の最終投与日は投与 38 日目）。投与 43 日目，治験薬の投与は再開され，本事象の再発はなかった。投与 42 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。

治験責任医師及び治験依頼者は，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，他の病因として，ウイルス性胃腸炎の最も多い感染経路は，感染者との接触又は汚染された食事の摂取であることを挙げた。

Clinical Course of Event 2:

投与 406 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）はインフルエンザ様の症状を発現し，入院した。臨床検査の結果，A 型インフルエンザウイルス陽性であり，A 型インフルエンザと確定診断された。治療薬として，オセルタミビル，イプラトロピウム及びイブプロフェンが投与された。併用薬は，レフルノミド，citalopram，alendronic acid，temazepan，cyclobenzaprine，メトプロロール，アムロジピン，ロスバスタチン及び 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 411 日目，被験者は退院した。投与 421 日目，インフルエンザ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，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，インフルエンザは一般集団でよくみられる季節性のウイルス感染であることを挙げた。

Clinical Course of Event 3:

投与 413 日目，被験者は持続するインフルエンザ様症状のため再入院し，気管支炎と診断された。治療薬として，アジスロマイシン及び benzonatate 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。2 日後，被験者は退院した。投与 421 日目，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，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，インフルエンザの合併症である可能性を挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: 0.91 - 4.28 × 10^3/uL	Absolute Neutrophil Count Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^3/uL
1	1.62	4.32
29	1.67	5.55
57	2.11	4.68
86	1.62	4.89
421	2.89	7.50

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
胸壁膿瘍	X			X
帯状疱疹				X
咬傷感染	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	3[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DEPRESSION: DEPRESSION	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	19[redacted]
MIGRAINE HEADACHE	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ASTHMA	19[redacted]
CARPAL TUNNEL SYNDROME	20[redacted]
HEMORRHOIDS	20[redacted]
INTERMITTENT SINUS INFECTIONS	19[redacted]
JOINT PAIN RIGHT SHOULDER, BILATERAL HANDS, BILATERAL FEET, BILATERAL KNEES, BILATERAL HIPS	20[redacted]
LODINE ALLERGY	20[redacted]
PNEUMONIA	20[redacted]
RECURRENT BACK PAIN	20[redacted]
SEASONAL ALLERGIES	20[redacted]
SINUS/NASAL CONGESTION	20[redacted]
VAGINAL DELIVERY-CHILD BIRTH	20[redacted]
VITAMIN D DEFICIENCY	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, P2Y 0.5 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 166	82
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 167	[redacted]20[redacted] / 609	443

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
BUPROPION	150 MG	BID	Y: 20[redacted]	480
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
BIOTIN	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CILEST	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	325 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	-52	ONGOING
METHOTREXATE	25 MG	EVERY WEEK	169	316
CELECOXIB	200 MG	BID	254	480
GABAPENTIN	300 MG	QD	317	317
VALACICLOVIR	1 G	TID	317	323
GABAPENTIN	300 MG	BID	318	318
GABAPENTIN	300 MG	TID	319	319
METHOTREXATE	25 MG	EVERY WEEK	330	413

EVENT #1 : EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 316
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	324
Duration of AE	9 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

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

Event Description	INFECTED INSECT BITE
Preferred term	咬傷感染
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 347
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	372
Duration of AE	26 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	INSECT BITE
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

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

Event Description	CELLULITIS OF LEFT CHEST WALL
Preferred term	蜂巣炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 413
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	439

Duration of AE	27 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	WAITING ON DOCTORS ANSWER
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

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

Event Description	ABSCESS ON LEFT CHEST WALL
Preferred term	胸壁膿瘍
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 413
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	439
Duration of AE	27 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	WAITING FOR DOCTOR'S ANSWER...
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 30 mg 群にランダム化された。元喫煙者（0.5 箱／日を 2 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～），断続的な副鼻腔感染（19[redacted] 年～），肺炎（20[redacted] 年），胃食道逆流性疾患，うつ病及び喘息であった。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。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。ステロイドは使用していなかった。被験者は帯状疱疹，咬傷感染，蜂巣炎及び胸壁膿瘍を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 316 日目，被験者（発現時の年齢 3[redacted] 歳）は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帯状疱疹と確定診断された。本事象発現前後の臨床検査値を下表に示す。治療薬として，valacyclovir 及びガバペンチンが投与された。投与 317 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 323 日目，投与は再開され，本事象の再発は認められなかった。投与 324 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，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 347 日目，被験者は昆虫咬傷感染を発現し，翌日入院した。治療薬として，amoxi-clavulanico（経口），bactrim，panadeine co 及びタゾバクタム／ピペラシリン（静脈内），オンダンセトロン，モルヒネ，並びにバンコマイシンが投与された。投与 349 日目，被験者は退院した。投与 372 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，咬傷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，本事象は通常の免疫抑制及び広範な感染歴に関連していることを挙げた。

Clinical Course of Events 3 and 4:

投与 413 日目，被験者は蜂巣炎及び左胸壁の膿瘍を発現し，翌日入院した。胸部超音波検査の結果，左半胸郭に膿瘍と一致する 3.5 cm の分葉状複合液が認められた。膿瘍の切開及び排膿により 3.5 cm の膿性及び血性液を除去した。膿性及び血性液の培養検査の結果は陰性であった。治療薬として，cephalexin，sulfamethaxazole，トラマドール，クリンダマイシン，dilaudid 及びオンダンセトロンが投与された。併用薬は，メトトレキサート，葉酸，セレコキシブ及びオメプラゾールであった。投与 411～439 日目，蜂巣炎及び胸壁膿瘍のため治験薬の投与は中断された。投与 439 日目，被験者は退院し，蜂巣炎及び胸壁膿瘍はいずれも消失したと判断された。

治験責任医師は，蜂巣炎及び胸壁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，蜂巣炎及び胸壁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 cell count Reference range 3.80 - 10.70 × 10^3/uL
1	1.96	5.45	8.15
253	1.61	6.6	8.68
342	1.54	3.14	5.06
428	1.68	5.21	7.35
512	1.98	6.55	8.88

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
胃潰瘍	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	5[redacted]	FEMALE	BLACK OR AFRICAN AMERICAN

Medical History*	Onset Date
OSTEOARTHRITIS: BOTH FEET	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
HEADACHE SECONDARY TO HOT FLASHES	[redacted]20[redacted]
HOT FLASHES	[redacted]20[redacted]
POST MENOPAUSAL	20[redacted]
SEPSIS	[redacted]20[redacted]
VITAMIN D DEFICIENCY	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	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 85	85
ABT-494 15 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 86	[redacted]20[redacted] / 167	82
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 169	[redacted]20[redacted] / 528	360

Other Medications - Medications 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	1,000 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	50,000 IU	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
HYDROXYCHLOROQUINE	200 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	25 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	325 MG	PRN	2	ONGOING
CIPROFLOXACIN	500 MG	BID	184	190
METRONIDAZOLE	500 MG	BID	184	190
FLEBOBAG RING LACT	1 L	OTHER	199	199
MIDAZOLAM	2.5 MG	OTHER	199	199
PANTOPRAZOLE	80 MG	OTHER	199	199
PANTOPRAZOLE	40 MG	OTHER	199	199
RED BLOOD CELLS	1 OTHER	OTHER	199	199
SODIUM CHLORIDE	1 L	OTHER	199	199
MORPHINE	4 MG	PRN	199	200
MORPHINE	2 MG	PRN	199	200

EVENT #1 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	GASTRIC ULCER
Preferred term	胃潰瘍
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 199
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	203
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	COLON INFECTION PER SUBJECT'S PCP
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の黒人女性であり，ウパダシチニブ 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。インフリキシマブ（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は胃潰瘍を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 199 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は大量吐血に続き，失神，悪心，腹痛，脱力，浮動性めまい及び黒色便を発現し，精査のため入院した。被験者は先行して急性憩室炎（未消失）を発現していた。食道胃十二指腸内視鏡検査の結果，正常な食道，幽門前クレーター状潰瘍（3 ヵ所），紅斑（1 cm 未満，出血なし）及び胃疾患（軽度から中等度）が確認された。2 ヵ所にクレーター状潰瘍が確認され，大きい方は 6 mm 大で滲出を伴い，内視鏡的止血のため 3 回のエンドクリップ療法を要した。治療薬として，pantoprazole，モルヒネ，ミダゾラム及び濃厚赤血球（静脈内），輸液（静脈内）及び lactated ringers（静脈内）が投与された。併用薬は，メトトレキサート（以下「MTX」），pantoprazole 及びヒドロキシクロロキンであった。投与 199 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 203 日目，投与は再開され，本事象の再発は認められなかった。投与 203 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，胃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，消化性潰瘍は MTX の消化器系の既知の副作用であり，被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月から MTX を併用していたこと，同時に使用していた paracetamol も消化性潰瘍のリスクを高める可能性があることを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
急性精神病	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo/ABT-494 15 MG QD	5[redacted]	FEMALE	BLACK OR AFRICAN AMERICAN

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
APPENDICITIS	19[redacted]
FOOT PAIN	20[redacted]
HOSPITALIZATION DUE TO MUSCULOSKELETAL PAIN	19[redacted]
IRON DEFICIENCY	20[redacted]
POST MENOPAUSAL	20[redacted]
RECURRENT JOINT PAIN BILATERAL HANDS, FEET, KNEES, WRISTS, AND ALL FINGERS	19[redacted]
VAGINAL DELIVERY	19[redacted]
VAGINAL DELIVERY	19[redacted]
VAGINAL DELIVERY	19[redacted]
VAGINAL DELIVERY	19[redacted]
VAGINAL DELIVERY	19[redacted]
VITAMIN D DEFICIENCY	20[redacted]
GASTROINTESTINAL: APPENDECTOMY	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: C SECTION DUE TO CHILD BIRTH	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)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 85	85
ABT-494 15 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 86	[redacted]20[redacted] / 168	83
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 169	/	

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
AMLODIPINE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
CYCLOBENZAPRINE	10 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
GABAPENTIN	300 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
IBUPROFEN	800 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
LOSARTAN	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-48	ONGOING
PREDNISONE	20 MG	QD	132	137
PANADEINE CO	1 OTHER	PRN	132	179
QUETIAPINE	UNKNOWN OTHER	OTHER	148	148

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ACUTE PSYCHOSIS
Preferred term	急性精神病
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 148
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	151

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	SUBJECT HAS BEEN FASTING FOR 3 DAYS FOR RELIGIOUS REASON.
Discontinued Study Drug 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，開始時にプラセボ群，投与 12 週時にウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。被験者は急性精神病を発現したが，既知のリスク因子はなかった。

Clinical Course of Event 1:

投与 148 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は選択的緘黙症を発現した。無反応，錯乱及び奇異な行動が認められた。被験者は宗教的理由で 3 日間断食していたらしく，薬の服用もしていなかった。被験者は急性精神病と診断され，入院した。治療薬として，クエチアピンが投与された。併用薬は，アムロジピン，cyclobenzaprine，アセトアミノフェン，コデイン，ガバペンチンであった。本事象のため治験薬の投与は中断された（中断前の最終投与日は投与 149 日目）。投与 151 日目，治験薬の投与が再開された。投与 151 日目，被験者は退院し，急性精神病は消失したと判断された。治験薬の投与を再開後，本事象の再発はなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は，急性精神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，断食及び中枢神経に作用する複数の薬剤（cyclobenzaprine，ガバペンチン，コデイン）による複合的影響を挙げた。加えて，治験依頼者は，治験薬を再開後に本事象の再発がないこと，ヤヌスキナーゼ阻害と一過性の精神病と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
肺塞栓症	X			X
関節リウマチ	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo/ABT-494 30 MG QD	5[redacted]	FEMALE	BLACK OR AFRICAN AMERICAN

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ANXIETY	20[redacted]
CARPAL TUNNEL SYNDROME	[redacted]20[redacted]
DRY MOUTH	20[redacted]
ECZEMA	[redacted]20[redacted]
FEET FUNGUS	20[redacted]
HEADACHE	20[redacted]
HOSPITALIZATION DUE TO VITAMIN D DEFICIENCY	20[redacted]
INSOMNIA	20[redacted]
LOW BACK PAIN	[redacted]20[redacted]
MUSCLE PAIN	20[redacted]
OBESITY	
SEASONAL ALLERGY	20[redacted]
SINUS CONGESTION	20[redacted]
VERTIGO	20[redacted]
VITAMIN D DEFICIENCY	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: BREAST REDUCTION	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: VAGINAL DELIVERY	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	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 168	84
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 169	[redacted]20[redacted] / 413	245

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
IBUPROFEN	200 MG	PRN	Y: 20[redacted]	153
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
DROSPIRENONE W/ETHINYLESTRADIOL	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FLUTICASONE	110 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1.0 MG	QD	-125	ONGOING
PREDNISONE	5.0 MG	QD	-125	ONGOING
LISINOPRIL	10 MG	QD	-110	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-95	293
ENOXAPARIN	100 MG	OTHER	153	153
IOPAMIDOL	95 ML	OTHER	153	153
HYOSCINE	1 MG	OTHER	308	315
RIVAROXABAN	15 MG	QD	308	321
ONDANSETRON	4 MG	PRN	308	336
MELOXICAM	7.5 MG	QD	308	339
OMEPRAZOLE	40 MG	QD	308	339
VICODIN	10/325 MG	PRN	308	339

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] / 153
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	155
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

EVENT #2 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	WORSENING OF RA IN RIGHT KNEE
Preferred term	関節リウマチ
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 308
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	339
Duration of AE	32 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	SECONDARY TO RA
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）の黒人女性であり，開始時にプラセボ群，投与 85 日目にウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。BMI は 42（肥満と判断された），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，不安及び不眠症であった。アバタセプ

ト（20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は肺塞栓症及び関節リウマチを発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 153 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は短距離の歩行で悪化する息切れが 2 ヵ月前からあると訴え，救急治療室を受診した。肺塞栓症を示唆する徴候及び症状として，息切れ及び胸膜炎性胸痛が認められた。コンピュータ断層撮影検査で右肺上葉に肺塞栓を認め，両肺下葉に栄養する肺動脈区域枝の肺動脈性肺高血圧を伴っていた。D ダイマー検査は行われなかった。心エコー検査の結果は，左心室収縮能正常，駆出率 60%～65%，正常境界域の左心室肥大，弛緩障害，左心室拡張機能不全，心臓弁正常であった。心電図検査で洞調律は正常であった。胸部 X 線検査の結果は正常であった。下肢の超音波検査で異常は認められなかった。被験者はエノキサパリンナトリウムの投与を受け，更なる加療を目的とし入院した。被験者は肺の集中治療を受けた。息切れは改善し，減量及び運動を推奨された。他の治療薬として，イオパミドール，リバーロキサバン及びトラマドールが投与された。関連する併用薬は，避妊薬としてドロスピレノン／エチニルエストラジオールであった。治験責任医師は，本事象に関連するリスク因子として，年齢 40 歳超，肥満，高血圧及びエストロゲン製剤の使用（ホルモン補充療法）を挙げた。本事象に関連する家族歴の有無は不明であった。投与 153 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 167 日目，投与が再開され，本事象の再発は認められなかった。投与 155 日目，被験者は退院し，同日，肺塞栓症は消失したと判断された。

治験責任医師は，肺塞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，肺塞栓症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。高血圧及びビタミン D 欠乏の病歴があり，関連するリスク因子として肥満を有したことが肺塞栓症に関連している可能性が高く，血栓塞栓症（肺塞栓症を含む）のリスクを増加させることが知られているホルモン避妊薬を使用中であったことを挙げた。

Clinical Course of Event 2:

投与 308 日目，被験者は右膝痛を発現し，関節リウマチの悪化のため入院した。同日，右膝の人工膝関節全置換術を受けた。治療薬として，メロキシカム，リバーロキサバン及び hydrocodone が投与された。併用薬は，メトトレキサート，葉酸，リシノプリル及び prednisone であった。投与 294～337 日目，本事象のため治験薬の投与は中断され，本事象の再発は認められなかった。投与 310 日目，被験者は退院した。投与 339 日目，関節リウマチは消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，関節リウマチは治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，病的肥満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	Death	Event of Interest
小腸炎	X	X		
肺臓炎	X			
全身性炎症反応症候群	X			

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

Medical History*	Onset Date
DEPRESSION: MAINTAINED WITH MEDICATION DULOXETINE	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: MAINTAINED WITH SIMVASTATIN	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
VALVULAR HEART DISEASE: MITRAL VALVE PROLAPSE	19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ANXIETY	20[redacted]
AXONAL NEUROPATHY	20[redacted]
CARPAL TUNNEL SYNDROME	20[redacted]
CHRONIC PAIN SYNDROME	20[redacted]
FIBROMYALGIA-WITH NO ACTIVE SYMPTOMS.	20[redacted]
FREQUENT COUGHING	20[redacted]
GASTRITIS	20[redacted]
HEADACHES	20[redacted]
HYPOCALCEMIA	20[redacted]
LEFT BREAST CYSTS	19[redacted]
LUMBOSACRAL SPONDYLOSIS	[redacted]20[redacted]
MENINGITIS	19[redacted]
OSTEOPENIA	[redacted]20[redacted]
OVARIAN CYSTS	19[redacted]
PENICILLIN ALLERGIC	[redacted]19[redacted]
POLYARTHRALGIA	20[redacted]
ULCERS	20[redacted]

VERTIGO	20[redacted]
GASTROINTESTINAL: APPENDECTOMY	19[redacted]
GASTROINTESTINAL: GALLBLADDER REMOVAL	19[redacted]
GENITOURINARY: HYSTERECTOMY	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: REPAIR OF RIGHT SHOULDER LATERAL TEAR	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: REPAIR OF RIGHT SHOULDER LATERAL TEAR	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (BEFORE, P38Y 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 PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 30	30

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
CELECOXIB	200 MG	PRN	Y: 20[redacted]	31
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	31
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
CALCIUM CITRATE W/COLECALCIFEROL	1000 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CYCLOBENZAPRINE	10 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
DULOXETINE	60 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
SIMVASTATIN	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
VICODIN	5/325 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
CIPROFLOXACIN	400 MG	OTHER	31	31
IOHEXOL	100 ML	OTHER	31	31
MORPHINE	4 MG	PRN	31	31
PARACETAMOL	1000 MG	OTHER	31	31

LEVOFLOXACIN	750 MG	QD	31	38
PARACETAMOL	650 MG	PRN	31	39
SUCRALFATE	1 G	OTHER	31	42
ONDANSETRON	4 MG	PRN	31	44
ENOXAPARIN	40 MG	QD	31	47
CYCLOBENZAPRINE	10 MG	TID	31	48
DOCUSATE	100 MG	PRN	31	48
ENOXAPARIN	40 MG	QD	31	48
DULOXETINE	30 MG	BID	31	49
FAMOTIDINE	20 MG	QD	31	49
OSMOTAN	SEE NAME OTHER	QD	31	49

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

Event Description	ACUTE ENTERITIS
Preferred term	小腸炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 25
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	34 (4 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Duration of AE	10 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	PNEUMONITIS
Preferred term	肺臓炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 31 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	85 (55 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Duration of AE	55 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, LIFE THREATENING

EVENT #3: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME
Preferred term	全身性炎症反応症候群
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 31 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	48 (18 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Duration of AE	18 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。元喫煙者（1 箱／日を 38 年間，20[redacted] 年に禁煙）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は小腸炎，全身性炎症反応症候群及び肺臓炎を発現した。

Clinical Course of Events 1, 2, and 3:

投与 25 日目，被験者は疲労（2 週間持続），発熱，左側腹部痛，悪心，嘔吐及び下痢が認められ，救急科を受診した。6 日後，被験者は入院した。コンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査で軽度炎症性の小腸炎が確認された。明らかな感染巣は見つからず，感染症及び呼吸器科の専門医の勧めに従って経験的抗生物質療法を行ったが被験者の状態は悪化し続けた。投与 31 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 1 日目），小腸炎で入院中に，被験者は全身性炎症反応症候群及び肺臓炎を発現した。CT 検査で異型肺炎並びにびまん性肺胞陰影及び間質性陰影が認めら

れた。糞便，尿，血液及び気道分泌物の培養検査を行ったが陰性であり，鼻咽頭検体を用いた呼吸器検査も陰性であった。臨床検査結果に目立った異常はなかった。小腸炎のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 30 日目）。治療薬として，レボフロキサシン，セフタジジム，フロセミド，Bactrim，シプロフロキサシン，combivent，アジスロマイシン，ファモチジン及び高用量ステロイドが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，メトトレキサート及び prednisone であった。投与 34 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 4 日目），小腸炎は消失したと判断された。投与 48 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 18 日目），全身性炎症反応症候群は消失したと判断された。投与 85 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 55 日目），肺臓炎は消失したと判断された。投与 48 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 18 日目），被験者は退院した。

治験責任医師は，小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，小腸炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。他の病因として，飲食物中のウイルス又は細菌性病原体の摂取による感染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，全身性炎症反応症候群は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，全身性炎症反応症候群は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。他の病因として，全身性炎症反応症候群の原因として最も多いのは感染性生体侵襲であることを挙げた。本被験者の場合，先行して発現した小腸炎が原因であった可能性が最も高い。

治験責任医師は，肺臓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，肺臓炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。他の病因として，全身性炎症反応症候群を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
疲労		X		
発熱	X	X		
尿路感染	X	X		X

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

Medical History*	Onset Date
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: MORPHINE-SICK	20[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: SULFA DRUGS-RASH	19[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
OSTEOPOROSIS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BROKE LEFT SHOULDER AND PELVIS	20[redacted]
CHICKEN POX	19[redacted]
FELL-BROKE LEFT SHOULDER AND PELVIS	20[redacted]
HISTOPLASMOSIS	19[redacted]
HPERLIPIDEMIA	20[redacted]
MENOPAUSE	20[redacted]
REFLEX SYMPATHETIC DYSTROPHY SYNDROME	20[redacted]
SHINGLES	19[redacted]
VITAMIN D DEFICIENCY	[redacted]20[redacted]
WHOLE BODY: BILATERAL HIP REPLACEMENT	20[redacted]
WHOLE BODY: CLAYTON HOFFMAN	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	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 15 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 168	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
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
CYCLOBENZAPRINE	10 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
DULOXETINE	60 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	50,000 IU	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
GABAPENTIN	100 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
VICODIN	5/325 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
CLOBETASOL	UNKNOWN OTHER	PRN	132	169
MAGIC MOUTHWASH	UNKNOWN OTHER	PRN	132	169
CIPROFLOXACIN	500 MG	BID	171	178

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

Event Description	RECURRENT FATIGUE
Preferred term	疲労
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 169 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	196 (28 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Duration of AE	28 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	YES

Event	
SAE Criteria	NONE

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

Event Description	FEVER OF UNKNOWN ORIGIN.
Preferred term	発熱
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 171 (3 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	190 (22 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Duration of AE	20 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	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	UTI
Preferred term	尿路感染
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 171 (3 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	178 (10 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Duration of AE	8 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* 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，開始時にプラセボ群，投与 12 週時にウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。病歴は，関節リウマチ（19[redacted] 年～）であった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は尿路感染，発熱及び疲労を発現した。

Clinical Course of Events 1, 2, and 3:

先行して尿路感染（消失）及び 2 回の疲労（いずれも消失）の発現，並びに貧血の併発が認められた。投与 169 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 1 日目），被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は疲労を再発した。2 日後，脱水，浮動性めまい，疲労，脱力，尿量減少及び発熱（38°C）の症状が認められ，被験者は尿路感染，発熱及び疲労のため入院した。気管支分泌物，尿，血液，糞便及び抗酸菌培養検査はいずれも陰性であり，気管支肺胞洗浄液のポリメラーゼ連鎖反応検査は *Legionella pneumophila* 陰性であった。胸部 X 線検査の結果は正常であり，胸部のコンピュータ断層撮影検査では左肺上葉及び舌区並びに両肺後肺底区に斑状の肺胞性陰影が認められた。炎症性浸潤と思われる胸水の痕跡が右側にあった。精密検査を行ったが，持続性の発熱を引き起こしている特定病因は見つからなかった。退院前日，被験者は 24 時間発熱なく過ごし，Bactrim の経験的投与を受け退院した。Bactrim を使用中に体温の急上昇が認められ，追跡調査来院時に，感染症科の判断で最終的に Bactrim の投与は中止された。入院後約 1 週間，被験者は抗生物質を使用しておらず，発熱及び症状はなかった。治療薬として，シプロフロキサシン，Unacid，セフトリアキソン，ピペラシリン／タゾバクタム，Bactrim 及びバンコマイシンが投与された。併用薬は，メトトレキサート，prednisone，輸血用血液製剤，エポエチンアルファ及び saccharated iron oxide であった。関連する臨床検査値を下表に示す。投与 168 日目，尿路感染，発熱及び疲労のため治験薬の投与は中止された。投与 178 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 10 日目），尿路感染は消失したと判断され，被験者は退院した。投与 190 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 22 日目），発熱は消失したと判断された。投与 196 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 28 日目），再発した疲労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，尿路感染及び発熱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，疲労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
1	1.17	2.87
169	0.48	4.38
181	2.35	4.23

Subject [redacted] ([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]	ABT-494 30 MG QD	5[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DIABETES MELLITUS	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
OBESITY	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ALLERGIC RHINITIS	20[redacted]
INSOMNIA	[redacted]20[redacted]
MOOD SWINGS	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	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 169	85
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 170		

Other Medications - Medications 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
DULOXETINE	60 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METFORMIN	850 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	25 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
TEMAZEPAM	30 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
VITAMINS	800 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ANESTHETICS, GENERAL	1 OTHER	OTHER	417	417

EVENT #1 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	WORSENING OF MORBID OBESITY
Preferred term	肥満
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 417
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	419
Duration of AE	3 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	OBESITY
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，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 39.1（幼児期からの肥満），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，胃食道逆流性疾患及び気分動揺であった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は肥満の悪化を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 417 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は病的肥満の悪化を発現し，体重が増加したため入院した（発現時の BMI は 46.1）。入院記録及び身体検査によると，被験者は人生の大部分で肥満と格闘してきた。被験者は多様な食事制限，運動及び医師監督下での他の減量計画を同時に 6 ヵ月以上試み，失敗していた。全身麻酔下での裂孔ヘルニア修復と同時に選択的胃組織切除術を受け，胃を小さくした。観察のため，術後 2 日間は入院した。本事象のため投与された治療薬の報告はなかった。併用薬は，メトトレキサート及びメトホルミンであった。投与 417 日目，本事象のため治験薬の投与は中断され，投与 420 日目に再開された。投与 419 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，肥満の悪化は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，既存の肥満の悪化を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

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

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	8[redacted]	FEMALE	BLACK OR AFRICAN AMERICAN

Medical History*	Onset Date
DIABETES MELLITUS: TYPE II	[redacted]20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: INCREASED CHOLESTROL	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
POST MENOPAUSAL	[redacted]19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 83	83
ABT-494 15 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 84	[redacted]20[redacted] / 162	79

Other Medications - Medications 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]	163
METOPROLOL	50 MG	QD	Y: 20[redacted]	163
VICODIN	7.5/325 MG	PRN	Y: 20[redacted]	163
LOSARTAN	50 MG	QD	Y: 20[redacted]	163
PRAVASTATIN	80 MG	QD	Y: 20[redacted]	163
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	163
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	-98	163
DICLOFENAC	75 MG	BID	-79	163
PREDNISONE	5 MG	BID	-79	163

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

Event Description	CARDIAC ARREST
Preferred term	心停止
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 163 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Age at AE Onset	8[redacted]
AE Stopped Rx Day	163 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Duration of AE	1 DAYS
Severity	LIFE THREATENING
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	AGE
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，8[redacted] 歳（登録時）の黒人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。BMI は 34（肥満と判断された），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（19[redacted] 年～），高血圧，糖尿病，高脂血症であった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬

の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は心停止を発現し，死亡した。

Clinical Course of Event 1:

投与 163 日目，被験者（発現時の年齢 8[redacted] 歳）は心停止を発現した。本事象に対する特定の治療介入の報告はなかった。投与 163 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 1 日目），本事象により被験者は自宅で死亡した。死亡時に目撃者はいなかった。被験者死亡により治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 162 日目）。併用薬は，メトトレキサート，prednisone，ガバペンチン，ロサルタン及びメトプロロールであった。剖検は行われず，死亡診断書は提供されなかった。詳細情報を要求したが，入手できなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は，心停止は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，高齢で心イベントを生じやすくする素因である関節リウマチと共に，高血圧，高脂血症，糖尿病及び肥満の既存症を有していたことに関連している可能性が高いことを挙げた。心血管疾患は，関節リウマチ患者の死因として最も多いものである。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

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

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	6[redacted]	FEMALE	BLACK OR AFRICAN AMERICAN

Medical History*	Onset Date
ANGINA: CHEST PAIN	[redacted]20[redacted]
COGNITIVE OR PSYCHIATRIC DISORDER: MEMORY CHANGES	[redacted]20[redacted]
DEPRESSION: GENERAL	[redacted]20[redacted]
DIABETES MELLITUS	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
MIGRAINE HEADACHE	[redacted]20[redacted]
OBESITY	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
SLEEP APNEA	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DIZZINESS	20[redacted]
ELEVATED CHOLESTEROL	[redacted]20[redacted]
HEAD INJURY	[redacted]20[redacted]
HOT FLASHES	[redacted]19[redacted]
INSOMNIA	[redacted]20[redacted]
NAUSEA	[redacted]20[redacted]
SEASONAL ALLERGIC RHINITIS	[redacted]20[redacted]
SHINGLES	[redacted]20[redacted]
TOOTH EXTRACTION	[redacted]20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: BILATERAL TUBAL LIGATION	[redacted]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 PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 86	86
ABT-494 15 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 87	[redacted]20[redacted] / 175	89
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 176	[redacted]20[redacted] / 254	79

Other Medications - Medications 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	120 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
HYDROXYZINE	5 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
LISINOPRIL	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METFORMIN	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
MULTIVITAMIN	2500 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
VITAMIN B COMPLEX	1000 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ATORVASTATIN	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
IBUPROFEN	800 MG	QD	-312	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	LEFT SIDE BELL'S PALSY
Preferred term	顔面麻痺
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 59
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	89

Duration of AE	31 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	NO KNOWN CAUSE
Discontinued Study Drug 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 15 mg 群にランダム化された。BMI は 38.5（肥満）であった。病歴は，頭部損傷，片頭痛，うつ病，浮動性めまい，記憶変化，帯状疱疹，糖尿病であった。被験者は顔面麻痺を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 59 日目，被験者はよだれ及び不明瞭発語を発現した。翌日，左側のベル麻痺のため入院した。頭部のコンピュータ断層撮影検査（造影剤なし）で左大脳基底核に陳旧性ラクナ梗塞が確認された。下垂体の核磁気共鳴画像検査（造影剤あり）で巨大下垂体腫瘍が確認された。診断過程で顔面麻痺の原因となり得る頭蓋内病変は認められなかった。本事象のために治験薬の投与が中断されることはなかった。本事象に対する治療の記録はなかった。関連する併用関節リウマチ治療薬は，メトトレキサートであった。投与 61 日目，症状が改善し，被験者は退院した。投与 89 日目，顔面麻痺は消失したと判断された。

治験責任医師は，顔面麻痺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，顔面麻痺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，ベル麻痺は最も多い脳神経障害の 1 つであり，その原因は不明であることを挙げた。これまでに，ヤヌスキナーゼ阻害と神経麻痺の関連は認められておらず，本事象は治験薬であるウパダシチニブの投与継続中に消失したことから，ウパダシチニブと本事象の関連性は低いと考えられる。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
心筋梗塞	X	X	X	X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo/ABT-494 30 MG QD	6[redacted]	MALE	BLACK OR AFRICAN AMERICAN

Medical History*	Onset Date
BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA	20[redacted]
DEGENERATIVE DISC DISEASE	19[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: HYPEROPIA	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
HYPERTENSION	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
EDEMA SWOLLEN FEET/LEGS	19[redacted]
ELEVATED CHOLESTEROL	20[redacted]
FREQUENT URINATION	20[redacted]
IRREGULAR HEARTBEAT	19[redacted]
PTSD	19[redacted]
SEPTAL INFARCT ON ECG	[redacted]20[redacted]
SWOLLEN SALIVARY GLAND	[redacted]20[redacted]
URINARY INCONTINENCE	20[redacted]
GASTROINTESTINAL: GUNSHOT WOUND TO STOMACH	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: SURGERY ON WRIST	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: SURGERY ON WRIST	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: SURGERY ON WRIST/REPLACED	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: REMOVAL OF BENIGN TUMOR OUT OF UPPER BACK.	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 87	87
ABT-494 30 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 88	[redacted]20[redacted] / 166	79
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 167	[redacted]20[redacted] / 237	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
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	QD	Y: 20[redacted]	237
AMLODIPINE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	237
ATENOLOL	25 MG	QD	Y: 20[redacted]	237
ERGOCALCIFEROL	50,000 IU	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	237
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	237
LEFLUNOMIDE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	237
LORAZEPAM	0.5 MG	BID	Y: 20[redacted]	237
MULTIVITAMIN	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	237
OMEPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	237
PRAVASTATIN	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	237
PREDNISONE	5 MG	QD	Y: 19[redacted]	237
TERAZOSIN	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	237
VALSARTAN	320 MG	QD	Y: 20[redacted]	237
VENLAFAXINE	150 MG	QD	Y: 20[redacted]	237
VICODIN	7.5/325 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	237
ZOLPIDEM	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	237
BCG VACCINE			Y:	ONGOING

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

Event Description	DEATH DUE TO PRESUMED MYOCARDIAL INFARCTION
Preferred term	心筋梗塞
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 237
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	237
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	PRESUMED MYOCARDIAL INFARCTION
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）の黒人男性であり，開始時にプラセボ群，投与 88 日目にウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。非喫煙者及び非飲酒者であった。関連する病歴は，関節リウマチ（19[redacted] 年～），銃創（腹部）（19[redacted] 年），高血圧，足脚のむくみ，不整脈，中隔心筋梗塞及び高コレステロール血症であった。アダリムマブ（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）及びステロイド（19[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 237 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は心筋梗塞（推定）のため死亡した。死亡時に立ち会った人はいなかった。本事象発現前 24 時間以内に，被験者はアンギナ又はアンギナ様症状を発現していなかったことが報告された。本事象のため治療薬が投与されることはなかった。併用薬は，アムロジピン，アテノロール，acetylsalicyclic acid，プラバスタチン，バルサルタン，ベンラファキシン，ロラゼパム，レフルノミド及び prednisone であった。投与 237 日目，本事象のため治験薬の投与は中止された。死亡診断書は入手できず，剖検は行われなかった。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，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，被験者は高血圧，不整脈及び高コレステロール血症の病歴を有する高齢者であり，心イベントが死亡の原因である可能性が最も高いことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
発熱	X			
上気道感染		X		

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

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: NONSPECIFIC	[redacted]20[redacted]
DEPRESSION: DEPRESSION	[redacted]20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
HYPERTENSION: NONSPECIFIC	[redacted]20[redacted]
OSTEOARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
OSTEOPOROSIS: POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ANXIETY	[redacted]20[redacted]
CERVICAL SPONDYLOSIS	[redacted]20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA	20[redacted]
OSTEOPOROTIC FRACTURE LEFT WRIST	[redacted]20[redacted]
POSTMENOPAUSAL	20[redacted]
PSORIASIS	[redacted]20[redacted]
SEASONAL ALLERGIES	[redacted]20[redacted]
TAKOTSUBO SYNDROME	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: TUBALIGATION	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 INITIAL 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
SALBUTAMOL	108 OTHER	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
ALENDRONIC ACID	70 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
ESOMEPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
VICODIN	7.5-325 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
CARVEDILOL	3.125 MG	BID	Y: 20[redacted]	36
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PAROXETINE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PROMETHAZINE	25 MG	EVERY WEEK	-335	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-169	36
FOLIC ACID	1 MG	QD	-69	36
PREDNISONE	5 MG	OTHER	-56	ONGOING
PRAVASTATIN	40 MG	QD	-48	36
LEVOFLOXACIN	750 MG	QD	37	49
CEFTRIAXONE			40	42

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

Event Description	UPPER RESPIRATORY INFECTION
Preferred term	上気道感染
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 36
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	49 (11 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Duration of AE	14 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE

Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	FEVER OF UNKNOWN ORIGIN
Preferred term	発熱
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 40 (2 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	49 (11 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Duration of AE	10 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	FEVER OF UNKNOWN ORIGIN
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。非喫煙者であった。病歴は，季節性アレルギーであった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は上気道感染及び発熱を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 36 日目，被験者は上気道感染を発現した。主な徴候・症状は報告されなかった。関連する治療薬として，レボフロキサシンの投与が報告された。関連する併用薬は，メトトレキサート（以下「MTX」）であった。投与 38 日目，上気道感染のため治験薬の投与は中止された。投与 40 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 2 日目），被験者は原因不明の発熱のため入院した。入院時，白血球数は 5.1 × 103/μL（基準範囲：5～10 × 103/μL），尿中白血球は+2（基準範囲：陰性）であった。入院時に採取された血液及び尿の培養検査はいずれも陰性であった。入院時の胸部 X 線検査で，気管支炎及び細気管支炎を疑わせる両肺にびまん性の間質陰影が確認されたが，明らかな肺葉の硬化，気胸及び胸水は認められなかった。翌日，前日確認された両肺の間質陰影は消失し，局所性の硬化及び肺水腫も認められず，肺に異常所見はなかった。右中肺野

に濃度が一定の結節が認められ，肉芽腫の所見に一致していた。胸膜縁は正常で，胸水や気胸は認められなかった。関連する治療薬として，セフトリアキソンの投与が報告された。入院中，被験者に胸痛，呼吸困難，嘔吐，下痢又は腹痛は認められなかった。投与 42 日目，被験者は退院した。投与 49 日目（ピリオド 1 の最終投与後 11 日目），上気道感染及び発熱は消失したと判断された。prednisone 及び MTX を含む併用薬は，発熱発現の 4 日前に投与を中止した。

治験責任医師は，上気道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，発熱は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，発熱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，被験者は関節リウマチの治療薬として複数の免疫抑制薬を投与中で，免疫不全状態であり，先行して発現した上気道感染の悪化により重篤な発熱が発現した可能性が高いことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
貧血	X			
浮動性めまい	X			
高血圧	X			
回転性めまい	X			
嘔吐	X			

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

Medical History*	Onset Date
CORONARY ARTERY DISEASE: NOTED IN SAE HOSPITAL RECORDS	[redacted]20[redacted]
EMPHYSEMA/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK	20[redacted]
VALVULAR HEART DISEASE: CARDIO VASCULAR DISEASE	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ALCOHOL ABUSE	[redacted]20[redacted]
B-12 DEFICIENCY	[redacted]20[redacted]
MACROCYTOSIS	[redacted]20[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	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted] / 1	[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted] / 90	[redacted] / 167	78
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted] / 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
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CYANOCOBALAMIN	1 ML	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
VICODIN	5/325 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
NAPROXEN	220 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
HYDROXYZINE	10 MG	OTHER	90	ONGOING
METHOTREXATE	25 MG	EVERY WEEK	168	ONGOING
FAMOTIDINE	20 MG	QD	234	ONGOING

EVENT #1 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	VERTIGO
Preferred term	回転性めまい
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 403
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	411
Duration of AE	9 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	THIS WAS DIAGNOSIS FROM SAE. WAS TOLD TO SPLIT FROM ANEMIA AND VERTIGO IN SAME AE.

Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ANEMIA, VOMITING, DIZZINESS, HYPERTENSION
Preferred term	貧血，浮動性めまい，高血圧，嘔吐
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 403
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	411
Duration of AE	9 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	SUBJECT HAS A HISTORY OF CORONARY ARTERY 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（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～），アルコール乱用，ビタミン B12 欠乏症，心血管疾患，一過性脳虚血発作，大赤血球症，肺気腫及び冠動脈疾患であった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は浮動性めまいを伴う回転性めまい及び貧血，高血圧，並びに嘔吐を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 403 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は回転性めまい及び貧血を発現した。投与 410 日目，被験者は脳卒中症状疑いのため入院した。悪心，嘔吐（黄色／非血性），下痢（非血性），浮動性めまいを伴う断続的な脱力，頭痛（軽度）及び高血圧が 1 週間前から認められ，発熱を伴っていた。被験者は，回転性めまいの発現時には平衡感覚がない状態で歩行していたと報告し，血圧は確認しなかったが，発現中は低血圧であったと確信していた。関連する臨床検査値を下表に示す。出血の徴候はなかった。頭部コンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査（造影剤なし）の結果，左小脳に梗塞と一致する低濃度域が確認され，発現時期は不明（20[redacted]

年の検査では確認されていない）であり，年齢相応とは言えない軽度の加齢変化であった。頭部の核磁気共鳴画像法検査（造影剤なし）の結果，腫瘤，出血又は直近の虚血は確認されず，遠位の小脳梗塞も確認されなかった。経胸壁心エコー検査の結果，推定駆出率は 55%であり問題なかった。頚頭部 CT 検査（造影剤なし）の結果，右頚動脈球及び内頚動脈起始部に，62%の狭窄的閉塞の原因となっている中等度のプラークが確認されたが，左頚動脈には問題は認められなかった。脂質関連検査の結果は正常であった。浮動性めまい及び頭痛の病因は不明であり，臨床上，これらの症状は断続的な急性回転性めまいによるものと疑われた。治療薬として，ondanestron，ロラゼパム，アトルバスタチン，ニコチン及び輸液（静脈内）が投与された。併用薬は，メトトレキサート，prednisone，vicodin 及び acetylsalicylic acid であった。被験者は禁煙を勧められた。投与 408 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 419 日目，投与は再開され，本事象の再発は認められなかった。頚動脈閉塞の追跡調査のため，血管外科医を受診することが予定された。投与 411 日目，被験者は退院し，いずれの事象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，回転性めまいは治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，過剰なアルコール摂取，既存の一過性脳虚血発作及び冠動脈疾患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，浮動性めまいを伴う貧血，高血圧及び嘔吐は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，過剰なアルコール摂取，既存の高血圧及び一過性脳虚血発作に関連している可能性が高いことを挙げた。

Relevant Laboratory Values Local Lab

Treatment Day	White Blood Cells Reference Range: 5.0 - 10 10^3/uL	Red Blood Cells Reference Range: 4.5 - 6.0 MIL/UL	Hemoglobin Reference Range: 14 - 18 g/dL	Hematocrit Reference Range: 42 - 52%	Glucose Reference Range: 70 - 110 mg/dL	Aspartate Aminotransferase Reference Range: 15 - 46 U/L	International Normal Ratio Reference Range: 2.0 - 3.5
Day 410	3.6	3.2	11.6	33.7	133	51	Not Reported
Day 411	3.7	2.94	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported	0.94

Relevant Laboratory Values Central Lab

Treatment Day	White Blood Cells Reference Range: 3.8 - 10.70 10^3/uL	Red Blood Cells Reference Range: 4.5 - 6.4 × 10^6/uL	Hemoglobin Reference Range: 12.7 – 18.1 g/dL	Hematocrit Reference Range: 39 - 54%	Glucose Reference Range: 70 - 100 mg/dL	Aspartate Aminotransferase Reference Range: 11 - 36 U/L	International Normal Ratio Reference Range: 2.0 - 3.5
Day 1 Baseline	5.55	4.4	15.0	45	94	18	Not Reported
Day 329	3.41	3.4	11.8	35	104	39	Not Reported
Day 341	5.13	3.6	12.7	39	101	62	Not Reported
Day 420	5.15	3.4	12.4	36	105	16	Not Reported
Day 504	4.00	3.7	13.1	38	107	33	Not Reported

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

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

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

Medical History*	Onset Date
BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA	20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: RIGHT EYE MACULAR DEGENERATION	[redacted]20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	[redacted]20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: BILATERAL HANDS	19[redacted]
OSTEOARTHRITIS: RIGHT KNEE	19[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
PNEUMONIA	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ALLERGIES	20[redacted]
BILATERAL WRIST PAIN	20[redacted]
CELLULITIS	20[redacted]
CHRONIC BACK PAIN	[redacted]20[redacted]
DIVERTICULITIS	20[redacted]
HERPES ZOSTER	[redacted]20[redacted]
HISTORY HEMATURIA	19[redacted]
HISTORY PERICARDIAL EFFUSION	[redacted]20[redacted]
LEFT HIP REPLACEMENT	19[redacted]
LEFT HIP REPLACEMENT REVISION	[redacted]20[redacted]
LEG CRAMPS	[redacted]20[redacted]
PERICARDITIS	[redacted]20[redacted]
VASECTOMY	19[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: TONSILLECTOMY	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: INGUINAL HERNIA REPAIR	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2)
CIGARETTES (BEFORE, P55Y 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 PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted] / 1	[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted] / 85	[redacted] / 93	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
ALENDRONIC ACID	70 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
CALCIUM	1000 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	2000 IU	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	3 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
MULTIVITAMIN	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FINASTERIDE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
TAMSULOSIN	0.4 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
VICODIN	5-325 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	22.5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	87
CELECOXIB	200 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVOFLOXACIN	500 MG	QD	Y: 20[redacted]	94
POTASSIUM	20 MEQ	QD	-36	ONGOING
PREDNISONE	2 MG	QD	-32	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] / 85
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	104 (11 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Duration of AE	20 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	PNEUMOMIA
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人男性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。元喫煙者（0.5 箱／日を 55 年間，禁煙日不明）であった。病歴は，再発性肺炎及びアレルギーであった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（19[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 85 日目，被験者は極度の疲労，咳嗽及び血圧低下を発現し，メトトレキサート（以下「MTX」）及び治験薬の投与の中断，並びにかかりつけ医の受診を勧められた。8 日後，被験者は肺炎と診断され，レボフロキサシンを投与された。投与 95 日目，被験者は入院した。胸部 X 線検査の結果，肺炎陽性であった。3 日後の胸部 X 線検査の結果では，両側性肺炎の悪化が認められ，右肺と比較して左肺でより悪化がみられた。被験者はサイトメガロウイルス抗体陽性であったが，行われた検査では活動性か過去の感染かの区別がされず，注意が必要であった。血液及び喀痰の培養検査の結果はいずれも陰性であった。治療薬として，ピペラシリン／タゾバクタム，オー具麺チン配合錠及びアジスロマイシンが投与された。併用薬は，prednisone 及び MTX 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 93 日目）。投与 101 日目，被験者は退院した。投与 104 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 11 日目），本事象は消失したと判断された。被験者は，合併症として，非重篤な頭部ふらふら感を発現した。

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，他の病因として，被験者が高齢であったこと

に加え，一般的に，併用していた免疫抑制薬（MTX 及び prednisone）は，感染性事象の素因となり，より重大な経過をもたらすリスクを上昇させる事実があることを挙げた。被験者は肺炎（20[redacted]年）を含む感染性事象の病歴も有していた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
マイ・トゥルナー症候群	X	X		
骨盤静脈血栓症	X	X		X

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

Medical History*	Onset Date
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: HYPERCHOLESTEREMIA	20[redacted]
OBESITY	19[redacted]
OSTEOARTHRITIS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
FATIGUE	20[redacted]
HISTORY ELEVATED LIVER FUNCTION TESTS	[redacted]20[redacted]
NOSE BASAL CELL EXCISED	[redacted]20[redacted]
POSTMENOPAUSAL	20[redacted]
RIGHT HIP TROCHANTER BURSITIS	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT CARPAL TUNNEL	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT CARPAL TUNNEL	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2)
CIGARETTES (BEFORE, P43Y 1 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted] / 1	[redacted] / 83	83
ABT-494 15 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted] / 84	[redacted] / 161	78
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted] / 162	[redacted] / 620	459

Other Medications - Medications 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: [redacted]	ONGOING
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
CALCIUM CARBONATE	500 MG	PRN	Y: [redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	5000 IU	QD	Y: [redacted]	ONGOING
DIPHENHYDRAMINE	50 MG	PRN	Y: [redacted]	ONGOING
MELATONIN	5 MG	PRN	Y: [redacted]	ONGOING
MULTIVITAMIN	1 OTHER	QD	Y: [redacted]	ONGOING
HYDROXYCHLOROQUINE	200 MG	BID	-105	ONGOING
VACCINIUM MACROCARPON	168 MG	QD	1	ONGOING
ASCORBIC ACID W/HERBAL NOS/LEVOGLUTAMIDE/LYSI	1 OTHER	PRN	81	ONGOING
PREDNISONE	2 MG	QD	419	597
SERTRALINE	50 MG	QD	419	ONGOING
IBUPROFEN	400 MG	PRN	433	622
SIMETICONE	125 MG	PRN	555	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	581	ONGOING
PREDNISONE	1 MG	OTHER	598	ONGOING
PREDNISONE	2 MG	OTHER	599	ONGOING
ONDANSETRON	4 MG	BID	601	601
ONDANSETRON	4 MG	QD	602	602

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

Event Description	MAY-THURNER SYNDROME
Preferred term	マイ・トゥルナー症候群
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 620

Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	665 (45 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	46 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	ANATOMICAL CONDITION
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

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

Event Description	ILIOFEMORAL DVT OF THE LEFT ILIAC SYSTEM
Preferred term	骨盤静脈血栓症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 620
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	665 (45 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	46 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，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 35.4（肥満），元喫煙者（1 箱／日を 43 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～），胃食道逆流，変形性関節症及び高コレステロール血症であった。深部静脈血栓症の病歴はなかった。血栓の家族歴があった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）

及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は腸骨大腿深部静脈血栓症及びマイ・トゥルナー症候群を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 620 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は左脚の腫れに気付き，翌日入院した。初回の腹部及び骨盤部のコンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査，並びに下肢部の超音波検査の結果はいずれも問題なかった。血管内超音波検査及び静脈造影検査の結果，マイ・トゥルナー症候群を伴う左腸骨大腿深部静脈血栓症が確認された。投与 623 日目，被験者は腸骨大腿静脈ステント留置術を受け，結果は良好であった。深部静脈血栓症及びマイ・トゥルナー症候群の治療薬として，ワルファリン，組織プラスミノーゲン活性化因子及びエノキサパリンが投与された。併用薬は，アトルバスタチン，ヒドロキシクロロキン，セルトラリン及び prednisone であった。深部静脈血栓症及びマイ・トゥルナー症候群のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 620 日目）。深部静脈血栓症及びマイ・トゥルナー症候群に関連するリスク因子として，年齢（40 歳超）及び肥満が報告された。他のリスク因子（固定，直近の外傷及び手術など）は報告されなかった。投与 627 日目，被験者は退院した。投与 665 日目，深部静脈血栓症及びマイ・トゥルナー症候群は消失したと判断された。最終診察時点で，僧帽弁逆流は未消失と判断された。

治験責任医師は，腸骨大腿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，腸骨大腿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，マイ・トゥルナー症候群及び既存の関節リウマチを含むリスク因子を挙げた。

治験責任医師及び治験依頼者は，マイ・トゥルナー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，腸骨大腿部の骨構造に対する動脈系血管による外因性の静脈圧迫を挙げ，薬剤の作用機序とマイ・トゥルナー症候群発現との関連は低いと判断した。追加のリスク因子として性別（女性）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

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo/ABT-494 15 MG QD	8[redacted]	MALE	WHITE

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
HYPERLIPIDEMIA	[redacted]20[redacted]
INSOMINA	[redacted]20[redacted]
CARDIOVASCULAR: CARDIAC BYPASS	[redacted]19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT KNEE REPLACEMENT	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT KNEE REPLACEMENT	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, P50Y 0.5 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 15 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 168	84
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 169	[redacted]20[redacted] / 343	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
METHOTREXATE	15 OTHER	EVERY WEEK	Y: 19[redacted]	343
ATORVASTATIN	10 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ZOLPIDEM	5 OTHER	OTHER	Y: 20[redacted]	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] / 341
Age at AE Onset	8[redacted]
AE Stopped Rx Day	345 (2 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	5 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，8[redacted] 歳（登録時）の白人男性であり，開始時にプラセボ群，投与 85 日目にウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。BMI は 27.5（過体重と判断された），元喫煙者（0.5 箱／日を 50 年間，19[redacted] 年に禁煙）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（19[redacted] 年～），高脂血症及び心臓バイパス術（19[redacted] 年）であった。数種類の生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（19[redacted] 年～）及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は肺炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 341 日目，被験者（発現時の年齢 8[redacted] 歳）は強い脱力感及び疲労感を覚え，かかりつけ医を受診した。同日，被験者は入院し，その後肺炎と診断された。臨床検査及び診断検査結果は報告されなかった。本事象のため投与された治療薬の報告はなかった。併用薬は，メトトレキサート（以下「MTX」），prednisone，ゾルピデム，アトルバスタチン及び葉酸であった。治験責任医師は，MTX が被験者の肺炎進行のリスクを高めると判断し，MTX の投与は中止された。被験者の意思により治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 343 日目）。投与 345 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

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

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

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

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

Medical History*	Onset Date
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
OTHER BODY SYSTEM: TUBAL LIGATION	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 65	65

Other Medications - Medications 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
NAPROXEN	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	-110	131
PREDNISONE	10 MG	QD	-110	ONGOING
CEFALEXIN	500 MG	BID	60	64

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] / 65
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	75 (10 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
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

* 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。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，ステロイド（20[redacted] 年～）を使用中だった。被験者は肺炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

被験者は，先行して非重篤な無症候性の尿路感染（消失）を発現した。投与 65 日目，被験者は発熱，頭痛及び上背部痛を発現した。翌日，被験者は肺炎のため入院した。胸部 X 線検査の結果，肺炎を示唆する肺門周囲の浸潤が認められ，白血球数は 14.5 mcl（基準範囲：4.0～8.6 mcl）であった。関連する治療薬は，アジスロマイシン，ピペラシリン／タゾバクタム及び

レボフロキサシンであった。関連する併用薬は，メトトレキサート及び prednisone であった。5 日後の胸部 X 線検査の結果，両肺の浸潤の増加，浮腫及び無気肺が認められた。その翌日の胸部 X 線検査では，両肺の気腔の陰影が前日より減少していた。投与 75 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 10 日目），被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。本事象のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 65 日目）。

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

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
血液量減少症	X			
皮膚有棘細胞癌				X

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

Medical History*	Onset Date
RHEUMATOID ARTHRITIS	19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ANXIETY	20[redacted]
CORN ON BOTTOM OF LEFT FOOT	[redacted]20[redacted]
ECZEMA	19[redacted]
LEFT SHOULDER BURSITIS	[redacted]20[redacted]
OSTEOPENIA	[redacted]20[redacted]
POST MENOPAUSAL	20[redacted]
PUSTULAR PSORIASIS SECONDARY TO ORENCIA	[redacted]20[redacted]
SEASONAL ALLERGIES	20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: TONSILLECTOMY	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: ARTHROPLASTY OF 2ND PROXIMAL INTERPHALAGEAL JOINT LEFT FOOT	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: PARTIAL OSECTOMY OF 1ST METATARSAL HEAD RIGHT FOOT	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: PARTIAL OSTECTOMY OF HEAD OF 1ST METATARSAL LEFT FOOT	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: WIRE FIXATION OF 2ND METATAPHALANGEAL JOINT LEFT FOOT	[redacted]20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: VENOUS ABLATION RIGHT LEG	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (BEFORE, P20Y 0.15 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 15 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 168	84
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 169		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ALPRAZOLAM	0.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	5000 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FISH OIL	1000 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FISH OIL	1000 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
IBUPROFEN	400 MG	PRN	Y: 19[redacted]	ONGOING
MULTIVITAMIN	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	114	343
LORAZEPAM	0.5 MG	OTHER	206	207
ONDANSETRON	4 MG	OTHER	206	207
PARACETAMOL	1300 MG	OTHER	206	207
SODIUM CHLORIDE	125 OTHER	OTHER	206	207
TUSSIN DM	1 OTHER	OTHER	336	366

EVENT #1 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	HYPOVOLEMIA
Preferred term	血液量減少症

AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 206
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	207
Duration of AE	2 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

EVENT #2 : EVENT OF INTEREST*

Event Description	SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF LEFT LOWER LIMB
Preferred term	皮膚有棘細胞癌
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 348
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	413
Duration of AE	66 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，開始時にプラセボ群，投与 85 日目にウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。BMI は 22.6（標準と判断された），元喫煙者（0.15 箱／日を 20 年間，19[redacted] 年に禁煙）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（19[redacted] 年～），骨減少症，不安，閉経状態，湿疹，及びアバタセプト投与に伴う膿疱性乾癬であった。数種類の生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（19[redacted] 年～）を使用中であった。ステロイドは使用していなかった。被験者は血液量減少症及び皮膚有棘細胞癌を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 206 日目，被験者は腹痛及び下痢のため病院を受診した。被験者は外食後から気分不快，疲労，体調不良を覚え，数日間眠れなかった。嘔吐又は出血はなかったが，軽度の悪心及び軽度の浮動性めまいがあった。救急治療室受診時，被験者に発熱が認められた。被験者は頭痛，めまい又は頚部硬直を否定した。腹部及び骨盤部コンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査（造影剤あり）の結果，S 状結腸憩室症が確認されたが，憩室炎及び急性炎症性変化は認められなかった。本事象に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，オンダンセトロン，エノキサパリン及び塩化ナトリウム液（静脈内）が投与された。併用薬は，葉酸，アルプラゾラム及びメトトレキサート（以下「MTX」）であった。投与 206 日目，本事象のため治験薬の投与は中断され，翌日再開された。投与 207 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，血液量減少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，血液量減少症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，食中毒に伴う続発性の下痢を挙げた。症状発現時，被験者は外食後に気分不快となり，症状は 1 日のみ持続した。2 日後には治験薬の投与が再開された。

Clinical Course of Event 2:

投与 348 日目，被験者は左下肢に皮膚有棘細胞癌を発現し，生検により確定診断された。治療として MOHS 処置を受け，cephalexin 及びムピロシンが投与された。本事象のため治験薬の投与は中断され，投与 350 日目に再開された。本事象の再発は認められなかった。MTX の投与も 1 週間中断された。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，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。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Sodium (reference range 134 - 143 mmol/L)	Chloride (reference range 98 - 107 mmol/L)
206	127	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
遠隔転移を伴う直腸癌	X	X	X	X

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

Medical History*	Onset Date
CHOLECYSTITIS	19[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: CATARACTS	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: GLAUCOMA (BILATERAL)	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: MACULAR DEGENERATION	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: MILD BLEPHARITIS LEFT EYE	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: RIGHT EYE INFECTION	[redacted]20[redacted]
KIDNEY DISORDER: LEFT KIDNEY URETEROPELVIC JUNCTION OBSTRUCTION	[redacted]20[redacted]
KIDNEY DISORDER: POLYNEPHRITIS	[redacted]20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
PNEUMONIA	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ALLERGIC RHINITIS	19[redacted]
IRREGULAR HEART RATE	20[redacted]
MENOPAUSE	19[redacted]
ONYCHOMYCOSIS	20[redacted]
RETINAL BLISTER	[redacted]20[redacted]
SCOLIOSIS OF SPINE	[redacted]20[redacted]
VARICOSE VEINS BILATERAL LOWER LEG	20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: EXPRESS MINI SHUNT INSERTION RIGHT EYE	[redacted]20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: LASER SURGERY FOR GLAUCOMA LEFT EYE	[redacted]20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: LASER SURGERY FOR GLAUCOMA OF LEFT EYE	[redacted]20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: LASER SURGERY FOR GLAUCOMA RIGHT EYE	20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: REVISION OF OPERATIVE WOUND RIGHT EYE	[redacted]20[redacted]

EYE/EAR/NOSE/THROAT: RIGHT EYE CATARACT SURGERY	[redacted]20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: RIGHT EYE CATARACT SURGERY	[redacted]20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: TRABECULECTOMY RIGHT EYE	[redacted]20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: WOUND DEHISCENCE RIGHT EYE	[redacted]20[redacted]
GASTROINTESTINAL: CHOLECYSTECTOMY	19[redacted]
GENITOURINARY: CYSTOSCOPY WITH STENT PLACEMENT WITH LEFT KIDNEY	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: REMOVAL OF LEFT KIDNEY STENT	[redacted]20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: APPENDECTOMY - REMOVED DURING GALLBLADDER SURGERY. NO MEDICAL CONDITION PRESENT	19[redacted]
WHOLE BODY: LEFT ANKLE FATTY TUMOR REMOVED	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 167	83
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 168	[redacted]20[redacted] / 220	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
MULTIVITAMIN	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	245
MAGNESIUM	375 MG	QD	Y: 20[redacted]	250
CALCIUM	1200 MG	BID	Y: 20[redacted]	245
COLECALCIFEROL	2000 MG	BID	Y: 20[redacted]	245
BRIMONIDINE	1 GTT	BID	Y: 20[redacted]	250
COSOPT	1 GTT	BID	Y: 20[redacted]	250
PREDNISONE	6 MG	QD	Y: 20[redacted]	250

MELOXICAM	7.5 MG	QD	-172	250
AMOXICILLIN	500 MG	TID	181	191
METHOTREXATE	25 MG	EVERY WEEK	191	224
INFLUENZA VACCINE	0.5 ML	OTHER	194	194

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

Event Description	RECTAL CANCER METASTASIZED TO LIVER
Preferred term	遠隔転移を伴う直腸癌
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 217
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	250 (30 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	34 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, LIFE THREATENING, DEATH OF SUBJECT

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。非喫煙者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。数種類の生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted]～20[redacted] 年）及び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。被験者は転移性直腸癌を発現し，死亡した。

Clinical Course of Event 1:

投与 217 日目，被験者は肝臓への転移を伴う直腸癌を発現し，投与 224 日目（最終投与後 4 日目）に入院した。主な症状は，便秘，便失禁（15 回超／日），悪心，軽度の下腹部圧力，食欲減退及び経口摂取量の減少，並びに全身脱力であった。ロペラミドを 2 日間投与されたが効果はなく，その後メトロニダゾールの投与が開始された。入院時，好中球数は 12.20×10^3/uL（基準範囲：1.80～7.70），リンパ球数は 0.50×10^3/uL（基準範囲：1.0～4.0）であった。白血球数を下表に示す。便検体はクロストリジウム・ディフィシレ，白血球及び潜血が陰性であった。投与 227 日目，腹部 X 線検査の結果，大量の結腸便が確認されたが，閉塞及び遊離ガスは認め

られなかった。胸部，腹部及び骨盤部のコンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査の結果，肝転移疾患と共に，骨盤の癌及び局所浸潤と一致する大型の肛門直腸腫瘤が確認された。リンパ節への転移が疑われる大動静脈リンパ節（9 mm），並びに腹水に加え胸水及び心膜液を伴う全身浮腫が認められた。（準備不足による）不完全な結腸内視鏡検査の結果，潰瘍性直腸腫瘤が確認された。生検の結果，未分化癌（サイトケラチン 20 及び CD × 2 陰性）であることが確認された。胸部 X 線検査の結果，被験者は肺炎と診断され，投与 230 日目にはうっ血性心不全と追加診断された。投与 235 日目，被験者は切迫閉塞のため腹腔鏡下 S 状結腸瘻造設術を受け，併発した肺炎及びうっ血性心不全のため気管内チューブが留置された。更に，被験者は心房細動を発現した。直腸癌に関連する治療薬として，輸液（静脈内），paracetamol，lomotil，モルヒネ，vicodin，anusol，フェンタニル，メトロニダゾール，オンダンセトロン，dicycloverine，エノキサパリン，インドオオバコ，アルプラゾラム及びセルトラリンが投与された。うっ血性心不全の治療薬として，フロセミド及びアセタゾラミドが投与された。肺炎の治療薬として，アジスロマイシン，セフトリアキソン，levosalbutamol 及びオーグメンチン配合錠が投与された。心房細動の治療薬として，ジルチアゼム，ジゴキシン，metaprolol 及びラベタロールが投与された。関連する併用薬は，メトトレキサート（以下「MTX」）及び prednisone であった。直腸癌のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 220 日目）。投与 238 日目（最終投与後 18 日目），被験者は積極的治療を受けないと決断し，退院して高度看護施設に転院した。退院日，肺炎及び心房細動は消失したと判断された。死亡時点で，転移を伴う直腸癌及びうっ血性心不全は未消失であった。投与 250 日目（最終投与後 30 日目），被験者は死亡した。剖検結果及び死亡診断書は入手されなかった。

治験責任医師は，転移性直腸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，結腸直腸癌発症リスクが高い年齢であること，治験薬投与期間中の転移性癌の発現は時間的に考えにくいこと，被験者が過去及び同時期に発癌リスクに関連する複合的治療（MTX 含む）を受けたことを挙げ，治験薬との関連は低いと判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	White Blood Cells Reference Range: 3.6 - 10.5 × 10^3/uL
224	13.5
225	12.3
229	16.4
230	18.6
231	16.0
236	20.6
238	22.5

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		X

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

Medical History*	Onset Date
DEPRESSION: NO ADDITIONAL DETAILS PROVIDED	20[redacted]
DIABETES MELLITUS: TYPE 2	20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: ARTERIOLAR NARROWING AV CROSSING CHANGES	20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: MACULAR DEGENERATION BILATERAL	20[redacted]
GASTROINTESTINAL BLEED: RECTAL TEAR FROM SEVERE CONSTIPATION	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
HYPERTHYROIDISM	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
PEPTIC ULCER DISEASE: BEFORE 19[redacted]	19[redacted]
PERIPHERAL NERVE DISORDER: PERIPHERAL NEUROPATHY	[redacted]20[redacted]
PERIPHERAL VASCULAR DISEASE-VENOUS: VARICOSE VEINS LOWER EXTREMITIES	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ATRIAL FIBRILLATION	[redacted]20[redacted]
BRONCHITIS	[redacted]20[redacted]
CARPAL TUNNEL SYNDROME	[redacted]20[redacted]
CHICKEN POX	19[redacted]
CHRONIC LEFT FOOT PAIN	[redacted]20[redacted]
CONSTIPATION DUE TO OPIATE ANALGESIES	20[redacted]
EDEMA BILATERAL LOWER EXTREMETIES	20[redacted]
ENVIRONMENTAL ALLERTGIES	20[redacted]
FATTY TUMOR RIGHT ELBOW	[redacted]20[redacted]
FRACTURED VERTEBRAE	20[redacted]
HAIR LOSS	20[redacted]

HOT FLASHES	20
HYPOKALEMIA	20
INSOMNIA	20
LEFT FOOT SWELLING EXACERBATION	20
LEFT ROTATOR CUFF TENONITIS	20
MENOPAUSE	20
ONYCHOMYCOSIS	20
RIGHT SHOULDER BONE SPURS	19
SEASONAL ALLERGIES	20
SPLENIC ARTERY ANEURYSM	20
SVTS	20
TENDONITIS LEFT FOOT	20
THROMBOCYTOPENIC	20
TINEA PEDIS	20
TREMORS	20
UMBILICAL HERNIA	19
VITAMIN D DEFICIENCY	20
EYE/EAR/NOSE/THROAT: TONSILLECTOMY	19
GASTROINTESTINAL: CHOLECYSTECTOMY	19
GASTROINTESTINAL: GASTRIC ULCER BIOPSY	20
GASTROINTESTINAL: HERNIA REPAIR	20
MUSCULOSKELETAL: LEFT KNEE REPLACEMENT	20
MUSCULOSKELETAL: LEFT SHOULDER REPLACEMENT	20
MUSCULOSKELETAL: RIGHT KNEE REPLACEMENT	20
MUSCULOSKELETAL: RIGHT SHOULDER REPAIR	19
OTHER BODY SYSTEM: RECURRENT UMBILICAL HERNIA REPAIRED	20
OTHER BODY SYSTEM: UMBILICAL HERNIA REPAIR	19

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	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted] / 1	[redacted] / 83	83
ABT-494 15 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted] / 84	[redacted] / 175	92
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted] / 176	[redacted] / 221	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
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	QD	Y: 20[redacted]	225
CALCIUM D3	600 MG	QD	Y: 20[redacted]	225
COLECALCIFEROL	1000 IU	BID	Y: 20[redacted]	225
SUPER B COMPLEX	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	225
CETIRIZINE	10 MG	PRN	Y: 20[redacted]	231
ATENOLOL	50 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
FUROSEMIDE	20 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
SPIRONOLACTONE	25 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEFLUNOMIDE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	225
SALBUTAMOL	2 OTHER	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
VENLAFAXINE	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
POTASSIUM	10 MEQ	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
FLUTICASONE	50 OTHER	PRN	-261	ONGOING
PREDNISONE	9 MG	QD	-151	217
TRAMADOL	50 MG	PRN	-7	ONGOING
OMEPRAZOLE	40 MG	QD	103	225
FOLIC ACID	1 OTHER	QD	142	225

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] / 212
Age at AE Onset	6[redacted]

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

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，開始時にプラセボ群，投与 84 日目にウパダシチニブ 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～），II 型糖尿病，気管支炎，並びに季節性及び環境アレルギーであった。数種類の生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は肺炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 212 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は発熱，悪寒，倦怠感，筋肉痛及び悪心を発現し，その後，肺炎と診断された。投与 220 日目，被験者は救急治療室を受診した。投与 222 日目，治療薬としてオセルタミビル及びレボフロキサシンの投与を開始した。投与 225 日目，症状の改善はなく，102～103F の発熱が持続したため，被験者は入院した。胸部 X 線検査の結果，右肺上葉及び下葉内に斑状肺炎が確認された。胸部コンピュータ断層撮影検査の結果，肺炎は左肺よりも右肺に多発していた。血液及び尿の培養検査，並びに A 型及び B 型インフルエンザ検査の結果は陰性であった。更に，鼻腔スワブ検査（メチシリン耐性黄色ブドウ球菌），尿検査（レジオネラ菌及び肺炎レンサ球菌）並びに血液検査（ヒストプラスマ症）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，モルヒネ，オンダンセトロン，アセトアミノフェン，エノキサパリン，セフトリアキソン，アジスロマイシン，サルブタモール及びブデソニド／ホルモテロール（吸入）が投与された。併用薬は，acetylsalicyclic acid，レフルノミド及び prednisone であった。本事象のためレフルノミドの投与は中止された。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 221 日目）。本事象のため被験者は試験を中止し，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，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
1	1.47	8.29
176	2.44	5.66
274	1.56	9.46

Subject [redacted] ([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	4[redacted]	FEMALE	BLACK OR AFRICAN AMERICAN

Medical History*	Onset Date
DEGENERATIVE DISC DISEASE: CERVICAL SPINE	[redacted]20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BACK PAIN	[redacted]20[redacted]
HERNIATED CERVICAL DISC	[redacted]20[redacted]
IRRITABLE BOWEL	[redacted]20[redacted]
LUMBAR RADICULOPATHY	[redacted]20[redacted]
MENOPAUSE	20[redacted]
NECK INJURY FROM MOTOR VEHICLE ACCIDENT	[redacted]20[redacted]
NERVE PAIN LEFT LEG - THORACIC AND LUMBO-SACRAL NEURITIS	[redacted]20[redacted]
SEASONAL ALLERGIES	20[redacted]
SPINAL STENOSIS	[redacted]20[redacted]
TACHYCARDIA	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: SPINAL FUSION AND LAMINECTOMY	[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	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 87	87
ABT-494 15 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 88	[redacted]20[redacted] / 168	81
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 169		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
VITAMINS, OTHER COMBINATIONS	1 OTHER	BID	Y: 20[redacted]	115
DICYCLOVERINE	10 MG	PRN	Y: 20[redacted]	516
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
BIOTIN	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	2 OTHER	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEFLUNOMIDE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	292
OMEPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	300
PREDNISONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	299
DYAZIDE	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
GABAPENTIN	300 MG	TID	Y: 20[redacted]	299
METHOCARBAMOL	1500 MG	PRN	-309	516
DULOXETINE	30 MG	QD	11	ONGOING
FLUTICASONE	1 OTHER	PRN	14	ONGOING
MULTIVITAMIN	1 OTHER	QD	43	ONGOING
MELOXICAM	7.5 MG	BID	75	127
NABUMETONE	750 MG	BID	127	292

EVENT #1 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	WORSENING OF OSTEOARTHRITIS
Preferred term	変形性関節症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 132
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	332

Duration of AE	201 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	MEDICAL HISTORY OF OSTEOARTHRITIS
Discontinued Study Drug 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，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。BMI は 32.8（肥満）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（20[redacted] 年～），腰髄神経根障害，脊椎固定術及び椎弓切除術による脊髄狭窄，神経痛及び頚椎椎間板ヘルニアであった。エタネルセプト（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は変形性関節症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 132 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は，右膝の疼痛及び不快感が薬物治療，運動及び時期にかかわらず持続し，既存の変形性関節症の悪化と診断された。被験者は外科医との協議後，投与 300 日目に右膝の人工膝関節置換術を受けることを決断し，翌日退院した。治療薬として，デキサメタゾン，ファモチジン，セファゾリン，ヒドロモルフォン，モルヒネ，ガバペンチン及び hydrocodone が投与された。併用薬は，メトカルバモール，ジサイクロミン，prednisone，トリアムテレン及びデュロキセチンであった。本事象のため治験薬の投与は中断された（中断前の最終投与日は投与 292 日目）。投与 314 日目，投与は再開された。投与 332 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，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，肥満と共に変形性関節症の過去の病歴，並びに基礎疾患を背景とするステロイドの長期使用を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
深部静脈血栓症	X			
肺塞栓症	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
ANEMIA: UNKNOWN	[redacted]20[redacted]
CLOTTING/BLEEDING PROBLEMS: BLOOD CLOT (POST VALVE REPLACEMENT)	[redacted]20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: UNKNOWN	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS	20[redacted]
PERIPHERAL VASCULAR DISEASE-VENOUS: VARICOSITIES BOTH LOWER EXTREMITIES	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
SYNCOPE: SYNCOPAL EPISODE (POST VALVE REPLACEMENT DUE TO DECREASE OF BP)	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
AORTIC STENOSIS	[redacted]20[redacted]
AORTIC VALVE REPLACEMENT	[redacted]20[redacted]
BUNION	[redacted]19[redacted]
CHRONIC LOW BACK PAIN	19[redacted]
DEGENERATIVE JOINT DISEASE	[redacted]20[redacted]
DVT	[redacted]20[redacted]
HEART MURMUR	20[redacted]
HERPES ZOSTER (SHINGLES)	[redacted]20[redacted]
OSTEOPENIA	20[redacted]
REFLUX ESOPHAGITIS	[redacted]20[redacted]
SEASONAL ALLERGIES	[redacted]20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: BILATERAL CATARACTS REMOVED	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: HYSTERECTOMY	[redacted]19[redacted]

GENITOURINARY: SINGLE OOPHORECTOMY	19[redacted]
METABOLIC: CHOLECYSTECTOMY	[redacted]19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: BILATERAL KNEE REPLACEMENT	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LAMINECTOMY	[redacted]19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LAMINECTOMY	[redacted]19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LAMINECTOMY	[redacted]19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LAMINECTOMY	[redacted]19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LAMINECTOMY	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LAMINECTOMY	[redacted]19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT ELBOW TENDON RELEASE	[redacted]19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LUMBAR FUSION	[redacted]19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LUMBAR FUSION	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT ELBOW TENDON RELEASE	[redacted]19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: BUNIONECTOMY	[redacted]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	**Frequency**	**Route**	**First Dose Date/Day**	**Last Dose Date/Day**	**Duration (Days)**
ABT-494 15 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 87	87
ABT-494 15 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 88	[redacted]20[redacted] / 171	84
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 172	[redacted]20[redacted] / 187	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**
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	104
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
CALCIUM CARBONATE	1 OTHER	BID	Y: 20[redacted]	190

ERGOCALCIFEROL	1000 IU	QD	Y: 20[redacted]	190
METHOTREXATE	25.00 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SULFASALAZINE	1000 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
ATORVASTATIN	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	104
FOLIC ACID	400 OTHER	BID	Y: 20[redacted]	189
METOPROLOL	25 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
IRON	325 MG	QD	-297	190
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	QD	-28	104
DRUGS FOR FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDE	30 ML	OTHER	104	104
GLYCERYL TRINITRATE	1 OTHER	OTHER	104	104
IOPAMIDOL	75 ML	OTHER	104	104
LORAZEPAM	0.5 MG	OTHER	104	104
ONDANSETRON	4 MG	OTHER	104	104
GLYCERYL TRINITRATE	20 OTHER	OTHER	104	105
MORPHINE	4 MG	QD	104	105
SODIUM CHLORIDE	1000 ML	OTHER	104	105
ATORVASTATIN	10 MG	QD	105	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	QD	106	155
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	106	189
FUROSEMIDE	40 MG	QD	110	190
ACETYLSALICYLIC ACID	325 MG	QD	156	190
FRENADOL	1 OTHER	PRN	162	165
CALCIUM CARBONATE	500 MG	OTHER	190	190
ENOXAPARIN	70 MG	OTHER	190	190
POTASSIUM	40 MEQ	BID	190	190
FOLIC ACID	1 MG	QD	190	192
PANTOPRAZOLE	40 MG	QD	190	192
SODIUM CHLORIDE	10 ML	QD	190	192
APIXABAN	10 MG	BID	190	196
HYDROCHLOROTHIAZIDE	25 MG	QD	191	ONGOING
VALSARTAN	160 MG	BID	191	ONGOING

EVENT #1 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	PULMONARY EMBOLI
Preferred term	肺塞栓症

AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 104
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	105
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	MEDICAL HISTORY OF BLOOD CLOTS
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

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

Event Description	BILATERAL PULMONARY EMBOLI
Preferred term	肺塞栓症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 185
Age at AE Onset	7[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	UNDERLYING MEDICAL HISTORY
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, LIFE THREATENING

EVENT #3 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	BILATERAL LOWER EXTREMITY DEEP VEIN THROMBOSIS
Preferred term	深部静脈血栓症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 191 (4 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	7[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	UNDERLYING MEDICAL HISTORY
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, LIFE THREATENING

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，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 28.5（過体重），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～），深部静脈血栓症（20[redacted] 年），高血圧，高脂血症，両側下肢静脈瘤，心雑音，大動脈弁置換を伴う大動脈狭窄，肺塞栓症（大動脈弁置換後），失神，胸部大動脈の石灰化，胃食道逆流性疾患及び末梢血管障害であった。数種類の生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は肺塞栓症及び深部静脈血栓症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 104 日目，被験者は胸痛の悪化（2 日間）のため入院後，肺塞栓症と診断された。その他の症状は，息切れ及び発汗であり，胸骨及び胸部左側の再現性の胸部圧痛，並びに赤褐色の喀痰が認められた。血圧は 177/84 mmHg であった。ニトログリセリンの投与により一時的に胸痛が軽減したが，血圧が再度上昇した際に胸痛が再発した。心電図検査の結果は，ST 低下を伴う正常洞調律であり，急性梗塞の徴候は認められなかった。翌日，ST 低下は改善した。コンピュータ断層撮影（以下「CT」）血管造影検査では，肺塞栓症の明らかな徴候は認められなかった。トロポニン値は基準範囲内であった。脳性ナトリウム利尿ペプチドは 1236 pg/mL（基準範囲：0.00～0.01 pg/mL）であった。D ダイマー検査は行われなかった。治療薬として，glyceryl trinitrate，モルヒネ，オンダンセトロン，ロラゼパム，acetylsalicylic acid，エノキサパリン，ketorolac，オキシコドン，イブプロフェン，フロセミド及びオキシコドン／アセトアミノフェンが投与された。併用薬は，メトトレキサート（以下「MTX」），sulfasalazine，prednisone 及び acetylsalicylic acid であった。投与 105 日目，本事象のため治験薬の投与は中断され，投与 106 日目に再開された。投与 105 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，他の病因として，被験者が肺塞栓症の素因となる多くの心臓に関連する病歴（大動脈狭窄，大動脈弁置換，失神症状，心雑音，深部静脈血栓症，血液凝固障害）及びコントロール不良の高血圧（投与 12 週目［投与 88 日目］の血圧が 177/70）を有していたことを挙げた。

Clinical Course of Events 2 and 3:

投与 185 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は，左側の胸痛の悪化（2 日間）を認め，肺塞栓症（2 回目）を発現した。その他の症状は，触診及び労作時に悪化する一定の胸骨痛及び圧迫感（ニトログリセリンの投与により軽減），息切れ，発汗，赤褐色の痰，並びに頭部ふらふら感であった。CT 検査の結果，急性両側性肺塞栓症が認められた。心電図の結果，重大な変化は認められなかった。プロトロンビン時間，部分トロンボプラスチン時間及びトロポニン値は基準範囲内であった。脳性ナトリウム利尿ペプチドは 1283 pg/mL（基準範囲：0.00～449 pg/mL）であった。D ダイマー検査は行われなかった。投与 191 日目，下肢の超音波検査の結果，右膝窩静脈の深部静脈血栓症及び総大腿静脈の急性深部静脈血栓症が認められた。プロトロンビン時間の再検査の結果は 15.3 秒（基準範囲：9.6～13）であった。心臓病学的検査及び血液学的検査は，退院後に精査を行った。関連する併用薬は，MTX，sulfasalazine，prednisone 及び acetylsalicylic acid であった。治療薬として，エノキサパリン，Klor-con M，アピキサバン，hydrochlorothiazide hydrodiuril が投与された。肺塞栓症（2 回目）及び深部静脈血栓症のため，治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 187 日目）。投与 192 日目，被験者は退院した。被験者は試験を中止し，最終診察時点で肺塞栓症（2 回目）及び深部静脈血栓症は未消失であった。

治験責任医師及び治験依頼者は，肺塞栓症（2 回目）及び深部静脈血栓症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，肺塞栓症（2 回目）及び深部静脈血栓症はいずれも，深部静脈血栓症，両下肢の静脈瘤，血液凝固／出血障害，及びその他複数の心血管系疾患の病歴を有する被験者に併発した両下肢の深部静脈血栓症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
脳血管発作	X			X
一過性脳虚血発作	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
ANGINA: PECTORIS	[redacted]20[redacted]
DEPRESSION: NONE	20[redacted]
EMPHYSEMA/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: SHORTNESS OF BREATH	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: NONE	19[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
OBESITY	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
SEIZURE DISORDER/CONVULSIONS: NONE	20[redacted]
TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK: TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ANXIETY	20[redacted]
CONSTIPATION	20[redacted]
DEMENTIA	[redacted]20[redacted]
DYSPHAGIA SECONDARY TO ESOPHAGEAL STRICTURE	[redacted]20[redacted]
FATIGUE	20[redacted]
INSOMNIA	20[redacted]
PEDAL EDEMA	[redacted]20[redacted]
RESTLESS LEG SYNDROME	20[redacted]
SEASONAL ALLERGIES	19[redacted]
TEMPOROMANDIBULAR JOINT SYNDROME	20[redacted]
WHOLE BODY: APPENDECTOMY SECONDARY TO APPENDICITIS	20[redacted]

WHOLE BODY: HYSTERECTOMY	19[redacted]
WHOLE BODY: LEFT KNEE SCOPE SECONDARY TO LEFT KNEE PAIN	20[redacted]
WHOLE BODY: RIGHT FOOT	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P40Y 1.5 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 92	92
ABT-494 15 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 93	[redacted]20[redacted] / 172	80
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 173		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ROSUVASTATIN	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	86
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ALPRAZOLAM	0.5 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
COLECALCIFEROL	5000 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ESOMEPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MELOXICAM	15 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
POTASSIUM	550 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SALBUTAMOL	90/1 OTHER	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
SERETIDE	115/21 OTHER	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
SINEMET	10/100 MG	QID	Y: 20[redacted]	ONGOING
VALPROIC ACID	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
VICODIN	10/325 OTHER	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
GLYCERYL TRINITRATE	0.4 MG	PRN	-92	ONGOING

VORTIOXETINE	10 MG	QD	-62	95
ONDANSETRON	4 MG	PRN	-45	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	-45	ONGOING
CYCLOBENZAPRINE	10 MG	QD	9	ONGOING
METHOTREXATE	25 MG	EVERY WEEK	54	ONGOING
ALTEPLASE	UNKNOWN MG/KG	OTHER	86	86
ROSUVASTATIN	40 MG	QD	87	ONGOING
SUCRALFATE	10.00 ML	TID	93	ONGOING
SERTRALINE	50.00 MG	QD	96	ONGOING

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

Event Description	CEREBROVASCULAR ACCIDENT
Preferred term	脳血管発作
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 86
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	89
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	SUBJECT HAS HISTORY OF HTN, COPD, SEIZURES 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	TRANSIENT ISCHEMIA ATTACK
Preferred term	一過性脳虚血発作
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 337
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	339
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	PT HAS HISTORY OF PAST TIAS, INCREASED AGE, CURRENT SMOKER WITH LONG HISTORY OF SMOKING, HYPERLIPIDEMIA AND HYPERTENSION
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，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 29.6（肥満と判断された），喫煙者（1.5 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，高脂血症，冠動脈疾患，慢性閉塞性肺疾患，うつ病，不安，認知症，疲労，不眠症，発作性障害／痙攣，一過性脳虚血発作（20[redacted] 年）及び狭心症であり，高血圧の家族歴があった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は脳血管発作及び一過性脳虚血発作を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 86 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は，突然の意識消失を発現し，続いて表情に困難を伴う左顔面麻痺及び左側脱力を認めた。被験者は先行して狭心症の悪化（消失）を発現していた。記憶障害も認められ，進行性認知症が疑われた。被験者は入院し，組織プラスミノーゲンアクチベーターによる抗血小板療法を受けた。入院時の身体検査では，顕著な左顔面脱力が認められたが，他に問題はみられなかった。臨床検査の結果に問題は認められなかった。入院時の頭部のコンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査で，脳血管発作や出血は認められず，頭部の血管造影 CT 検査では，重大な動脈閉塞，狭窄又は塞栓症は認められなかった。同日，胸部 X 線検査で若干の吸気不足が示唆され，印象としては，わずかに斑状すりガラス陰影のようであったが，治験責任医師の同意は得られなかった。心エコー検査の結果，心嚢液貯留は認められなかった。治験責任医師によると，被験者は左側の不全片麻痺から著しく回復し，退院時に再度行った頭部の CT 検査では急性脳血管発作やその他の異常所見は認められなかった。追跡調査の胸部 X 線検査で異常はみられず，頚部の磁気共鳴血管造影検査でも右頚動脈分岐部内に重大な疾患は認められなかった。本事象に先行して，被験者に神経学的検査異常は認められなかった。治験責任医師は，本事象に関連する被験者のリスク因子として，継続中のタバコ乱用による慢性閉塞性肺疾患，高血圧，冠動脈疾患，高度の高脂血症，一過性脳虚血発作，狭心症及び息切れを挙げた。治験責任医師は，「少なくとも若干の右頚動脈狭窄が報告されているが，超音波検査で狭窄又は狭窄の程度を明確に確認できなかった。しかし診察の結果，本患者は注意が必要であった。患者に脳障害は認められず，軽度の左側周辺視野欠損を有していた以外，上肢と下肢の両方の力が同程度であり，不全片麻痺の徴候はみられなかった。」と説明した。

投与 89 日目，被験者は退院して帰宅し，本事象は消失したと判断された。投与 85 日目，本事象のため治験薬の投与が中断され，投与 91 日目に再開された。

治験責任医師及び治験依頼者は，脳血管発作は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，被験者が心血管系事象に対する複数のリスク因子（40 年間の喫煙歴，過体重，高脂血症及び基礎疾患の関節リウマチ）を有しており，いずれも本事象の素因となることを挙げた。また，被験者は慢性閉塞性肺疾患及び発作性障害／痙攣の病歴に加え，一過性脳虚血発作及び狭心症の病歴も有していた。

Clinical Course of Event 2:

投与 337 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は，無反応，精神状態の変化及び不明瞭発語を発現し，同日入院した。身体検査では，構語障害及び意識低下以外に神経学的障害は認められなかった。診断には，頭部の CT 検査（造影剤あり／なし），頭部の核磁気共鳴画像法検査（造影剤あり／なし），両側の頚動脈／脊椎の超音波検査，頚部のエコー検査及び磁気共鳴血管造影検査（造影剤なし）が用いられた。画像検査の結果はいずれも問題なく，脳血管発作の徴候はみられなかった。被験者は一過性脳虚血発作と診断された。脳波は正常で，背景脳波は正常な律動を保ったまま持続し，限局性の異常は認められなかった。脳波の記録中にてんかん様活動は認められなかった。治験責任医師は，本事象に関連するリスク因子として，加齢，喫煙歴，高血圧及び高脂血症に加え，過去及び一過性脳虚血発作（20[redacted] 年 [redacted] 月）の発現前に認められた狭心症の悪化及び脳血管発作を挙げた。治験責任医師は，被験者が本事象に関連する家族歴を有しているか否かは不明であるとした。一過性脳虚血発作のため治験薬の投与は中断され（中断前の最終投与日は投与 336 日目），投与 340 日目に再開された。投与 339 日目，持続する症状又は長期の後遺症は認められず，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，既存の慢性閉塞性肺疾患，継続中のタバコ乱用，息切れ，高血圧，冠動脈疾患，狭心症，高度の高脂血症，並びに先行して発現した脳血管発作及び一過性脳虚血発作を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

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

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	8[redacted]	MALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA	[redacted]19[redacted]
HEARING DISORDER: HEARING LOSS	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: HYPERLIPIDEMIA	
HYPERTENSION	
OSTEOARTHRITIS	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
MEMORY LOSS	20[redacted]
ORTHOSTATIC HYPOTENSION	20[redacted]
RIGHT BUNDLE BRANCH BLOCK	
VENOUS STASIS ULCER	[redacted]20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: CATARACT SURGERY	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: VERICOSE VEIN SURGERY	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, P10Y 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 PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 72	72

Other Medications - Medications 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
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 19[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
TAMSULOSIN	0.4 MG	QD	Y: 19[redacted]	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] / 73 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Age at AE Onset	8[redacted]
AE Stopped Rx Day	95 (23 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Duration of AE	23 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
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）の白人男性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。元喫煙者（0.5 箱／日を 10 年間，19[redacted] 年に禁煙）であった。関連する病歴は，胸膜癒痕，胸膜肥厚，右脚ブロック及び高血圧であった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，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 73 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 1 日目），被験者は肺炎のため入院した。入院時の記録によれば，被験者は失神の発作を発現した。入院時の胸部 X 線検査で，右肺基底部に軽度の浸潤が認められた。複数回の胸部 X 線検査で，主に右肺上葉に認められた広範囲に及ぶ斑状肺浸潤は，経時的な改善が認められた。そのうちの 1 回の検査で，軽度のうっ血性心不全が疑われる所見も認められたが，うっ血性心不全に関連する徴候は認められなかった。甲状腺超音波検査で甲状腺腫瘤が認められ，心電図検査では右脚ブロックが認められた。頭部のコンピュータ断層撮影検査では，右脳に凸状硬膜下ヒグローマが認められた（mass effect なし）。治療薬として，アジスロマイシン，セフトリアキソン，メチルプレドニゾロン及び Bactrim が投与された。併用薬は，メトトレキサート及び prednisone であった。投与 82 日目，被験者は退院した。投与 95 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 23 日目），本事象は消失したと判断された。本事象のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 72 日目）。

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，他の病因として，併用していた免疫抑制薬による免疫防御能低下及び高齢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
腰部脊柱管狭窄症	X			

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

Medical History*	Onset Date
EYE DISEASE/DISORDER: BILATERAL CATARACTS	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: HYPERLIPIDEMIA	20[redacted]
OBESITY: MILD	[redacted]20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: OSTEOARTHRITIS	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CALCIFIED GRANULOMA	[redacted]20[redacted]
LUMBOSACRAL RADICULITIS	20[redacted]
MENOPAUSAL SYNDROME	19[redacted]
POST MENOPAUSAL	19[redacted]
SEASONAL ALLERGIES	[redacted]20[redacted]
THORACIC RADICULITIS	20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: CATARACT REMOVAL LEFT EYE	20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: CATARACT REMOVAL RIGHT EYE	20[redacted]
GENITOURINARY: DILATATION AND CURETTAGE	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (ONGOING, P48Y 0.5 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 86	86
ABT-494 30 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 87	[redacted]20[redacted] / 170	84
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 171		

Other Medications - Medications 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
CALCIUM	600 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
ESOMEPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
EZETIMIBE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FENOFIBRATE	145 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FLUOXETINE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
GABAPENTIN	1200 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
MULTIVITAMIN	1 OTHER	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
NAPROXEN	375 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FLUTICASONE	50 OTHER	OTHER	-269	ONGOING
VICODIN	7.5/325 MG	QID	3	ONGOING
FOLIC ACID	2 MG	QD	116	ONGOING
CORTICOSTEROID NOS	UNKNOWN OTHER	OTHER	458	458

EVENT #1 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	SEVERE SPINAL STENOSIS LUMBAR 3-4 LUMBAR 4-5
Preferred term	腰部脊柱管狭窄症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 463
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	527
Duration of AE	65 DAYS
Severity	SEVERE

Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	PRE EXISTING CONDITION DJD THE SUJBJECT UNDERWENT ELECTIVE LAMINECTOMY TO PREVENT PERMANENT DAMAGE
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。BMI は 29.6（軽度肥満），喫煙者（0.5 箱／日を 48 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（19[redacted] 年～），変形性関節症，胸郭及び腰仙部神経根炎であり，腰椎仙骨に変性関節疾患（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～，未消失）を発現していた。トシリズマブ（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は腰部脊柱管狭窄症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 463 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は L3～L4 及び L4～L5 に高度の腰部脊柱管狭窄症を発現した。本事象発現時点で，腰痛（脚への放散痛）は 6 ヵ月続いており，ステロイド注射による効果が得られていない腰痛の症状が，下肢脱力及び歩行困難を伴って認められた。投与 527 日目，被験者は入院し，腰椎椎弓切除術を受けた。治療薬は報告されなかった。併用薬は，カルシウム，ナプロキセン，メチルプレドニゾロン，葉酸，メトトレキサート及びガバペンチンであった。投与 521～542 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 527 日目，本事象は消失したと判断され，同日被験者は退院した。

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，年齢，並びに既存の変形性関節症及び腰仙部神経根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	Death	Event of Interest
急性腎障害	X	X		X
吐血		X		
大腸穿孔	X	X		X
敗血症	X	X		X
心室性頻脈	X			

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

Medical History*	Onset Date
EYE DISEASE/DISORDER: BILATERAL CATARACTS	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: OCCASIONAL HEARTBURN	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: BILATERAL BUNIONS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CERVICAL DYSPLASIA	19[redacted]
POST MENOPAUSAL	
SEASONAL ALLERGIES	20[redacted]
GASTROINTESTINAL: APPENDECTOMY	20[redacted]
GENITOURINARY: BENIGN BILATERAL LUMPECTOMY	19[redacted]
GENITOURINARY: LEEP PROCEDURE	19[redacted]
NEUROLOGIC AND PSYCHIATRIC SYSTEM: RIGHT CARPAL TUNNEL REPAIR	[redacted]20[redacted]

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

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 112	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
CALCIUM	600 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LYSINE	1000 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MULTIVITAMIN	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	12.5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	113
CELECOXIB	200 MG	QD	-263	ONGOING
LEVOFLOXACIN	500 MG	OTHER	113	113
METRONIDAZOLE	500 MG	TID	113	114
CIPROFLOXACIN	400 MG	QD	113	116
ADENOSINE	3 MG	OTHER	114	114
ADENOSINE	6 MG	OTHER	114	114
VANCOMYCIN	1000 MG	QD	114	114
PIPERACILLIN	2.25 G	QID	114	116

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

Event Description	HEMATEMESIS
Preferred term	吐血
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 112
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	113 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Duration of AE	2 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	

Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	NONE

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

Event Description	ACUTE RENAL FAILURE
Preferred term	急性腎障害
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 113 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	120 (8 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Duration of AE	8 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

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

Event Description	PERFORATED SIGMOID COLON
Preferred term	大腸穿孔
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 113 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	113 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Duration of AE	1 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 #4: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	SEPSIS
Preferred term	敗血症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 113 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	149 (37 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Duration of AE	37 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	PERFORATION OF THE SIGMOID COLON
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION, LIFE THREATENING

EVENT #5: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	VENTRICULAR TACHYCARDIA
Preferred term	心室性頻脈
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 114 (2 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	114 (2 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Duration of AE	1 DAYS
Severity	LIFE THREATENING
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	SEPSIS
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。憩室炎の病歴はなかった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は大腸穿孔，急性腎障害，吐血，心室性頻脈及び敗血症を発現した。

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

投与 112 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は軽度の吐血を発現した。投与 113 日目，被験者は S 状結腸穿孔，急性腎不全及び敗血症を発現した。同日，被験者は入院した。主な徴候及び症状は，指示に対する反応遅滞，蒼白，コーヒー残渣様吐物（2 日間），便秘，下痢及び悪心であった。急性腎不全の症状は，錯乱状態，脱力及び疲労であった。治療として，結腸瘻造設を伴う S 状結腸切除術及び透析を行った。治療薬として，レボフロキサシン，メトロニダゾール，シプロフロキサシン，バンコマイシン及びピペラシリンが投与された。吐血，急性腎障害，大腸穿孔及び敗血症のため，メトトレキサートの投与は中止された。投与 114 日目，被験者は心室性頻脈を発現した。狭心症の病歴はなく，心室性頻脈の発現前 24 時間に狭心症に相当する症状は認められなかった。心電図検査が行われた（検査結果を要求したが提供されなかった）。治療薬として，アミオダロン及びアデノシンが投与された。S 状結腸穿孔，急性腎障害及び吐血のため，治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 112 日目）。投与 113 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 1 日目），吐血及び大腸穿孔は消失したと判断された。投与 114 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 2 日目），心室性頻脈は消失したと判断された。投与 120 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 8 日目），急性腎障害は消失したと判断された。投与 147 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 37 日目），敗血症は消失したと判断され，2 日後に被験者は退院した。詳細情報を要求したが，提供されなかった。

治験責任医師は，吐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，大腸穿孔は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

治験責任医師は，急性腎障害は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，急性腎障害は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，S 状結腸穿孔に伴う腸出血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，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，S 状結腸穿孔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，心室性頻脈は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，S 状結腸穿孔に伴う腸出血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
胸痛	X			
潜伏結核				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]
EMPHYSEMA/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: COPD	[redacted]20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: ACID REFLUX	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ACL TEAR LEFT KNEE	20[redacted]
BIPOLAR	[redacted]20[redacted]
CYSTECTOMY RIGHT OVARY (NON-CANCEROUS)	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA	[redacted]20[redacted]
IRRITABLE BOWEL SYNDROME (CONSTIPATION)	[redacted]20[redacted]
POST-MENOPAUSAL	20[redacted]
REMOVAL OF RIGHT OVARY (NON-CANCEROUS)	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (ONGOING, P36Y 0.5 PACK)	
CIGARS (ONGOING)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted] / 1	[redacted] / 92	92
ABT-494 15 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted] / 93	[redacted] / 168	76
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted] / 169	[redacted] / 528	360

Other Medications - Medications 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	QD	Y: 20[redacted]	486
ERGOCALCIFEROL	1000 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	12.5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	2.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DULOXETINE	60 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
QUETIAPINE	400 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BUDESONIDE W/FORMOTEROL FUMARATE	2 PUFFS OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SALBUTAMOL	90 OTHER	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
ROSUVASTATIN	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LINACLOTIDE	145 MG	PRN	-49	ONGOING
AZITHROMYCIN	250 MG	OTHER	74	78
PREDNISONE	40 MG	QD	77	79
PREDNISONE	30 MG	QD	80	82
PREDNISONE	20 MG	QD	83	85
GLYCERYL TRINITRATE	0.4 MG	PRN	85	85
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	QD	88	ONGOING

EVENT #1 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	CHEST PAIN
Preferred term	胸痛
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 85

Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	88
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	GERD
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2 : EVENT OF INTEREST *

Event Description	TUBERCULOSIS, LATENT
Preferred term	潜伏結核
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 340
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

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。BMI は 32.8（肥満と判断された），タバコ喫煙者（0.5 箱／日を 36 年間）及び葉巻喫煙者，少量飲酒者（2 杯未満／日）であった。関連する病歴は，胃食道逆流性疾患，高脂血症及び肺気腫／慢性閉塞性肺疾患であった。心障害の家族歴（父は心臓発作，母は心疾患）があった。ゴリムマブ（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は胸痛及び潜伏結核を発現した。

Clinical Course of Event 1:

被験者は先行して気管支炎（3 日間，消失）を発現した。投与 85 日目，被験者は胸痛を発現し，同日入院した。胸痛の症状のため，救急車で救急治療室に搬送された。被験者は，ベッドで寝ようとしていたときに胸痛が始まり，首から胸骨後下部へ移行したと説明した。治療薬として，救急治療室でニトログリセリンの舌下投与（1 回）及び acetylsalicylic acid の投与がされた。関連する併用薬は，オメプラゾールであった。入院時及び翌日の心トロポニンは 0.04 mcg であった（基準範囲は提供されなかった）。被験者は心臓医の診察も受けた。心カテーテル検査で，冠動脈に問題は認められなかった。被験者は禁煙を勧められ，血圧のモニタリングを継続するよう指導された。本事象のため治験薬の投与は中断された（中断前の最終投与日は投与 85 日目）。投与 88 日目，治験薬の投与が再開され，本事象の再発は認められなかった。投与 88 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，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，被験者が胸痛を引き起こす複数の素因（慢性閉塞性肺疾患，胃食道逆流性疾患及び心電図調律異常）を有していたこととより関連がある可能性を挙げた。

Clinical Course of Event 2:

投与 340 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が陽性（スクリーニング時は陰性）であり，潜伏結核と診断された。胸部 X 線検査の結果は正常であり，潜伏結核と確認された。被験者には，結核菌への最近の曝露歴，ハイリスクな国への渡航歴，及びハイリスクな職場環境はなく，結核の症状は認められなかった。投与 354 日目，予防としてイソニアジドの投与が開始された。関連する併用薬は，メトトレキサート及び prednisone であった。潜伏結核のため治験薬の投与が中断されることはなかった。最終診察時点で，潜伏結核は未消失と判断された。

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
急性腎障害	X			X
インフルエンザ	X			X
肺炎	X			X
横紋筋融解症	X			

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

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
COLLAPSED ANKLE	20[redacted]
DEGENERATIVE JOINT DISEASE OF THE NECK	20[redacted]
E. COLI INFECTION	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
MRSA INFECTION	20[redacted]
PLEURAL EFFUSION	20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: RHINOPLASTY	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT KNEE REPLACEMENT	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (UNKNOWN)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2)
CIGARETTES (ONGOING, P12Y 1 PACK)	
CIGARS (UNKNOWN)	
PIPES (UNKNOWN)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted] / 1	[redacted] / 86	86
ABT-494 30 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted] / 87	[redacted] / 168	82
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted] / 169		

Other Medications - Medications 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 W/BENAZEPRIL	10/20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
DICLOFENAC	75 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FUROSEMIDE	40 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
INFLUENZA VACCINE	UKN OTHER	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEFLUNOMIDE	10 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
SULFASALAZINE	1500 MG	BID	Y: 19[redacted]	ONGOING
TRAMADOL	50 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVOFLOXACIN	750/150 MG	QID	229	233
VANCOMYCIN	1.5 G	OTHER	229	233
OSELTAMIVIR	30 MG	BID	229	234

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

Event Description	PNEUMONIA
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 228
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	234
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	LOWERED IMMUNE SYSTEM DUE TO COMORBIDITY WITH INFLUENZA
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

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

Event Description	INFLUENZA
Preferred term	インフルエンザ
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 229
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	234
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	LOWERED IMMUNE SYSTEM DUE TO CO=MORBIDITY OF PNEUMONIA
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #3 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	NON-TRAUMATIC RHABDOMYOLYSIS, ACUTE RENAL FAILURE
Preferred term	急性腎障害，横紋筋融解症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 229
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	234
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	INFLUENZA
Discontinued Study Drug 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（1 箱／日を 12 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（19[redacted] 年～），変形性関節症，高血圧及び胸水（20[redacted] 年）であった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（19[redacted] 年～）及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は肺炎，インフルエンザ及び急性腎不全を伴う非外傷性横紋筋融解症を発現した。

Clinical Course of Events 1, 2, and 3:

投与 228 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は重篤な肺炎を発現し，全身筋力低下，息切れ，脱水及びうっ血を訴え，入院した。入院前の数日間，被験者は複数回の転倒も発現していた。肺及び腎臓の診察が行われ，投与 229 日目，インフルエンザ及び急性腎不全を伴う横紋筋融解症と追加診断された。横紋筋融解症は先行した転倒の原因であると判断された。血液培養検査の結果，A 型インフルエンザ及び肺炎陽性であった。胸部コンピュータ断層撮影検査の結果，肺挫傷，急性呼吸窮迫症候群又は炎症／感染を示唆する，広範囲で斑状かつ不明瞭なすりガラス様の浸潤が両肺に認められた。胸部 X 線検査の結果，新規の不明瞭な限局性混濁が左下肺葉外側面に認められた。いずれの検査でも，新たな肺臓炎が示唆された。臨床検査の結果，推算糸球体濾過率（以下「eGFR」）は 18 mL/min/1.73m*2（正常値：> 60 mL/min/1.73m*2），クレアチニンは 3.4 mg/dL（基準範囲：0.8～1.3），血中尿素窒素は 44 mg/dL（基準範囲：7～18），総クレアチンホスホキナーゼは 691 U/L（基準範囲：4.5～110）及びクレアチンキナーゼ MB 分画は 85 ng/mL（基準範囲：0～5）であった。治療薬として，レボフロキサシン，バンコマイシン及びオセルタミビルが投与された。併用薬は，レフルノミド，prednisone 及び sulfasalazine であった。体液貯留のためフロセミド（20[redacted] 年～），及び高脂血症のためロスバスタチン（20[redacted] 年～）が併用薬として追加報告された。いずれの治療薬も横紋筋融解症のリスク増加に関連があることが知られている。被験者は順調に回復したが，衰弱しており，リハビリテーション及び理学療法が指示された。投与 234 日目，被験者は退院し，肺炎，インフルエンザ及び急性腎不全を伴う横紋筋融解症は消失したと判断された。その後の来院日には，eGFR，クレアチニン，血中尿素窒素及び総クレアチンホスホキナーゼはいずれも基準範囲内であった。投与 229 日目，肺炎，インフルエンザ及び急性腎不全を伴う横紋筋融解症のため治験薬の投与は中断された。投与 238 日目，投与は再開され，これらの事象の再発は認められなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は，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，インフルエンザ合併による免疫システムの低下を挙げた。

治験責任医師は，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，インフルエンザは治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

治験責任医師及び治験依頼者は，非外傷性横紋筋融解症及び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，報告されたインフルエンザが横

紋筋融解症及び急性腎不全に関連し，急性腎不全を伴う横紋筋融解症を引き起こした可能性が高いことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
胃食道逆流性疾患		X		
心嚢液貯留	X			

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

Medical History*	Onset Date
ASTHMA: ASTHMA	19[redacted]
CANCER: BASAL CELL CARCINOMA	19[redacted]
EMPHYSEMA/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	19[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHOLESTASIS	19[redacted]
DISC DEGENERATION	19[redacted]
ENDOMETRIAL HYPERPLASIA	19[redacted]
OSTEOPOROSIS	19[redacted]
PENICILLIN ALLERGY	19[redacted]
TONSILITIS	19[redacted]
VITAMIN D DEFICIENCY	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: CHOLECYSTECTOMY	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: HYSTERECTOMY WITHOUT OOPHORECTOMY	[redacted]19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: LEFT FOOT MTP 3-4, IP 1,2,3 SURGERY-RA DEFORMITY	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: TONSILLECTOMY	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,LESS THAN 2)
CIGARETTES (BEFORE, P48Y 1.5 PACK)	

CIGARS (NEVER)

PIPES (NEVER)

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 25	25

Other Medications - Medications 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	20 MG	EVERY WEEK	Y: 19[redacted]	35
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
CALCIUM	600 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	1000 IU	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
HYDROXYCHLOROQUINE	200 MG	BID	Y: 19[redacted]	ONGOING
LISINOPRIL	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	500 MG	PRN	Y: 19[redacted]	ONGOING
TIZANIDINE	2 MG	PRN	Y: 19[redacted]	ONGOING
TOCOPHEROL	400 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
TRAMADOL	50 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
PANTOPRAZOLE	10 MG	BID	20	ONGOING
LEVOFLOXACIN	750 MG	QD	43	58
DILTIAZEM	10 MG	OTHER	44	44
BENZONATATE	100 MG	PRN	44	50
CEFAZOLIN	2 G	TID	44	50
ENOXAPARIN	40 MG	QD	44	50
IPRATROPIUM W/SALBUTAMOL	3 ML	OTHER	44	50
METHYLPREDNISOLONE	80 MG	TID	44	50
MORPHINE	1 MG	PRN	44	50
NALOXONE	.04 MG	PRN	44	50
ONDANSETRON	4 MG	PRN	44	50
OXYCOCET	5/325 MG	PRN	44	50
PETHIDINE	25 MG	PRN	44	50

SOTALOL	40 MG	BID	44	50
METOPROLOL	25 MG	QD	44	ONGOING

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

Event Description	EXACERBATION OF GERD
Preferred term	胃食道逆流性疾患
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 19
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	YES
SAE Criteria	NONE

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	PERICARDIAL EFFUSION
Preferred term	心嚢液貯留
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 44 (19 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	50 (25 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Duration of AE	7 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	HYPERTENSION SMOKING HISTORY
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。元喫煙者（1.5 箱／日を 48 年間，20[redacted] 年に禁煙）であった。関連する病歴は，喘息，肺気腫／慢性閉塞性肺疾患，胃食道逆流性疾患及び高血圧であった。被験者は胃食道逆流性疾患及び心嚢液貯留を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 19 日目，被験者は胃食道逆流性疾患の悪化を発現した。併用薬はオメプラゾールであった。治療薬として，pantoprazole が投与された。投与 25 日目，本事象のため治験薬の投与は中止された。最終診察時点で，本事象は未消失と判断された。

治験責任医師は，胃食道逆流性疾患の悪化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 44 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 19 日目），被験者は息切れ，疲労及び乾性咳嗽を発現し，胸を締め付けるような不安定狭心症（休息時及び労作時）のため救急治療室を受診して心嚢液貯留により入院した。治療薬として，レボフロキサシン，イプラトロピウム，メチルプレドニゾロン，oxycocet，benzonatate，セファゾリン及び prednisone が投与された。併用薬はヒドロキシクロロキンであった。心膜穿刺術は奏功せず，心嚢液排出のため剣状突起下心膜開窓術が行われ，心嚢液貯留は消失した。被験者は，合併症として，うっ血性心不全を伴わない胸水，心房細動及び心拡大も発現した。投与 50 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 25 日目），被験者は退院し，心嚢液貯留は消失したと判断された。被験者には本事象に関連する家族歴があり，冠動脈疾患，高血圧及び急性心筋梗塞を有する兄（又は弟），うっ血性心不全を有する姉（又は妹），並びに脳血管発作を有する母がいた。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，心嚢液貯留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，治験薬の投与中止から約 3 週間後に本事象が発現したことから時間的な関連性は考えにくく，心嚢液貯留の既知のリスク因子である既存の慢性閉塞性肺疾患及び高血圧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
帯状疱疹				X
インフルエンザ	X			X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	Placebo/ABT-494 30 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
CHICKEN POX	19[redacted]
HIOSTORY OF ALOPECIA	20[redacted]
INFLAMMED SEBORRHEIC KERATOSIS	[redacted]20[redacted]
INSOMONIA	20[redacted]
POST MENAPAUSAL	20[redacted]
RANDOM ECCHYMOTIC AREAS	20[redacted]
SELF REPORTED MURMUR	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT TOTAL KNEE REPLACEMENT	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT TOTAL KNEE REPLACEMENT	[redacted]20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: TUBAL LIGATION	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (BEFORE, P20Y 1 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 85	85
ABT-494 30 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 86	[redacted]20[redacted] / 168	83
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 169		

Other Medications - Medications 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
MELATONIN	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	2 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LOSARTAN	25 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
KETOCONAZOLE	1 OTHER	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLINIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	58	ONGOING
METHOTREXATE	7.5 MG	EVERY WEEK	95	ONGOING
DIPHENHYDRAMINE	UNKNOWN MG	OTHER	150	150
IBUPROFEN	UNKNOWN MG	PRN	150	150
METOCLOPRAMIDE	UNKNOWN MG	OTHER	150	150
BACTRIM	1 OTHER	OTHER	164	ONGOING
DOXYCYCLINE	100 MG	BID	268	ONGOING
PREDNISONE	40 MG	QD	293	295
VALACICLOVIR	1 G	TID	303	ONGOING

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

Event Description	INFLUENZA
Preferred term	インフルエンザ
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 150
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	151
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	VIRAL
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2 : EVENT OF INTEREST*

Event Description	SHINGLES UNDER THE LEFT BREAST, TRAVELING AROUND HER BACK, DERMATONE T5
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 303
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	337
Duration of AE	35 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	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，開始時にプラセボ群，投与 86 日目にウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。元喫煙者（1 箱／日を 20 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～）及び水痘（19[redacted] 年）であり，帯状疱疹の病歴及び帯状疱疹ワクチンの接種歴はなかった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者はインフルエンザ及び帯状疱疹を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 150 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は，頭痛，発熱（38.4° C），一過性の口腔咽頭痛，咳嗽，浮動性めまい，霧視及び疲労のため救急救命室を受診し，検査のため 1 泊入院した。被験者は先行して複数の尿路感染を発現していた。インフルエンザの確定診断はされず，髄膜炎の徴候は認められなかった。スクリーニング後（日付不明）に被験者はインフルエンザワク

チンを接種していた。ウイルス症候群の疑いと診断された。頭部のコンピュータ断層撮影検査で異常は認められず，胸部 X 線画像はクリアで，肺は良好に拡張し，浸出液はなく，軽度の骨減少症が認められた。被験者は腰椎穿刺を拒否した。治療薬として，ジフェンヒドラミン，メトクロプラミド及びイブプロフェンが投与された。併用薬は，メトトレキサート（以下「MTX」）及び prednisone であった。投与 148 日目，インフルエンザのため治験薬の投与は中断された。投与 153 日目，投与は再開され，本事象の再発は認められなかった。投与 151 日目，被験者は退院し，インフルエンザ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，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，被験者（6[redacted] 歳）の接触感染によるウイルス症候群を挙げた。20[redacted] 年にインフルエンザワクチンの接種記録があり，インフルエンザの可能性は低い。

Clinical Course of Event 2:

投与 303 日目，被験者は左胸下から背部にわたる左側 T5 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。帯状疱疹の発現前後の関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬としてバラシクロビルが投与された。併用薬は，MTX 及び prednisone であった。投与 303 日目，帯状疱疹のため治験薬の投与が中断され，投与 309 日目に再開された。投与 337 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 (Baseline)	2.14	4.68
Day 253	1.58	2.42
Day 337	1.45	1.91

Subject [redacted] ([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/ABT-494 15 MG QD	8[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
CHOLECYSTITIS	19[redacted]
DIABETES MELLITUS	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	19[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: HYPERLIPIDEMIA	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
GASTRO PARESIS	20[redacted]
HERPES SIMPLEX	20[redacted]
HYPO MAGNESIA	20[redacted]
INSOMNIA/SLEEPLESSNESS	20[redacted]
INTERSTITIAL LUNG DISEASE	20[redacted]
POLYARTHRITIS OF HANDS , WRISTS, LEFT SHOULDER, KNEES AND FEET	20[redacted]
POSTMENOPAUSAL	19[redacted]
RESTLESS LEGS	20[redacted]
SEASONAL ALLERGIES	19[redacted]
SICCA SYNDROME	20[redacted]
TONSILLECTOMY	19[redacted]
TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK	[redacted]20[redacted]
CARDIOVASCULAR: ABDOMINAL STENTS	[redacted]20[redacted]
CARDIOVASCULAR: ABDOMINAL STENTS	[redacted]20[redacted]
CARDIOVASCULAR: ABDOMINAL STENTS	[redacted]20[redacted]
CARDIOVASCULAR: AORTIC VALVE REPLACEMENT	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: KNEE SURGERY FOR CHIPPED BONES	19[redacted]

MUSCULOSKELETAL: LEFT ROTATOR CUFF SURGERY	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT HIP 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	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 85	85
ABT-494 15 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 86	[redacted]20[redacted] / 169	84
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 170		

Other Medications - Medications 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	BID	Y: 20[redacted]	578
METOPROLOL	25 MG	QD	Y: 20[redacted]	578
CELECOXIB	100 MG	BID	Y: 20[redacted]	583
ATORVASTATIN	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
CALCIUM	1500 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CLOPIDOGREL	75 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	5000 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CYANOCOBALAMIN	200 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MAGNESIUM	800 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MELATONIN	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MONTELUKAST	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PANTOPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	1000 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
PYRIDOXINE	60 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SUCRALFATE	10 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING

TEMAZEPAM	30 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
URSODEOXYCHOLIC ACID	300 MG	BID	Y: 19[redacted]	ONGOING
VICODIN	5-325 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ACICLOVIR	5% MG	QID	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEFLUNOMIDE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
GABAPENTIN	600 MG	BID	58	ONGOING
PILOCARPINE	5 MG	BID	86	ONGOING
CLONIDINE	0.1 MG	TID	115	ONGOING
PREDNISONE	3 MG	QD	285	ONGOING

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

Event Description	NON-ST ELEVATION MYOCARDIAL INFRACTION
Preferred term	急性心筋梗塞
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 575
Age at AE Onset	8[redacted]
AE Stopped Rx Day	578
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	HYPERTENSION WAS NOT WELL CONTROLLED NOW PATIENT IS ON NEW MEDICATION FOR BLOOD PRESSURE
Discontinued Study Drug 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，開始時にプラセボ群，投与 86 日目にウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。BMI は 40.2（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～），高脂血症，糖尿病，間質性肺疾患，胃食道逆流性疾患，高血圧，低マグネシウム血症，大動脈弁置換術（20[redacted] 年），一過性脳虚血発作及び腹部ステント術（20[redacted] 年，20[redacted] 年及び 20[redacted] 年）であった。冠動脈疾患の家族歴（母系）があり，兄弟姉妹は 4 枝冠動脈バイパス術及び 8 回のステント術を受けていた。生物学的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～）及び既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は急性心筋梗塞を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 575 日目，被験者は心窩部痛，悪心，嘔吐及び本態性高血圧症（血圧：210/93 mmHg）が 2 日間続いた後に非 ST 上昇型心筋梗塞を発現し，翌日入院した。被験者は，これらの症状が 20[redacted] 年に発現した腸間膜虚血疑いに伴う症状とよく似ていると説明した。トロポニン量は増加していた。関連する臨床検査値を下表に示す。心電図検査の結果，洞性頻脈（100 拍/分），左脚前枝ブロックを伴う右脚ブロックが認められ，QRS は 242 msec であった。なお，投与 300 日目の心電図検査でも左脚前枝ブロックを伴う右脚ブロックが認められ，QRS は 150 msec であった。腹部及び骨盤部コンピュータ断層撮影検査（造影剤あり）の結果は問題なかった。両下肢静脈の超音波検査では，いずれの下肢の深部静脈にも深部静脈血栓症の徴候は認められなかった。被験者が咳及び息切れを訴えたため胸部 X 線検査が実施されたが，前回の検査から新たな所見は認められなかった。治療薬として，オンダンセトロン，フェンタニル，ニトログリセリン，リシノプリル，メトプロロール及びヒドロクロロチアジドが投与された。併用薬は，クロニジン，メトプロロール，ロサルタン，クロピドグレル，prednisone 及びレフルノミドであった。被験者は退院し，2 L／日（24 時間）の在宅酸素療法を継続した。投与 573 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 578 日目に投与は再開され，本事象の再発は認められなかった。投与 578 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，急性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，高齢，既存の糖尿病，高血圧，高脂血症及び大動脈弁置換を含むリスク因子を挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Troponin Reference Range: 0 - 0.30 ng/mL
575	2.88 (11:15) 1.93 (13:45) 1.65 (16:53) 2.29 (21:27)

Subject [redacted] ([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
結腸癌	X	X		X

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 15 MG QD	5[redacted]	FEMALE	BLACK OR AFRICAN AMERICAN

Medical History*	Onset Date
DIABETES MELLITUS: TYPE II	[redacted]20[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: LISINOPRIL	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: N/A	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: LEFT KNEE	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CERVICAL RADICULOPATHY	20[redacted]
DEGENERATIVE JOINT DISEASE: RIGHT KNEE	[redacted]20[redacted]
DENTAL CARRIES	20[redacted]
DRY EYES	[redacted]20[redacted]
LEUKOPENIA	20[redacted]
LUMBOSACRAL SPONDYLOSIS	20[redacted]
RIGHT LEG PAIN (INTERMITTENT)	20[redacted]
SEASONAL ALLERGIES	[redacted]20[redacted]
VITAMIN D DEFICIENCY	20[redacted]
GENITOURINARY: HYSTERECTOMY	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: CERVICAL DISCECTOMY	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT KNEE ARTHROPLASTY	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT LUMBAR 4/5 HEMILAMINECTOMY AND MICRODISECTOMY	[redacted]20[redacted]

MUSCULOSKELETAL: RIGHT KNEE ARTHROPLASTY [redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 90	90
ABT-494 15 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 91	[redacted]20[redacted] / 167	77
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 168	[redacted]20[redacted] / 670	503

Other Medications - Medications 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]	169
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
AMLODIPINE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
HYDROCHLOROTHIAZIDE	25 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
HYDROXYCHLOROQUINE	200 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
IBUPROFEN	600 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEKOVIT CA	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METFORMIN	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
MULTIVITAMIN	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
POTASSIUM	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ROSUVASTATIN	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PROPYLENE GLYCOL	1 OTHER	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEFLUNOMIDE	20 MG	QD	-292	ONGOING
COLECALCIFEROL	1 OTHER	EVERY WEEK	-274	ONGOING
TRAMADOL	50 MG	BID	-190	ONGOING
DICLOFENAC	2 G	BID	17	ONGOING

VALSARTAN	80 MG	QD	196	ONGOING
CETIRIZINE	10 MG	QD	199	ONGOING
DIPHENHYDRAMINE	25 MG	PRN	258	ONGOING

EVENT #1 : EVENT OF INTEREST*

Event Description	ELEVATED 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] / 29
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	58
Duration of AE	30 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

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

Event Description	COLON CANCER
Preferred term	結腸癌
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 649
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の黒人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。BMI は 39.3（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～），糖尿病，一過性脳虚血発作，高血圧及び高脂血症であった。膀胱癌の家族歴（母系）があった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があった。被験者は血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び転移を伴う結腸癌を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 29 日目，被験者は血中クレアチンホスホキナーゼ増加を発現し，血中カリウム減少（3.1 mEq/L［基準範囲：3.4～5.4］）を併発した。臨床検査値（クレアチンホスホキナーゼ）を下表に示す。被験者に症状はなく，治験責任医師は，本事象が運動，他の激しい身体活動，外傷，火傷，急性疾患，アルコール摂取量増加，不正薬物使用又は長期固定に関連する可能性はないと判断した。併用薬は，acetylsalicylic acid，アムロジピン，ヒドロキシクロロキン，イブプロフェン，lekovit，メトホルミン，ロスバスタチン，レフルノミド／コレカルシフェロール，トラマドール及びジクロフェナクであった。本事象のため投与された治療薬の記録はなかった。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 58 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「関連あり」と判断した。

Clinical Course of Event 2:

投与 649 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は右側の腹痛を発現し，その後，転移を伴う結腸癌と診断された。結腸内視鏡検査の結果，大型のポリープが確認され，切除された。生検の結果，悪性であることが確認された。肝臓のコンピュータ断層撮影検査の結果，肝病変が確認され，生検を受けた。肝生検の結果，肝臓への転移を伴う結腸癌が確認された。本事象のため投与された治療薬の報告はなかった。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 670 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，結腸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，人種及び肥満を挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Creatine Phosphokinase Reference Range: 26 - 192 U/L
Day 1 (Baseline)	261
Day 15	536
Day 29	1128
Day 34	1822
Day 58	196
Day 91	421
Day 112	518
Day 140	508
Day 168	275

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
脂肪肝				X
インフルエンザ	X			X
肺炎	X			X

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

Medical History*	Onset Date
ASTHMA	20[redacted]
DEPRESSION: DEPRESSION	20[redacted]
EMPHYSEMA/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: BILATERAL CATARACTS	[redacted]20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: HIGH CHOLESTEROL	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS	20[redacted]
PEPTIC ULCER DISEASE: STOMACH ULCER	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ANXIETY	19[redacted]
CHRONIC HOARSENESS	[redacted]20[redacted]
COLITIS	20[redacted]
LOW B12	20[redacted]
PULMONARY FIBROSIS	20[redacted]
RECURRENT ORAL THRUST	20[redacted]
SEASONAL ALLERGIES	19[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: LASIK SURGERY	20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: LEFT EYE CATARACTS REMOVED	[redacted]20[redacted]
GASTROINTESTINAL: CHOLECYSTECTOMY	20[redacted]
GENITOURINARY: HYSTERECTOMY	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: CARPAL TUNNEL RELEASE	20[redacted]

WHOLE BODY: SKIN ABSCESS REMOVAL 20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P36Y 1 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 168	84
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 169	[redacted]20[redacted] / 632	464

Other Medications - Medications 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
CITALOPRAM	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CYANOCOBALAMIN	600 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FLUCONAZOLE	100 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	2 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LANSOPRAZOLE	30 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LORATADINE	10 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	25 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
MULTIVITAMIN	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PRAVASTATIN	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SALBUTAMOL	2 OTHER	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
SERETIDE	2 OTHER	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
VICODIN	5/325 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
CEFALEXIN	500 MG	TID	79	88
GABAPENTIN	300 MG	OTHER	106	112
GABAPENTIN	600 MG	OTHER	113	172

MINOCYCLINE	100 MG	BID	147	176

EVENT #1 : EVENT OF INTEREST*

Event Description	FATTY LIVER
Preferred term	脂肪肝
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 110
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

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

Event Description	INFLUENZA, TYPE A
Preferred term	インフルエンザ
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 200
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	217
Duration of AE	18 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 OF INTEREST*

Event Description	PNEUMONIA
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 200

Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	217
Duration of AE	18 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。喫煙者（1 箱／日を 36 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～），喘息，肺気腫／慢性閉塞性肺疾患，コレステロール高値及び肺線維症であった。アダリムマブ（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は脂肪肝，インフルエンザ及び肺炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 110 日目，被験者は脂肪肝を発現した。診断法又は治療的介入は報告されなかった。関連する併用薬は，メトトレキサート（以下「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。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	Albumin (reference range 3.3 - 4.9 g/dl)	Alkaline phosphatase (reference range 35 - 123 U/L	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)
1	4.7	78	34	27	0.5
85	5.1	70	53	39	0.7
113	5.2	66	60	39	1.0
143	4.8	78	48	35	0.3
169	4.4	74	27	26	0.5
253	5.0	64	42	29	0.8
337	4.9	62	44	39	0.7
428	4.6	67	36	34	0.7
506	5.0	72	43	36	0.9
590	5.0	67	41	32	0.6
633	4.9	69	31	21	0.6

Clinical Course of Events 2 and 3:

投与 203 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は発熱の持続，悪寒，咳の悪化，低音性連続性ラ音及び呼気性喘鳴に加え，咽喉痛が 3 日間持続したため，救急治療室を受診し，入院した。その後，被験者はインフルエンザ及び肺炎と診断された。インフルエンザ及び肺炎発現前後の関連する臨床検査値を下表に示す。インフルエンザ迅速検査の結果，A 型インフルエンザ陽性であり，胸部 X 線検査の結果，右肺下葉に肺炎を示唆する浸潤が認められた。血液培養検査（嫌気性菌）及び喀痰培養検査（レンサ球菌 A 群）の結果は陰性であった。関連する併用薬は MTX であった。治療薬として，オセルタミビル，アセトアミノフェン，セフトリアキソン，アジスロマイシン，メチルプレドニゾロン及びアモキシシリンが投与された。投与 203 日目，インフルエンザ及び肺炎のため治験薬の投与は中断された。投与 214 日目，投与は再開され，インフルエンザ及び肺炎の再発は認められなかった。投与 206 日目，被験者は退院した。投与 217 日目，インフルエンザ及び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，インフルエンザ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，肺炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，肺炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，既存の慢性閉塞性肺疾患，喘息及び肺線維症に併発した A 型インフルエンザ感染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 × 10^3/uL	Absolute Neutrophil Count Reference range 1.96 - 7.23 × 10^3/uL
1	3.73	5.07
169	3.15	5.69
253	2.92	5.52

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

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

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

Medical History*	Onset Date
DIABETES MELLITUS	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: STABLE	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ANXIETY	20[redacted]
APPENDICITIS	[redacted]20[redacted]
HERNIATED DISC	19[redacted]
LACTOSE INTOLERANCE	20[redacted]
LEFT KNEE EFFUSION	[redacted]20[redacted]
LOW TESTOSTERONE	20[redacted]
RECURRENT TONSILLITIS	19[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: TONSILLECTOMY AND ADENOIDECTOMY	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: BACK (LUMBAR) SURGERY	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT KNEE REPAIR	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: APPENDECTOMY	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE,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 30 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 86	86
ABT-494 30 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 87	[redacted]20[redacted] / 168	82
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 169	/	

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ANASTROZOLE	1 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
FENOFIBRATE	130 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
HERBAL ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC REM	4800 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MULTIVITAMIN	1 TAB MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
POTASSIUM	595 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
QUERCETIN	500 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SERTRALINE	75 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
TESTOSTERONE	200 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
SIMVASTATIN	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	113
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	110
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METFORMIN	1000 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
VIMOVO	20/500 MG	BID	-51	114
GABAPENTIN	300 MG	BID	109	421
GABAPENTIN	600 MG	OTHER	109	421

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	CERVICAL MYELOPATHY
Preferred term	頚髄症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 109
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	421 (253 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Duration of AE	313 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	TRAUMA
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人男性であり，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），椎間板ヘルニア，腰椎手術及び糖尿病であった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年，20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は頚髄症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 109 日目，被験者は脱力及び平衡障害を発現し，5 日後に入院した。被験者は本事象発現の約 1 ヵ月前に転倒し，脳の磁気共鳴画像検査で第 3～4 頚椎の頚部脊柱管狭窄症が疑われた。投与 115 日目，骨髄のコンピュータ断層撮影検査で，第 8～9 胸椎に慢性的な椎間板圧潰及び終板変性が認められ，第 8～9 胸椎の包膜嚢に腹側の圧痕により中等度に平坦化した脊髄影が認められた。頚椎前方除圧術並びに第 3～4 頚椎及び第 4～5 頚椎の固定術が，左股関節の骨髄穿刺による腸骨移植片採取とともに行われた。本事象のためメトトレキサートの投与が中断され，治療薬として，ガバペンチンが投与された。投与 112 日目，本事象のため治験薬の投与は中断され，投与 123 日目に再開された。投与 120 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日），被験者は退院した。投与 421 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 253 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，頚髄症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，既存の変性変化がありながら以前に転倒したこと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	Death	Event of Interest
胆嚢炎	X			
膵炎	X			

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

Medical History*	Onset Date
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
POST MENOPAUSAL	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: TOTAL LEFT KNEE REPLACEMENT	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: TOTAL RIGHT KNEE REPLACEMENT	[redacted]20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: TUBAL LIGATION	19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 15 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 142	58

Other Medications - Medications 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	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
VICODIN	7.5/325 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
MEROPENEM	UNKNOWN OTHER	OTHER	122	123

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	CHOLECYSTISIS
Preferred term	胆嚢炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 121
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	126
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	ABDOMINAL PAIN
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	PANCREATITIS
Preferred term	膵炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 146 (4 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	157 (15 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
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	GALLSTONE
Discontinued Study Drug 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，開始時にプラセボ群，投与 12 週時にウパダシチニブ 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。病歴は，関節リウマチ（19[redacted] 年～）であった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は胆嚢炎及び膵炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 121 日目，被験者は背部に放散する上腹部痛を発現し，翌日入院した。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼは 237 U/L（基準範囲：8～42 U/L），アラニンアミノトランスフェラーゼは 250 U/L（基準範囲：13～69 U/L）及びアルカリホスファターゼは 168 U/L（基準範囲：38～126 U/L）であった。腹部超音波検査で急性胆嚢炎，胆石症及び胆嚢周囲浮腫が認められた。腹腔鏡下胆嚢摘出術が行われた。治療薬として，メロペネムが投与された。併用薬は，prednisone，hydrocodone APAP 及びメトトレキサート（以下「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 126 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，胆嚢炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，胆嚢炎の素因となる年齢及び性別の両方を挙げた。

Clinical Course of Event 2:

投与 146 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 4 日目），被験者は微熱並びに悪心及び嘔吐を伴う上腹部痛（1 日間）を発現した。翌日，被験者は入院した。腹部は柔らかく，上腹部に圧痛があり，腸音が認められた。白血球数は 22.5 × 10^3 /uL（基準範囲：3.85～11 × 10^3 /uL）であった。ビリルビン増加が報告された（測定値は報告されなかった）。腹部のコンピュータ断層撮影検査（造影剤あり）で，中等度の胆道拡張を伴う膵炎に合致する所見が認められた。磁気共鳴胆道膵管画像検査（造影剤なし）で急性膵炎が認められ，軽度の拡張が持続するのみで胆管及び膵管の拡張に顕著な改善がみられた。胆管系に結石は認められなかった。おそらく被験者は急性胆道膵炎を発現したが，結石は既に通過したと推定された。したがって外科的介入は不要であった。治療薬として，メロペネムが投与された。併用薬は，prednisone，hydrocodone APAP 及び MTX であった。治験薬の投与は本事象発現前に中止された（最終投与日は投与 142 日目）。白血球数は，徐々にベースライン値へ復し始めたとの報告があった。退院までに被験者の気分は回復し，投与 157 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 15 日目），被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，膵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，直近に発現した重篤な有害事象の胆嚢炎を挙げ，胆嚢炎及び膵炎のよくある原因である胆石症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	Death	Event of Interest
深部静脈血栓症	X			
肺塞栓症	X			

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

Medical History*	Onset Date
CONGESTIVE HEART FAILURE	[redacted]20[redacted]
HEARING DISORDER: SENSOINEURAL HEARING LOSS OF BOTH EARS	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION: ESSENTIAL	[redacted]20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	[redacted]20[redacted]
OBESITY	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: MERALGIA PARESTHETICA	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BAKERS CYST, LEFT LEG	[redacted]20[redacted]
CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY	[redacted]20[redacted]
DERMATITIS	[redacted]20[redacted]
DIVERTICULOSIS	[redacted]20[redacted]
DYSPNEA	[redacted]20[redacted]
EDEMA, LOWER EXTREMITY	[redacted]20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA	[redacted]20[redacted]
ONYCHOMYCOSIS OF TOENAIL	[redacted]20[redacted]
POST-MENOPAUSAL	20[redacted]
PULMONARY HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
SCREENING COLONOSCOPY	[redacted]20[redacted]
SPINAL STENOSIS	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: MATRIXECTOMY	[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] / 87	87
ABT-494 15 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 88	[redacted]20[redacted] / 168	81
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 169	/	

Other Medications - Medications 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
LEVOTHYROXINE	100 UG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
VICODIN	7.25-325 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
ATORVASTATIN	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LISINOPRIL	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METOPROLOL	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CLONIDINE	0.2 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	25 MG	EVERY WEEK	-294	154
PREDNISONE	5 MG	BID	-128	151
FUROSEMIDE	20 MG	TID	50	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	80 MG	OTHER	126	126
DEXAMETHASONE	2 MG	BID	126	135
AMOXICILLIN	500 MG	BID	143	149
HEPARIN	10,000 IU	OTHER	149	149
IOPAMIDOL	60 ML	OTHER	149	149
METHYLPREDNISOLONE	125 MG	OTHER	149	149

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	BILATERAL PULMONARY EMBOLISM
Preferred term	肺塞栓症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 149
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	152
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	CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY
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	ACUTE DEEP VEIN THROMBOSIS, LEFT PERONEAL
Preferred term	深部静脈血栓症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 151
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	152
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	CHRONIC VENOUS INSUFFICIENVY
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，開始時にプラセボ群，投与 12 週時にウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。BMI は 46.1（肥満と判断された），非喫煙者であった。関連する病歴は，うっ血性心不全，肺高血圧症，高血圧，慢性静脈機能不全，高脂血症，呼吸

困難，甲状腺機能低下症及び下肢の浮腫であった。深部静脈血栓症，肺塞栓症及び心房細動の病歴はなかった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（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 Events 1 and 2:

先行して憩室症及び気管支炎（いずれも消失），並びに左下肢の静脈瘤（未消失）を発現した。投与 149 日目，被験者は呼吸困難のため救急科を受診し，入院した。コンピュータ断層撮影画像検査で両側肺塞栓症が認められた。投与 151 日目，下肢の血管超音波検査で左腓骨静脈に急性深部静脈血栓症が認められた。トロポニン I は 0.034 ng/mL（基準範囲：0.06～0.49 ng/mL）であり，心電図所見は正常であった。治療薬として，ヘパリン，メチルプレドニゾロン，アピキサバン及び酸素が投与された。併用薬は，メトトレキサート及び prednisone であった。肺塞栓症及び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 152 日目，被験者は退院し，肺塞栓症及び深部静脈血栓症は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，肺塞栓症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，被験者が肺塞栓症の素因となる心原性リスク因子（長年の高血圧）及び非心原性リスク因子（甲状腺機能低下症，高脂血症，高齢，肥満）の両方を有していたことを挙げた。また，被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月に有害事象として左下肢の静脈瘤を発現していた。

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，被験者が深部静脈血栓症の素因となる複数のリスク因子（甲状腺機能低下症，高脂血症，高齢，肥満）を有していたことを挙げた。また，被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月に有害事象として左下肢の静脈瘤を発現しており，直近でも深部静脈血栓症のリスクをより上昇させる感染性事象（20[redacted] 年 [redacted] 月の気道感染及び 20[redacted] 年 [redacted] 月の憩室炎）を発現していた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
遠隔転移を伴う非小細胞肺癌	X	X		X

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

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHICKEN POX	19[redacted]
EXTENSOR NODULE - LEFT ELBOW	20[redacted]
EXTENSOR NODULE - RIGHT ELBOW	20[redacted]
LEFT SECONDARY CARPAL TUNNEL SYNDROME	[redacted]20[redacted]
RIGHT SECONDARY CARPAL TUNNEL SYNDROME	[redacted]20[redacted]
RUPTURE LEFT HAND FLEXOR TENDON	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT TOTAL KNEE ARTHROPLASTY	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT TOTAL HIP ARTHROPLASTY	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (ONGOING, P46Y 0.5 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 86	86
ABT-494 15 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 87	[redacted]20[redacted] / 169	83

ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 170	[redacted]20[redacted] / 520	351

Other Medications - Medications 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
LEFLUNOMIDE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SULFASALAZINE	1000 MG	BID	-347	ONGOING
AZITHROMYCIN	500 MG	QD	470	470
AZITHROMYCIN	250 MG	QD	471	474

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

Event Description	METASTATIC NON-SMALL CELL CARCINOMA
Preferred term	遠隔転移を伴う非小細胞肺癌
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 484
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	SMOKING
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，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。喫煙者（0.5 箱／日を 46 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（20[redacted] 年～）であった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は非小細胞肺癌を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 484 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は転移性非小細胞肺癌を発現した。被験者は先行して咳嗽を伴う上気道感染症（消失）を発現していた。被験者は労作時息切れも訴えて新たにかかりつけ医を受診し，喫煙歴が約 50 年であることから胸部 X 線検査を受けた。胸部 X 線検査の結果，異常が認められたため，コンピュータ断層撮影（以下「CT」）及びポジトロン放出断層撮影画像を用いて追跡調査を行った。胸部 CT 検査の結果，右肺に腫瘤が確認された。ポジトロン放出断層撮影画像から，リンパ節転移を伴う右肺の代謝亢進腫瘤が確認された。右肺の腫瘤の生検の結果，非小細胞癌陽性であった。本報告時点で，進行ステージは判定されておらず，被験者は本試験の同意を撤回した。本事象のため投与された治療薬の報告はなかった。併用薬は，レフルノミド，sulfasalazine 及び prednisone であった。本事象のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 520 日目）。最終診察時点で，本事象は未消失と判断された。詳細情報は得られなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は，非小細胞肺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（0.5 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。

Subject [redacted] ([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	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DEPRESSION: SITUATIONAL	[redacted]20[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: ALLERGY TO DARVOCET	[redacted]20[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: ALLERGY TO DIAZEPAM	[redacted]20[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: ALLERGY TO OXYCODONE	[redacted]20[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: ALLERGY TO PENICILLIN	[redacted]20[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: ALLERGY TO SULPHA	[redacted]20[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: ALLERGY TO VICODIN	[redacted]20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION: ESSENTIAL HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: OSTEOARTHRITIS OF LEFT HIP	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ATROPHIC VAGINITIS	[redacted]20[redacted]
BELLS PALSY	[redacted]20[redacted]
BENIGN INTRADUCTAL HYPERPLASIA, BREAST	19[redacted]
DENTAL DECAY	20[redacted]
HEADACHE	19[redacted]
LUMBAR RADICULOPATHY	[redacted]20[redacted]
MENOPAUSE	[redacted]20[redacted]
MYOFASCIAL PAIN SYNDROME	[redacted]20[redacted]
SIMPLE GOITER	[redacted]20[redacted]
TROCHANTERIC BURSITIS	[redacted]20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: BLEPHAROPTOSIS REPAIR	[redacted]20[redacted]
GASTROINTESTINAL: CHOLECYSTECTOMY	[redacted]20[redacted]

GENITOURINARY: HYSTERECTOMY	[redacted]19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LUMBAR FUSION	[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	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 169	85
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 170		

Other Medications - Medications 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 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
KARVEA HCT	150 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MULTIVITAMIN	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALCIUM CARBONATE	600 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PANTOPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FISH OIL	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MONASCUS PURPUREUS	600 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ESTRADIOL	10 UG	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
EYE HEALTH	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
POTASSIUM	10 MEQ	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METOPROLOL	50 MG	QD	-110	ONGOING
HYDROXYCHLOROQUINE	200 MG	QD	-97	ONGOING
MULTIVITAMINS WITH MINERALS	1 OTHER	QD	41	ONGOING

EVENT #1 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	WORSENING OF OSTEOARTHRITIS, LEFT HIP
Preferred term	変形性関節症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 456
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	516
Duration of AE	61 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	ELECTIVE SURGERY DUE TO PROGRESSIVE ARTHRITIC PROGRESSION.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（19[redacted] 年～），変形性関節症（左臀部）（20[redacted] 年～），閉経，腰椎固定術，腰髄神経根障害及び大腿骨転子部滑液包炎であり，変形性関節症の家族歴（母系）があった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted]～20[redacted] 年）及びステロイド（間欠投与）（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は変形性関節症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 456 日目，被験者は左臀部の変形性関節症の悪化を発現し，投与 516 日目に関節炎進行のため入院した。被験者の臀部痛／変形性関節症の病歴は長く，保守的治療は無効であった。術前 X 線検査の結果，臀部に高度の関節炎が認められた。左股関節の股関節全置換術を受けた。投与 508～540 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 516 日目，本事象は消失したと判断され，被験者は翌日退院した。

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，既存の左臀部変形性関節症に関連している可能性が高いことを挙げた。

Subject [redacted] ([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
肺塞栓症	X	X		X

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

Medical History*	Onset Date
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
KIDNEY DISORDER: HYPERTENSIVE RENAL DISEASE	20[redacted]
OBESITY	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BREAST BIOPSY	19[redacted]
HYPERLIPIDEMIA	20[redacted]
LEFT SHOULDER TENDON CALCIFICATION	[redacted]20[redacted]
MENOPAUSE	20[redacted]
MENORRHAGIA	19[redacted]
OSTEOPENIA	[redacted]20[redacted]
ROTATOR CUFF TENDONITIS	[redacted]20[redacted]
SEASONAL ALLERGIES	20[redacted]
STAGE III CHRONIC KIDNEY DISEASE	20[redacted]
GENITOURINARY: HYSTERECTOMY	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT KNEE REPLACEMENT	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT KNEE REPLACEMENT	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, P30Y 1 PACK)	
CIGARS (NEVER)	

PIPES (NEVER)

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 82	82
ABT-494 15 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 83	[redacted]20[redacted] / 171	89
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 172	[redacted]20[redacted] / 373	202

Other Medications - Medications 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	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CYANOCOBALAMIN	1000 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ZESTORETIC	20/12.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	376
METHOTREXATE	12.5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
PLANTAGO OVATA	3.4 G	QD	-212	ONGOING
PREDNISONE	7 MG	QD	-149	372
CETIRIZINE	10 MG	QD	-98	ONGOING
GLUCOSAMINE & CHONDROITIN	2 OTHER	QD	-72	ONGOING
COLECALCIFEROL	2000 IU	QD	-59	ONGOING
GABAPENTIN	300 MG	QD	333	343
KETOROLAC	10 MG	QID	333	343
VALACICLOVIR	500 MG	TID	333	343
CYCLOBENZAPRINE	10 MG	QD	333	ONGOING
LINCOMYCIN	600 MG	OTHER	370	370
METHYLPREDNISOLONE	80 MG	OTHER	370	370
ACETYLSALICYLIC ACID	324 MG	OTHER	372	372
LEVOSALBUTAMOL	1.25 MG	OTHER	372	372
SODIUM CHLORIDE	1000 ML	OTHER	372	373
ENOXAPARIN	90 MG	BID	372	376
PANTOPRAZOLE	40 MG	QD	372	376

EVENT #1 : EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 331
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	343
Duration of AE	13 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 OF INTEREST*

Event Description	PULMONARY EMBOLI
Preferred term	肺塞栓症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 372
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	376 (3 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
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	FAMILY HISTORY- PATIENT'S MOTHER DIED OF A PE AFTER A FALL.
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
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，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。BMI は 35.2（肥満），元喫煙者（1 箱／日を 30 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，高脂血症，高血圧性腎疾患及び慢性腎臓病（ステージ III）であり，肺塞栓症の家族歴（母系）があった。水痘又は帯状疱疹の病歴，及び帯状疱疹ワクチンの接種歴はなかった。エタネルセプト（20[redacted]～20[redacted] 年）及びステロイド間欠投与（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は帯状疱疹及び肺塞栓症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 331 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は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。本事象の重症度はグレード 1（軽度）と判断された。本事象発現時（直近）の臨床検査値を下表に示す。治療薬として，ketorolac，ガバペンチン及びバラシクロビルが投与された。投与 334 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 338 日目，投与は再開され，本事象の再発は認められなかった。投与 343 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，帯状疱疹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 372 日目，被験者は胸痛，息切れ及び頻脈を伴う肺塞栓症を発現し，入院した。胸部 X 線検査の結果，左肺底に無気肺又はわずかな肺炎の可能性を示唆する線状・索状陰影が確認された。右肺に問題はなく，心臓の大きさは正常範囲内であった。胸部コンピュータ断層血管造影検査の結果，両肺区動脈に広範な中枢型肺塞栓が確認された。更に，第 11 胸椎に圧迫骨折（日付不明）及び左腎に単純性腎嚢胞が認められた。深部静脈血栓症の確認のため，両下肢の静脈超音波検査を行い，問題は認められなかった。心エコー検査では，血栓症及び中程度の求心性左室肥大は認められず，左心室の大きさは正常であった。D ダイマーは 3.53 UG/mL（正常範囲：0.27～0.50 UG/mL［フィブリノゲン換算量］）であった。プロトロンビン時間，部分トロンボプラスチン時間，プロテイン C 及び S（活性値）は正常範囲内であった。第 5 因子 Leiden 変異は陰性であった。治療薬として，エノキサパリン，ワルファリン，リバーロキサバン，methylprednisone，リンコマイシン及び acetylsalicylic acid が投与された。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 373 日目），被験者は試験を中止した。投与 376 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，肺塞栓は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，血栓性イベントを引き起こす複数のリスク因子（ステージ III の腎臓病，肥満，高血圧及び高脂血症）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: 0.80 - 3.00 × 10^3/uL)
1	9.78	1.15
172	3.49	2.66
258	4.54	1.57
337	6.90	1.43
384	8.99	1.12

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
血中クレアチンホスホキナーゼ増加				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	6[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DEPRESSION: DEPRESSIVE SYMPTOMS DURING SEVERAL YEARS BETWEEN HER 30TH AND 40TH.	
EYE DISEASE/DISORDER: SCLERAL BLEEDING AT SEVERAL OCCATIONS, BENIGN	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: SICCA SYNDROME	
EYE DISEASE/DISORDER: STARR OPERATION BILAT.	[redacted]20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: HIATUS HERNIA	[redacted]20[redacted]
PEPTIC ULCER DISEASE: GASTRIT	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
APPENDICITIS	[redacted]19[redacted]
COLON IRRITABEL	19[redacted]
FRACTURE LEFT ANCLE	
HYPERTHYROIDITIS	
MUSCLECRAMPS. SELFMEDICATION	
NASAL OBSTRUCTION SESONAL PROBLEM	20[redacted]
POSTMENOPAUSAL	[redacted]20[redacted]
SUSPEC VASCULITIS LEGS	[redacted]20[redacted]
TONSILITIS	19[redacted]
URINARY INFECTIONS AS A CHILD AND DURING SOME YEARS IN THE 19[redacted]TH	
MUSCULOSKELETAL: JOINT REPLACE SURGERY LEFT SHOULDER [redacted]/[redacted]/20[redacted]	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: JOINT REPLACED SURGERY LEFT HIP [redacted]/[redacted]/20[redacted]	
MUSCULOSKELETAL: JOINT REPLACED SURGERY RIGHT HIP [redacted]/[redacted]/20[redacted]	

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, P4.4Y 0.75 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 86	86
ABT-494 30 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 87	[redacted]20[redacted] / 170	84
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 171		

Other Medications - Medications 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
BCG VACCINE			Y: 19[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SULFASALAZINE	1000 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISOLONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEKOVIT CA	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
MAGNESIUM	250 MG	QD	Y: 20[redacted]	127
PARACETAMOL	665 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
THIAMAZOLE	5 MG	QID	-298	ONGOING
PROPYLENE GLYCOL		PRN	-267	100
LEVOTHYROXINE	50 UG	OTHER	-146	ONGOING
BUDESONIDE	100 UG	PRN	16	127
XYLOMETAZOLINE	1 OTHER	PRN	16	392
ASCORBIC ACID	500 MG	QD	55	ONGOING
HYALURONATE SODIUM W/TREHALOSE		QID	143	276

EVENT #1 : EVENT OF INTEREST*

Event Description	ELEVATED CK INASSOCIATION WITH INFLUENZA
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] / 115
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	143
Duration of AE	29 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	SHOULDER JOINT DETERIORATION"
Preferred term	変形性関節症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 191
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	192
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 SUGERY WAS PLANED SURGERY .ARTHTOPLACYAFTER STUDY ENTRY .ON [redacted] 20[redacted]
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 30 mg 群にランダム化された。元喫煙者（0.75 箱／日を 4.4 年間，20[redacted] 年に禁煙）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び関節置換術（左肩及び両臀部）であった。数種類の生物学的疾患修飾性

抗リウマチ薬（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び変形性関節症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 115 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）はインフルエンザによる血中クレアチンホスホキナーゼ増加を発現した（下表のクレアチンホスホキナーゼ値参照）。被験者は先行して血中クレアチンホスホキナーゼ増加（消失）を発現し，インフルエンザ様症状（未消失）を併発していた。激しい身体活動又は外傷は報告されておらず，被験者は無症状であった。本事象のために治験薬の投与が中断されることはなかった。併用薬は，sulfasalazine 及びプレドニゾロンであった。投与 143 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「関連あり」と判断した。

Clinical Course of Event 2:

投与 191 日目，被験者は変形性関節症を発現し，入院した。右肩関節の関節形成術を受け，合併症はなかった。関連する併用薬は，sulfasalazine 及びプレドニゾロンであった。投与 184 日目，本事象のため治験薬の投与は中断され，投与 213 日目に再開された。治療薬として，オキシコドン及びオキシコドン塩酸塩が投与された。投与 192 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，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，基礎疾患（既存の関節リウマチ）に関連している可能性が高いことを挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Description	Creatine Kinase (ref. range: 26 - 192 U/L)
–21	Screening	131
0	Baseline	151
16	Week 2	322
31	Week 4	171
58	Week 8	274
87	Week 12	264
115	Week 16	4001
143	Week 20	185
171	Week 24	514

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

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

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	3[redacted]	FEMALE	WHITE

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date

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	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 88	88
ABT-494 30 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 89	[redacted]20[redacted] / 165	77
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 166		

Other Medications - Medications 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
LEVONORGESTREL	52 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
TRAMADOL	50 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	2 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	120	ONGOING
SULFASALAZINE	2000 MG	QD	166	ONGOING
MORPHINE	1 MG	PRN	203	206
ONDANSETRON	4 MG	PRN	203	206
PARACETAMOL	1200 MG	PRN	203	206
PIP/TAZO	4.5 OTHER	OTHER	203	206

EVENT #1 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	CHOLECYSTITIS
Preferred term	胆嚢炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 203
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	206
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	GALLSTONES CHOLECYSTECTOMY
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，3[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。BMI は 29.1（過体重），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～）であった。トシリズマブ（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は胆嚢炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 203 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は腹痛，悪心及び嘔吐のため，入院した。超音波検査の結果，急性胆嚢炎及び胆石と診断された。投与 205 日目，被験者は胆嚢切除術を受けた。治療薬として，タゾバクタム／ピペラシリン，オンダンセトロン，モルヒネ，アセトアミノフェン及び塩化ナトリウム（静脈内）が投与された。併用薬は，メトトレキサート，sulfasalazine 及びレボノルゲストレルであった。投与 203 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 209 日目，投与は再開され，本事象の再発は認められなかった。投与 206 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，胆嚢炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，胆嚢炎が一般的な事象であること，及び最も可能性の高い要因は胆石であることを挙げた。胆嚢炎の素因として女性，過体重，閉経前及び経口避妊薬使用が挙げられる。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
肺炎	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
CHOLECYSTITIS: LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY	[redacted]20[redacted]
DEPRESSION: DEPRESSED MOOD	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: L KNEE	[redacted]20[redacted]
OSTEOPOROSIS: STEROID INDUCED	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ABNORMAL EKG - POSSIBLE LEFT ATRIAL ENLARGEMENT, T WAVE ABNORMALITY, CONSIDER ANTERIOLATERAL ISCHEMIA	[redacted]20[redacted]
AVASCULAR NECROSIS OF HIP BONES	[redacted]20[redacted]
COLON POLYPS	20[redacted]
ENLARGED HEART	[redacted]20[redacted]
FIBROSIS OF LUNG	[redacted]20[redacted]
INSOMNIA	[redacted]20[redacted]
LUMBAR SPINAL STENOSIS	[redacted]20[redacted]
POST-MENOPAUSAL	19[redacted]
VARICOSE VEINS	[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	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted] / 1	[redacted] / 81	81
ABT-494 15 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted] / 82	[redacted] / 170	89
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted] / 171		

Other Medications - Medications 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
FLUOXETINE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
VICODIN	10/325 MG	QID	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
HYDROXYCHLOROQUINE	200 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	1 OTHER	QD	-255	ONGOING
MELATONIN	1 OTHER	QD	-195	ONGOING
MAGNESIUM	1 OTHER	QD	-73	ONGOING
IBANDRONIC ACID	150 MG	OTHER	13	ONGOING
BREO ELLIPTA	100/125 UG	BID	108	ONGOING
METHOTREXATE	17.5 MG	EVERY WEEK	193	295
PREDNISONE	7 MG	QD	193	ONGOING
CEFTRIAXONE	1 G	QD	287	289
LEVOFLOXACIN	750 MG	QD	287	290
METHYLPREDNISOLONE	40 MG	QID	287	290

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

Event Description	PNEUMONIA
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 287
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	290
Duration of AE	4 DAYS
Severity	SEVERE

Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, 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，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（19[redacted] 年～），肺線維症及び心肥大であった。数種類の生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は肺炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 287 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は持続性の全身性脱力を伴う肺炎を発現し，広域抗生物質治療のため入院した。胸部 X 線検査の結果，左肺上葉に浸潤影が確認された。治療薬として，レボフロキサシン，セフトリアキソン，combivent 及びメチルプレドニゾロンが投与された。線維症に対する併用薬は，breo ellipta であった。臨床検査値を下表に示す。投与 286 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 288 日目，投与は再開され，本事象の再発は認められなかった。投与 290 日目，被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，肺炎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 (ALC) Reference range: 0.80 - 3.00 × 10^3/uL	Absolute Neutrophil Count (ANC) Reference range: 1.96 - 7.23 × 10^3/uL
1	0.99	7.39
16	1.92	5.29
141	1.23	4.52
254	2.35	3.28
432	1.48	6.36

Subject [redacted] ([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
肺水腫	X			X

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

Medical History*	Onset Date
ANEMIA	20[redacted]
ASTHMA	[redacted]20[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: SULFA ALLERGY	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	[redacted]20[redacted]
HEARING DISORDER: HEARLING LOSS	[redacted]20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	19[redacted]
OSTEOARTHRITIS	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ACTINIC KERATOSIS	[redacted]20[redacted]
ACUTE RIGHT FLANK PAIN	[redacted]20[redacted]
ALLERGIC RHINITIS	[redacted]20[redacted]
ALOPECIA & ORAL ULCERS DUE TO INTOLERABILITY / TOXICITY TO METHOTREXATE	20[redacted]
ANAL FISSURE	20[redacted]
ANGULAR CHEILITIS	[redacted]20[redacted]
ANXIETY DISORDER	20[redacted]
ATROPHIC VAGINITIS	[redacted]20[redacted]
BILATERAL LEG SWELLING	[redacted]20[redacted]
CERVICALGIA	[redacted]20[redacted]
CHEST PAIN	[redacted]20[redacted]
CYSTITIS	[redacted]20[redacted]
DEPRESSION	20[redacted]

DIVERTICULOSIS	[redacted]20[redacted]
FATIGUE	[redacted]20[redacted]
FATTY LIVER	20[redacted]
FOLLICULITIS	[redacted]20[redacted]
FOOT PAIN	[redacted]20[redacted]
HEMATURIA	[redacted]20[redacted]
HEMORRHOIDS	20[redacted]
HIATAL HERNAI	[redacted]20[redacted]
HIP SPRAIN	[redacted]20[redacted]
INSOMNIA	20[redacted]
INTERMITTENT ACUTE SINUSITIS	[redacted]20[redacted]
INTERMITTENT DERMATITIS	20[redacted]
INTERMITTENT DIZZINESS	[redacted]20[redacted]
INTERMITTENT MOUTH COLD SORES	[redacted]20[redacted]
IRON DEFICIENCY	[redacted]20[redacted]
IRRITABLE BOWEL SYNDROME	[redacted]20[redacted]
L EYE CATARACT	[redacted]20[redacted]
LEFT ARM CAMPRESSION NEUROPATHY	20[redacted]
LEFT HAND CARPAL TUNNEL	20[redacted]
LEFT HAND COMPRESSION NEUROPATHY	20[redacted]
LENTIGO	[redacted]20[redacted]
LOWER BACK PAIN	[redacted]20[redacted]
LUMBAR CANAL STENOSIS	[redacted]20[redacted]
LUMBAR RADICULOPATHY	[redacted]20[redacted]
LUMBAR SPONDYLOLISTHESIS	[redacted]20[redacted]
MENOPAUSAL	20[redacted]
METARSALGIA	[redacted]20[redacted]
MIGRAINES	[redacted]20[redacted]
MYALGIA	[redacted]20[redacted]
MYOSITIS	[redacted]20[redacted]
NECK MUSCLE SPASM	[redacted]20[redacted]
NEUROTIC EZCORATION	[redacted]20[redacted]
NOCTURIA	[redacted]20[redacted]
OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA	[redacted]20[redacted]
OVERACTIVE BLADDER	[redacted]20[redacted]
PES EQUINUS	[redacted]20[redacted]
PES PLANUS	[redacted]20[redacted]

PRURIGO NODULARIS	20
PYELONEPHRITIS	20
RECTAL BLEEDING	20
RECURRENT URINARY TRACT INFECTIONS	20
RIGHT HIP BURSITIS	20
RIGHT PIP MUCINOUS CYSTS	20
RIGHT WRIST GANGLION CYST	20
ROSACEA	20
SACROILITIES	20
SHORTNESS OF BREATH	20
SINUS BRADYCARDIA	20
SNORING	20
TAIL BONE INJURY	20
THYROID NODULES	20
URINE INCONTINENCE	20
WRIST SYNOVITIS	20
METABOLIC: CHOLECYSTECTOMY	19
MUSCULOSKELETAL: L4 - L5 INTERBODY FUSION	20
MUSCULOSKELETAL: L5 - S1 RADIO FREQUENCY ABLATION	20
MUSCULOSKELETAL: L5-SP LAMINECTOMY	20
MUSCULOSKELETAL: WRIST SURGERY	20
OTHER BODY SYSTEM: APPENDECTOMY	19
OTHER BODY SYSTEM: TOTAL HYSTERECTOMY	19

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	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 90	90
ABT-494 30 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 91	[redacted]20[redacted] / 175	85
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 176	[redacted]20[redacted] / 557	382

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
CALCIUM WITH VITAMIN D	500/200 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
VICODIN	10/325 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
SERTRALINE	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
TEMAZEPAM	15 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SIMVASTATIN	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
TOPIRAMATE	25 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
ESTRADIOL	0.1 G	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
HYDROQUINONE	4 %	BID	-205	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	-164	ONGOING
CYCLOBENZAPRINE	10 MG	PRN	-122	ONGOING
LOSARTAN	100/25 MG	QD	-20	ONGOING
DICLOFENAC	2 PUMPS	QD	20	ONGOING
METHOTREXATE	12.5 MG	EVERY WEEK	177	ONGOING
PREGABALIN	50 MG	Q AM	240	ONGOING
CLOBETASOL	1 APPLICATION	BID	275	ONGOING
METHOCARBAMOL	500 MG	PRN	413	ONGOING
AUGMENTIN	875/125 MG	BID	503	ONGOING
ENALAPRIL	1.25 MG	Q 4HRS/ PRN	561	561
MORPHINE	2 MG	QD	561	561
PIP/TAZO	3.375 G	ONCE	561	561
POTASSIUM	10 MEQ	QD	561	561
POTASSIUM	20 MEQ	QD	561	561
POTASSIUM	40 MEQ	QD	561	561
SODIUM CHLORIDE	1000 ML	PRN	561	561
SODIUM CHLORIDE	1000 MG	QD	561	561

ENOXAPARIN	40 MG	QD	561	562
GABAPENTIN	100 MG	TID	561	562
POTASSIUM	40 MEQ	QD	561	562
GLUCOSE	1 G	QD	561	563
CLONIDINE	0.1 MG	Q 6HRS/ PRN	561	564
FAMOTIDINE	20 MG	BID	561	564
MAGNESIUM HYDROXIDE	30 ML	Q 6HRS	561	564
ONDANSETRON	4 MG	Q 6HRS/ PRN	561	564
PANTOPRAZOLE	40 MG	QD	561	564
PARACETAMOL	650 MG	Q 4HRS/ PRN	561	564
SALBUTAMOL	3 ML	RESP. Q 2HR/ PRN	561	564
IOHEXOL	100 ML	QD	562	562
ENOXAPARIN	75 MG	Q 12HR	562	563
FUROSEMIDE	20 MG	QD	563	563
ENOXAPARIN	40 MG	BEDTIME	563	564

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

Event Description	GASTROENTERITIS
Preferred term	胃腸炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 561 (4 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	564 (7 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	4 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

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

Event Description	PULMONARY EDEMA
Preferred term	肺水腫
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 563 (6 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	564 (7 DAYS AFTER LAST TREATMENT)

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	PULMONARY VASCULAR CONGESTION
Discontinued Study Drug 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。非喫煙者，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，胆嚢切除，虫垂切除，過敏性腸症候群，口角口唇炎，直腸出血，胃食道逆流性疾患，高脂血症，閉塞性睡眠時無呼吸，いびき，息切れ，喘息，両下肢腫脹及び脂肪肝であった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は胃腸炎及び肺水腫を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 561 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は胃腸炎を発現し，筋肉痛，頭痛，腹痛及び発熱が 2 日間持続したため入院した。胃腸炎に関連する臨床検査値を下表に示す。腹部及び骨盤部コンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査の結果，小腸炎及び S 状結腸憩室症が確認され，憩室炎は認められなかった。胸部 X 線検査の結果は正常であった。投与 563 日目，被験者の体調は改善し退院することとなったが，低酸素血症が認められたため入院継続となった。胸部 CT 検査（造影剤あり）の結果，間質水腫及び肺水腫に影響した可能性のある肺血管のうっ血が認められた。浸潤及び肺塞栓は認められなかった。被験者は肺水腫と診断された。血液及び便培養検査（志賀毒素）の結果は陰性であった。被験者は利尿処置を受け，呼吸状態が著しく改善した。治療薬として，ピペラシリン／タゾバクタム，モルヒネ，ondanestron，カリウム，pantoprazole，塩化ナトリウム，ガバペンチン，エノキサパリン，dextrose，クロニジン，ファモチジン，paracetamol，サルブタモール，vasotec，水酸化マグネシウム及びフロセミドが投与された。併用薬は，メトトレキサート，cyclobenzaprine，ロサルタン及びオーグメンチン配合錠であった。肺血管のうっ血に起因する低酸素血症により入院延長に至った。治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 564 日目，被験者は退院し，胃腸炎及び肺水腫は消失したと判断された。

治験責任医師は，胃腸炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。治験依頼者は，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，一般集団でよくみられる事象であることを挙げた。

治験責任医師及び治験依頼者は，肺水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，直近の胃腸炎に加え，既存の高血圧及び閉塞性睡眠時無呼吸を含むリスク因子を挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Calcium Reference Range: 8.1 - 10.3 mg/dL	Potassium Reference Range: 3.7 - 5.5 mEq/L	Magnesium Reference Range: 1.6 - 2.4 mg/dL
Day 563	8.0	Not Reported	Not Reported
Day 564	Not Reported	3.5	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
慢性閉塞性肺疾患	X			
ヘモグロビン減少				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
DEGENERATIVE DISC DISEASE: DEGENERATIVE DISK DISEASE	[redacted]20[redacted]
PNEUMONIA	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ACUTE CYSTITIS	[redacted]20[redacted]
ANKLE SPRAIN	[redacted]20[redacted]
ARTHRALGIAS	20[redacted]
BASAL CELL CARCINOMA NASAL CAVITY	[redacted]20[redacted]
CERUMEN IMPACTION	[redacted]20[redacted]
CERVICALGIA DUE TO AUTO ACCIDENT	[redacted]20[redacted]
FATIGUE	[redacted]20[redacted]
HYDRARTHROSIS OF HIP	[redacted]20[redacted]
INGROWN TOENAIL	[redacted]20[redacted]
INTERMITTENT COUGH	[redacted]20[redacted]
JOINT PAIN	[redacted]19[redacted]
LEFT HIP BURSITIS	[redacted]20[redacted]
LUMBAGO	[redacted]20[redacted]
LUMBAR CANAL STENOSIS	[redacted]20[redacted]
LUMBAR SPONDYLOSIS	[redacted]20[redacted]
MILD SCOLIOSIS	[redacted]20[redacted]
ONYCHOMYCOSIS	[redacted]20[redacted]
PARTIAL SACRALIZATION OF L5	[redacted]20[redacted]
POPSITIVE RA FACTOR	20[redacted]

POST MENOPAUSAL	20[redacted]
RHEUMATOID NODULOSIS	[redacted]20[redacted]
RIGHT WRIST QUERVAIN TENOSYNOVITIS	[redacted]20[redacted]
SHOULDER SPRIN DUE TO AUTO ACCIDENT	[redacted]20[redacted]
TROCHANTERIC BURSITIS	[redacted]20[redacted]
UPPER RESPIRATORY INFECTION	[redacted]20[redacted]
VERTIGO	[redacted]20[redacted]
WHEEZING	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, P53Y 1 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 15 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 168	84
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 169		

Other Medications - Medications 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
IBUPROFEN	800 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	25 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
HYDROXYCHLOROQUINE	200 MG	BID	-275	ONGOING
OMEPRAZOLE	40 MG	QD	113	ONGOING
CEFTRIAXONE	2 G	QD	365	365
METHYLPREDNISOLONE	125 MG	QD	365	366
BISACODYL	10 MG	QD	365	367
CEPACOL ANESTHETIC	1 OTHER	PRN	365	367

CLONIDINE	0.1 MG	OTHER	365	367
ENOXAPARIN	80MG/0.8ML ML	QD	365	367
MAALOX	30 ML	OTHER	365	367
MAGNESIUM HYDROXIDE	30 ML	OTHER	365	367
METHYLPREDNISOLONE	40 MG	QD	365	367
MORPHINE	2 MG	OTHER	365	367
ONDANSETRON	4 MG	OTHER	365	367
PARACETAMOL	650 MG	OTHER	365	367
TEMAZEPAM	7.5 MG	QD	365	367
TUSSIN DM	5 ML	OTHER	365	367
VICODIN	5/325 MG	OTHER	365	367
NICOTINE	14 MG	QD	365	398
OXYGEN	4 L	QD	365	399
IPRATROPIUM	0.5MG/3ML ML	PRN	365	ONGOING
SALBUTAMOL	2.5MG/3ML ML	QD	365	ONGOING
TIOTROPIUM	18 MEQ	QD	371	ONGOING
GABAPENTIN	300 MG	QD	378	ONGOING
SALBUTAMOL	90 MEQ	OTHER	386	ONGOING
CIPROFLOXACIN	500 MG	BID	390	403

EVENT #1 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	COPD
Preferred term	慢性閉塞性肺疾患
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 365
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	367
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	SHORTNESS OF BREATH AND WEAKNESS
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2 : EVENT OF INTEREST*

Event Description	DECREASED HEMAGLOBIN
Preferred term	ヘモグロビン減少
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 421
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	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。喫煙者（1 箱／日を 53 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），肺炎，断続的な咳嗽，上気道感染及び喘鳴であった。数種類の生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は慢性閉塞性肺疾患及びヘモグロビン減少を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 365 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は息切れ，低酸素症及び乾性の咳嗽を伴う慢性閉塞性肺疾患を発現し，入院した。関連する併用薬は，メトトレキサート（以下「MTX」），ヒドロキシクロロキン及びイブプロフェンであった。治療薬として，セフトリアキソン，combivent，メチルプレドニゾロン，ファモチジン，エノキサパリン，アセトアミノフェン，ナイスタチン，robitussin，cepacol，オンダンセトロン，クロニジン，ニコチン，temazapm，モルヒネ及び vicodin が投与され，ネブライザー及び酸素療法が行われた。投与 365 日目，本事象のため治験薬の投与は中断され，投与 367 日目に再開された。投与 367 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，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，被験者が喫煙者（1 箱／日を 53 年間）であること，及び既存の喘鳴（20[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 421 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）はヘモグロビン減少を発現した。関連する併用薬は，MTX，ヒドロキシクロロキン及びイブプロフェンであった。本事象発現時（直近）の関連する臨床検査値を下表に示す。投与 489 日目，本事象のため治験薬の投与は中断され，投与 505 日目に再開された。治験責任医師は，慢性疾患である慢性閉塞性肺疾患が本事象を引き起こした可能性があると判断した。最終診察時点で，ヘモグロビン減少は未消失と判断された。

治験責任医師は，ヘモグロビン減少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: 11.5 - 15.8 g/dl	Hematocrit Reference Range: 34 - 48%	Red Blood Cells Reference Range: 3.9 - 5.5 × 10^6/uL
Day 1 (Baseline)	15.5	47	5.3
Day 343	13.0	42	4.3
Day 421	12.2	38	4.1
Day 447	12.2	37	4.0
Day 484	11.6	34	3.8
Day 498	12.0	36	4.0
Day 505	12.3	39	4.3

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
肝酵素上昇				X
前立腺癌	X	X		X

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

Medical History*	Onset Date
BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA	20[redacted]
CHOLELITHIASIS	[redacted]20[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: DRUG INDUCED FEVER	[redacted]20[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: DRUG INDUCED LIVER DAMAGE	[redacted]20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	[redacted]20[redacted]
IMMUNE DEFICIENCY DISEASE: SJOGREN'S SYNDROME	[redacted]20[redacted]
NEPHROLITHIASIS: RENAL CYST	[redacted]20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
PEPTIC ULCER DISEASE: DUODENAL ULCER	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]
TUBERCULOSIS: INACTIVE TUBERCULOSIS ON BOTH UPPER LOBES	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
GASTRITIS	[redacted]20[redacted]
LYMPHADENOPATHY	[redacted]20[redacted]
PERITONSILAR ABSCESS	[redacted]20[redacted]
VOCAL POLYP	[redacted]20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: LARYNGO-MICRO SURGERY WITH LASER	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (BEFORE, P40Y 0.5 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 56	56

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	28
REBAMIPIDE	200 MG	BID	-97	ONGOING
TRIAMCINOLONE	2 MG	QD	-97	ONGOING
CELECOXIB	200 MG	QD	-36	ONGOING
HYDROXYCHLOROQUINE	200 MG	BID	-36	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	2 MG	QD	-36	ONGOING
ISONIAZID	300 MG	QD	-21	56
PYRIDOXINE	50 MG	QD	-21	56
FINASTERIDE	1 OTHER	QD	8	41
TAMSULOSIN	1 OTHER	QD	8	41
BICALUTAMIDE	50 MG	QD	42	ONGOING

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

Event Description	PROSTATE CANCER
Preferred term	前立腺癌
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 8
Age at AE Onset	7[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	AGE BUT UNCLEAR

Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	LIVER ENZYME ELEVATION
Preferred term	肝酵素上昇
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 57 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
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	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）の韓国人男性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。元喫煙者（0.5 箱／日を 40 年間，20[redacted] 年に禁煙）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（19[redacted] 年～），良性前立腺肥大症，結核感染の既往及び薬剤誘発性肝損傷であった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（19[redacted] 年～）及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は前立腺癌及び肝酵素上昇を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 8 日目，被験者は前立腺癌を発現した。主な徴候及び症状は，排尿困難及び前立腺特異抗原レベルの増加（測定値は提供されなかった）であった。投与 22 日目，前立腺生検が行われ，前立腺癌と確定診断された（生検の具体的な結果は報告されなかった）。治療薬として，タムスロシン及びフィナステリドが投与された。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，ヒドロキシクロロキン及びトリアムシノロンであった。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 56 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，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，本事象発現までに治験薬が投与された期間は 8 日間のみであ

ることから時間的な関連性は考えにくく，高齢及び喫煙歴（40 年間）と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 57 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 1 日目），被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は肝酵素上昇を発現した。先行して発現した事象として肝機能検査異常（消失）があった。関連する臨床検査値を下表に示す。治験薬の投与は，本事象発現前に中止された。治療及び症状の報告はなかった。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，メチルプレドニゾロン及びトリアムシノロンであった。投与 20 日前～投与 56 日目まで，イソニアジドが投与された。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。

表 1

Treatment Day	Description	Alanine aminotransferase (ref. range: 6- 35 U/L)	Aspartate aminotransferase (ref. range: 11- 36 U/L)	Total Bilirubin (ref. range: 0.2-1.2 mg/dL)
-29	Screening	24	17	0.7
0	Baseline	15	19	0.8
17	Week 2	50	36	1.3
29	Week 4	46	38	1.3
57	*Period 1 Premature Discontinuation*	*106*	*72*	*0.9*
85	Period 1 30 Day Follow Up	108	59	0.8

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
基底細胞癌				X
倦怠感	X			
発熱	X			

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

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BRONCHITIS	[redacted]20[redacted]
HYPERCHOLESTEROLEMIA	[redacted]20[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	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 15 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 168	84
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 169	[redacted]20[redacted] / 420	252

Other Medications - Medications 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
TRAMADOL	200 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
DIHYDROCODEINE	30 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	1 G	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	OTHER	189	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	OTHER	223	ONGOING
FLUCLOXACILLIN	500 MG	QD	355	369
METHOTREXATE	12.5 MG	EVERY WEEK	369	377
FLUCLOXACILLIN	500 MG	QD	385	393
METHOTREXATE	12.5 MG	EVERY WEEK	393	ONGOING

EVENT #1 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	PYREXIA, GENERALLY UNWELL, HOSPITAL ADMISSION
Preferred term	倦怠感，発熱
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 390
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	391
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	INFECTION NO KNOWN ORIGIN
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2 : EVENT OF INTEREST*

Event Description	TINY BASAL CELL CARCINOMA RIGHT NASOLABIAL FOLD ABUTTING TO THE NOSE
Preferred term	基底細胞癌
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 449 (29 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING

Duration of AE	ONGOING
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	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。喫煙者（1 箱／日を 44 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び気管支炎であった。数種類の生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）及びステロイド（間欠投与）（20[redacted] 年）を使用中であった。被験者は発熱，倦怠感及び基底細胞癌を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 390 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は全体的な体調不良として発熱を発現し，発熱，咳嗽，食欲不振及び左肘術後の創傷感染症疑いのため入院した。被験者は先行して肘頭部滑液包炎の術後創傷部位である左肘に術後血腫（未消失）を併発していた。血液培養検査，創傷培養検査及び感度分析，並びに鼻腔スワブの呼吸器ポリメラーゼ連鎖反応検査の結果はいずれも陰性であった。白血球数は 12.5×10^9/L（基準範囲：3.5～11）であった。被験者はインフルエンザ陰性であった。本事象のため投与された治療薬の報告はなかった。併用薬は，メトトレキサート（以下「MTX」）及び flucloxacillin であった。投与 391 日目，治験薬の投与は中断され，投与 392 日目に再開された。投与 391 日目，被験者は退院し，発熱及び倦怠感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，発熱及び倦怠感は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，直近の左肘の肘頭部滑液包炎及び続発した血腫に対する処置合併症である可能性が高いことを挙げた。また，追加リスク因子として，直近の抗生物質追加，喫煙，並びにコンピュータ断層撮影画像で確認された胸膜下の肺気腫及び肺線維症を伴う気管支炎の病歴を挙げた。

Clinical Course of Event 2:

投与 449 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は鼻に隣接した右鼻唇溝に小さい基底細胞癌を発現した。被験者は先行して光線角化症（未消失）を併発していた。被験者は顎顔面外科医を受診し，病理報告は保留となっていた。本事象のため投与された治療薬の報告はなかった。併

用薬は MTX であった。投与 420 日目，治験薬の投与は効果不十分のため本事象発現前に中止されており，被験者は試験を中止した。最終診察時点で，本事象は未消失と判断された。詳細情報は得られなかった。

治験責任医師は，基底細胞癌は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
帯状疱疹		X		X
ウイルス性気道感染	X			X

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

Medical History*	Onset Date
CARDIAC ARRHYTHMIA: PREMATURE ATRIAL COMPLEXES	[redacted]20[redacted]
DEGENERATIVE DISC DISEASE: HERNIATED DISC IN BACK	19[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: SEASONAL ALLERGIES	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHICKEN POX	19[redacted]
HERPES ZOSTER (LOCALIZED)	19[redacted]
PINCHED NERVE IN NECK	20[redacted]
RHEUMATOID LUNG DISEASE	[redacted]20[redacted]
GASTROINTESTINAL: INGUINAL HERNIA REPAIR SURGERY RIGHT SIDE	19[redacted]
GENITOURINARY: VASECTOMY	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: CARPEL TUNNEL SURGERY RIGHT HAND	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LAMINECTOMY	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (ONGOING, 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 PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 15 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 112	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
IBUPROFEN	200 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
MULTIVITAMINS	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PSEUDOEPHEDRINE	60 MG	PRN	Y: 19[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	113
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
VALACICLOVIR	1 G	TID	105	111
FLUTICASONE	1 OTHER	BID	119	ONGOING
GUAIFENESIN	5 ML	OTHER	119	ONGOING
SALBUTAMOL	2 OTHER	QID	119	ONGOING

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

Event Description	HERPES ZOSTER LOCALIZED.
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 103
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	111
Duration of AE	9 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 OF INTEREST*

Event Description	VIRAL RESPIRATORY INFECTION
Preferred term	ウイルス性気道感染
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 119 (7 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	127 (15 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
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	VIRAL INFECTION OF LUNGS.
Discontinued Study Drug 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（1 箱／日を 25 年間）であった。関連する病歴は，リウマチ性肺疾患，水疱瘡，帯状疱疹，季節性アレルギーであった。帯状疱疹ワクチンの接種歴はなかった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は帯状疱疹及びウイルス性気道感染を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 103 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は単一の皮膚分節に帯状疱疹を発現した。臨床検査値を下表に示す。バラシクロビルが投与された。帯状疱疹のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 112 日目）。投与 111 日目，帯状疱疹は消失したと判断された。投与 119 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 7 日目），被験者は息切れ及び全身脱力のため入院し，ウイルス性気道感染と診断された。既存のリウマチ性肺疾患に加え，被験者は慢性閉塞性肺疾患及び慢性収縮期うっ血性心不全と診断された。治療薬として，サルブタモール，フルチカゾン，グアイフェネシン，及び prednisone が投与された。帯状疱疹及びウイルス性気道感染のため，投与 113 日目にメトトレキサートの投与は中止された。投与 127 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 15 日目），ウイルス性気道感染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，ウイルス性気道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，既存のリウマチ性肺疾患及び心疾患の合併が息切れ及びそれに伴う疲労感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 (ALC) (Reference Range: 0.80-3.00 × 10^3/uL)	Absolute Neutrophil Count (ANC) (Reference Range: 1.96-7.23 × 10^3/uL)
1	2.29	6.14
85	1.39	6.58
113	1.45	8.42

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
急性腎障害				X
急性心筋梗塞	X			X
うっ血性心不全				X

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

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: NONE	[redacted]20[redacted]
CORONARY ARTERY DISEASE: SUBJECT HAS A HISTORY OF CARDIAC RELATED SURGERIES.	20[redacted]
DIABETES MELLITUS	20[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: CODEINE	19[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: SULFA DRUGS	[redacted]20[redacted]
EMPHYSEMA/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
TUBERCULOSIS: LATENT	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ALLERGY TO SHELLFISH	20[redacted]
CARDIAC CATHETERIZATION	20[redacted]
DEPRESSION/ANXIETY	19[redacted]
ELEVATED GLUCOSE	[redacted]20[redacted]
HEART BURN	20[redacted]
HIGH CHOLESTEROL	20[redacted]
MILD AORTIC VALVE DISEASE	[redacted]20[redacted]
MULTIPLE-RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS INFECTION	[redacted]20[redacted]
NEUROPATHIC PAIN	20[redacted]
POLYARTHRALGIA	20[redacted]
POST-MENOPAUSAL	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTS X 3	20[redacted]

OTHER BODY SYSTEM: GALL BLADDER REMOVED 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	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 162	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
CYCLOBENZAPRINE	10 MG	PRN	Y: 20[redacted]	156
ACETYLSALICYLIC ACID	325 MG	QD	Y: 20[redacted]	172
DILTIAZEM	120 MG	QD	Y: 20[redacted]	172
FUROSEMIDE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	184
BENAZEPRIL	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	207
PRAVASTATIN	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	207
ALPRAZOLAM	0.25 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
BUDESONIDE W/FORMOTEROL FUMARATE	80/4.5 UG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
BUSPIRONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
HYDROXYCHLOROQUINE	200 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
INSULIN DETEMIR	300 IU	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
MONTELUKAST	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PANTOPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SERTRALINE	100 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
TRAMADOL	50 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
DARBEPOETIN ALFA	500 OTHER	OTHER	143	ONGOING

PRAVASTATIN	20 MG	QD	159	ONGOING
ENOXAPARIN	110 MG	OTHER	167	167
KETOROLAC	15 MG	OTHER	167	167
CYCLOBENZAPRINE	10 MG	PRN	167	171
GLUCAGON	1 MG	PRN	167	172
GLUCOSE	4 G	PRN	167	172
GLYCERYL TRINITRATE	0.4 MG	PRN	167	172
HEPARIN	BOLUS OTHER	PRN	167	172
LORAZEPAM	0.5 MG	BID	167	172
ONDANSETRON	4 MG	PRN	167	172
PARACETAMOL	650 MG	PRN	167	172
PARACETAMOL	650 MG	PRN	167	172
PREDNISONE	20 MG	PRN	167	172
PROMETHAZINE	25 MG	PRN	167	172
SALBUTAMOL	2.5/3 OTHER	PRN	167	172

EVENT #1 : EVENT OF INTEREST*

Event Description	ACUTE RENAL FAILURE
Preferred term	急性腎障害
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 167 (5 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	172 (10 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	6 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 OF INTEREST*

Event Description	NON-ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION
Preferred term	急性心筋梗塞
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 167 (5 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	172 (10 DAYS AFTER LAST TREATMENT)

Duration of AE	6 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 HAS HISTORY OF CORONARY ARTERY DISEASE, DIABETES, HIGH CHOLESTEROL AND HYPERTENSION. SUBJECT HAS ALSO UNDERGONE CARDIAC CATHETERIZATION IN 20[redacted] AND CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING IN THE PAST.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #3: EVENT OF INTEREST*

Event Description	ACUTE CONGESTIVE HEART FAILURE
Preferred term	うっ血性心不全
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 167 (5 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	172 (10 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	6 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，開始時にプラセボ群，投与 85 日目にウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。BMI は 43.9（肥満と判断された），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～），慢性閉塞性肺疾患，慢性貧血，高血圧，閉経，糖尿病，軽度の大動脈弁疾患を伴う冠動脈疾患，3 枝冠動脈バイパス術（20[redacted] 年），心カテーテル検査（20[redacted] 年）及び高コレステロール血症であった。心筋梗塞の家族歴があった。数種類の生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は急性心筋梗塞，急性腎障害及びうっ血性心不全を発現した。

Clinical Course of Events 1, 2, and 3:

投与 167 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は胸部不快感を伴わない息切れの悪化及び呼吸困難のため受診し，非 ST 上昇型心筋梗塞，急性腎不全及びうっ血性心不全のため入院した。非 ST 上昇型心筋梗塞の診断と一致して，トロポニン値は入院時に 3.562 ng/mL（基準範囲：0～0.034）で高値であり，3 時間後に 8.369 ng/mL に上昇した。脳性ナトリウム利尿ペプチドは 337 pg/mL（基準範囲：0～100）であり，うっ血性心不全が確認された。ヘモグロビンの範囲は 7.5～9.1 g/dL（基準範囲：12～15），ヘマトクリットの範囲は 22.1%～28%（基準範囲：35.7～44.8）であった。胸部 X 線検査，心電図検査，心エコー検査の結果はいずれも非 ST 上昇型心筋梗塞と合致した。貧血の悪化，洞性頻脈，慢性閉塞性肺疾患の悪化，坐骨神経痛を伴う慢性背部痛の悪化，全身脱力及び疼痛，悪心及び嘔吐を合併していた。心カテーテル検査は，左股関節と下肢の疼痛のため長時間診察台に横臥することが出来ず実施不可能であり，経皮的冠動脈形成術は著しい既存の慢性貧血のため延期された。治療薬として，β 遮断薬，glyceryl trinitrate，prednisone，サルブタモールイソソルビド，抗凝固薬，ロラゼパム，paracetamol，cyclobenzaprine 及び ketorolac が投与された。併用薬は，ダルベポエチン，ベナゼプリル，インスリンデテミル，ブデソニド／ホルモテロール，モンテルカスト，ジルチアゼム，フロセミド，acetylsalicylic acid，プラバスタチン，アルプラゾラム及びヒドロキシクロロキンであった。治験責任医師は，急性心筋梗塞に関連する被験者のリスク因子として，冠動脈疾患，以前に受けた冠動脈バイパス術，過去に記録された軽度の大動脈狭窄，高血圧，コレステロール高値，関節リウマチ及び糖尿病を挙げた。心血管系の家族歴には，重大なものとして，姉（又は妹）の糖尿病及び母の心筋梗塞があった。投与 172 日目，被験者は退院し，急性心筋梗塞，急性腎障害及びうっ血性心不全は消失したと判断された。被験者はリハビリテーションに移った。治験薬の投与は急性心筋梗塞，急性腎障害及びうっ血性心不全の発現前に中止された（最終投与日は投与 162 日目）。被験者は治験実施施設のコーディネーターに電話で，試験を開始してからの多くの問題について説明し，治験薬の投与を継続しないことを伝えた。

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，被験者が高血圧，肥満，糖尿病及び高コレステロールなどの急性心筋梗塞の素因となる複数のリスク因子を有していたことを挙げた。また，被験者は心疾患リスクを示唆する 3 枝冠動脈バイパス術の既往歴を有していた。

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。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
冠動脈疾患	X			X

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

Medical History*	Onset Date
OSTEOARTHRITIS: LEFT KNEE	[redacted]20[redacted]
OSTEOPOROSIS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BROKE RIGHT ELBOW	19[redacted]
HEART MURMUR	20[redacted]
HEARTBURN	20[redacted]
HERNIATION AT L5	[redacted]20[redacted]
HIGH CHOLESTEROL	20[redacted]
L5-S1 FUSION BACK SURGERY	[redacted]20[redacted]
LUMBAR STENOSIS	20[redacted]
OSTEOPENIA	[redacted]20[redacted]
RIGHT ANKLE REPLACEMENT	[redacted]20[redacted]
THICKENING AORTIC VALVE WITH AORTIC STENOSIS	[redacted]20[redacted]

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

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted] / 1	[redacted] / 84	84
ABT-494 15 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted] / 85	[redacted] / 166	82
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted] / 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]	157
SULINDAC	400 MG	QD	Y: 20[redacted]	288
METHOTREXATE	25 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	350
PREDNISONE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	350
ALENDRONIC ACID	70 MG	QD	Y: 20[redacted]	585
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BCG VACCINE			Y: 19[redacted]	ONGOING
CITRACAL + D	1200 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LIDOCAINE	5 OTHER	OTHER	151	151

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

Event Description	CORONARY ARTERY DISEASE
Preferred term	冠動脈疾患
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 151
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	HYPERLIPIDEMIA, RHEUMATOID ARTHRITIS

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 32.2（肥満と判断された），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（19[redacted] 年～），コレステロール高値，大動脈狭窄に伴う大動脈弁の肥厚，及び心雑音であった。数種類の生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は冠動脈疾患を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 151 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は息切れを発現した。狭心症の併発はなかった。被験者は先行して息切れ，上気道感染及び高度の大動脈狭窄（いずれも消失）を発現していた。同日，被験者は外来にて心カテーテル検査を受け，左冠動脈優位で，第一対角枝起始部より遠位の左前下行枝中央部に 75%～80%の狭窄，及び左回旋枝の第一鈍角枝入口部に複雑な 90%の狭窄を有することが確認された。投与 182 日目，被験者は第一鈍角枝入口部及び左前下行枝中央部への薬剤溶出性ステント留置のための経皮冠動脈インターベンションを受け，結果は良好であった。心エコー検査の結果，駆出率は 60%であり，軽度の左室肥大，高度の大動脈弁狭窄（弁口面積は 0.9 cm^2，平均圧較差は 66 mmHg）及び軽度の僧帽弁逆流が認められた。投与 193 日目，被験者は経カテーテル大動脈弁置換術を受け，結果は良好であった。治療薬として，チカグレロルが投与された。併用薬は，prednisone，メトトレキサート，セレコキシブ，アトルバスタチン及び acetylsalicylic acid であった。投与 180 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 201 日目，投与は再開され，本事象の再発は認められなかった。最終診察時点で，本事象は未消失と判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，冠動脈疾患は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，年齢，性別，肥満及び既存のコレステロール高値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
自然流産	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	3[redacted]	FEMALE	BLACK OR AFRICAN AMERICAN

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ALLERGY TO SHRIMP	20[redacted]
FATIGUE	20[redacted]
GINGIVITIS	[redacted]20[redacted]
OBESE	[redacted]20[redacted]
RETAINED ROOTS	[redacted]20[redacted]
SEASONAL ALLERGIES	20[redacted]
TOOTH #10 EXTRACTION	[redacted]20[redacted]
TOOTH #5 IRREVERSIBLE PULPITIS	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: BILATERAL KNEE REPLACEMENT	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT HIP REPLACEMENT	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: TOOTH #19, 30 AND 31 EXTRACTION	[redacted]20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: TOOTH #2 AND 5 EXTRACTION	[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	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted] / 1	[redacted] / 83	83
ABT-494 30 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted] / 85	[redacted] / 162	78
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted] / 163	[redacted] / 309	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
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
CYANOCOBALAMIN	1000 OTHER	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
IBUPROFEN	600 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
UNSPECIFIED HERBAL	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
NORLESTRIN FE	1/10 OTHER	QD	-5	ONGOING
ASCORBIC ACID W/BETACAROTENE/BIOTIN	1 OTHER	QD	13	ONGOING
CURCUMA LONGA W/LEVOMEFOLIC ACID/MECOBALAMIN	1 OTHER	BID	136	ONGOING

EVENT #1 : SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	MISCARRIAGE
Preferred term	自然流産
AE Onset Date / Rx Day	[redacted] / 322 (13 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	322 (13 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，3[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 37.4（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～）であった。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted]～20[redacted] 年）及びステロイド（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（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 322 日目，被験者は自然流産を発現した。最終月経は投与 306 日目と報告され，月経周期は規則的であった。投与 309 日目（最終月経後 3 日目），被験者は尿妊娠検査陽性であり，その後投与 316 日目に家庭用妊娠検査で陰性であった。投与 309～322 日目，ヒト絨毛性ゴナドトロピン濃度が注意深く測定された。関連する臨床検査値を下表に示す。投与 322 日目（妊娠期間 2 週目），ヒト絨毛性ゴナドトロピン濃度の低下に基づき自然流産と診断された。治験依頼者は婦人科の受診を依頼したが，治験実施施設では対応できなかった。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 308 日目）。治療的介入は不要であった。併用薬は，メトトレキサート（以下「MTX」）及び lo loestrin fe であった。投与 322 日目，本事象は消失したと判断された。投与 350 日目（早期終了来院日），尿妊娠検査結果は陰性であった。

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，自然流産は一般女性によくみられる事象であること，及び染色体異常に関連している可能性が最も高いことを挙げた。リスク因子として，MTX 療法，肥満及び高齢妊娠を挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Human Chorionic Gonadotropin Reference Range: < 210612 MIU/ML
Day 309	102
Day 311	103
Day 315	71
Day 322	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
冠動脈疾患	X			X

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

Medical History*	Onset Date
HYPERLIPIDEMIA: CONTROLLED	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
SYNCOPE	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
POSTMENOPAUSAL	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: BRADYCARDIA	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, P47Y 1 PACK)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG WEEK 12 PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 169	85
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 170	[redacted]20[redacted] / 335	166

Other Medications - Medications 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	137 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LISINOPRIL	5.00 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METOPROLOL	25.00 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEFLUNOMIDE	20.00 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SIMVASTATIN	40.00 MG	QD	-159	ONGOING
FENTANYL	50 UG	OTHER	203	203
HEPARIN	5000 OTHER	OTHER	203	203
IODIXANOL	150 ML	OTHER	203	203
MIDAZOLAM	1 MG	OTHER	203	203
PROTAMINE	15 MG	OTHER	203	203
SODIUM CHLORIDE	100 ML	OTHER	203	203

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

Event Description	CORONARY ARTERY DISEASE
Preferred term	冠動脈疾患
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 203
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	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	PREVIOUS CARDIAC HISTORY
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，開始時にプラセボ群，投与 85 日目にウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。BMI は 27.8（過体重と判断された），元喫煙者（1 箱／

日を 47 年間，20[redacted] 年に禁煙）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，高脂血症及び徐脈であった。心血管疾患の家族歴（母系：高脂血症，高血圧及び冠動脈疾患，父系：不整脈，高脂血症及び高血圧）があった。数種類の生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は冠動脈疾患を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 203 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は高血圧及び高脂血症の症状を伴う冠動脈疾患を発現した。外来での血管造影検査の結果，冠動脈疾患と確定診断された。血管再開通術は不要であった。治療薬として，フェンタニル，ミダゾラム，ヘパリン，プロタミン，塩化ナトリウム及びフェニレフリンが投与された。併用薬は，レフルノミド，リシノプリル，メトプロロール及びシンバスタチンであった。治験責任医師は，本事象に関連するリスク因子として，高血圧及びコレステロール高値を挙げた。投与 335 日目，本事象のため治験薬の投与は中止された。最終診察時点で，本事象は未消失と判断された。詳細情報は得られなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は，冠動脈疾患は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，喫煙歴に加え，既存の高血圧，高脂血症及び過体重を挙げた。

M13-549 試験（投与 12 週時）

治験の標題： 既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「csDMARD」）を一定用量で投与中であり，csDMARD で効果不十分であった中等症から重症の活動性関節リウマチ患者におけるウパダシチニブとプラセボを比較する，ランダム化，二重盲検，第 III 相試験	
治験実施施設： アルゼンチン，オーストラリア，オーストリア，ベルギー，ボスニア・ヘルツェゴビナ，ブルガリア，カナダ，クロアチア，チェコ，エストニア，フィンランド，フランス，ドイツ，ギリシャ，香港，ハンガリー，アイルランド，カザフスタン，韓国，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，ルーマニア，ロシア，スロバキア，南アフリカ，スペイン，スイス，台湾，ウクライナ，英国，米国の 35 ヵ国，150 施設	
治験調整医師： [redacted]	
公表文献（参考資料）： なし	
治験期間（年数）： 最初の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 1 ピリオド）	開発のフェーズ：III
目的： 第 1 ピリオド csDMARD を一定用量で投与中であり，csDMARD で効果不十分であった中等症から重症の活動性関節リウマチ患者を対象に，ウパダシチニブ 30 mg 及び 15 mg（いずれも 1 日 1 回）を投与したときの有効性（症状・徴候），安全性及び忍容性をプラセボと比較する。 第 2 ピリオド 第 1 ピリオドを完了した関節リウマチ患者を対象に，ウパダシチニブ 30 mg 及び 15 mg（いずれも 1 日 1 回）投与時の長期的な安全性，忍容性及び有効性を評価する。 本報告書は，第 1 ピリオドのみの結果を示す。	
被験者数（計画時と解析時）： 計画時：600 名（ウパダシチニブ群 400 名，プラセボ群 200 名），解析時：661 名（ウパダシチニブ群 440 名，プラセボ群 221 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）スクリーニング及びベースライン来院時に腫脹関節数が 6 ヵ所以上（66 関節に基づく），圧痛関節数が 6 ヵ所以上（68 関節に基づく），及びスクリーニング時に高感度 C-反応性蛋白が 3 mg/L 以上（中央検査機関）である，4）3 ヵ月以上にわたり csDMARD 療法を受けており，治験薬初回投与前 4 週間以上にわたり一定用量の csDMARD（メトトレキサート［以下「MTX」］，クロロキン，ヒドロキシクロロキン，スルファサラジン又はレフルノミドに限定）を処方されている，5）MTX，スルファサラジン又はレフルノミドの 1 つ以上で効果が認められない（ヒドロキシクロロキン及びクロロキンのいずれか又は両方で効果不十分な患者は，MTX，スルファサラジン又はレフルノミドでも効果が認められなかった場合にのみ含めることとした），6）ヤヌスキナーゼ阻害薬（トファシチニブ，バリシチニブ及び filgotinib を含むがこれらに限定しない）による治療歴がない，7）生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「bDMARD」）による治療で効果不十分となったことがない，8）関節リウマチ以外の炎症性関節疾患の既往歴がない，9）治験薬初回投与前のスクリーニング期間中の臨床検査値が以下の基準に該当しない：血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」）が基準値上限（以下	

「ULN」）の 2 倍超，血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）が ULN の 2 倍超，推定糸球体濾過率が 40 mL/min/1.73 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 850/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，csDMARD を一定用量で投与中であり，csDMARD で効果不十分であった中等症から重症の活動性関節リウマチ患者を対象に，関節リウマチの症状及び徴候に対するウパダシチニブ 30 mg 及び 15 mg（いずれも 1 日 1 回）の安全性及び有効性を，プラセボと比較する 12 週間，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較投与期間であった。第 2 ピリオドは，第 1 ピリオドを完了した関節リウマチの被験者を対象に，ウパダシチニブ 30 mg 及び 15 mg（いずれも 1 日 1 回）投与時の長期的な安全性，忍容性及び有効性を盲検下で評価する長期継続投与期間である。

試験期間には，35 日間のスクリーニング期間，12 週間のランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較投与期間（第 1 ピリオド），最長 5 年間の盲検下長期継続投与期間（第 2 ピリオド），及び 30 日間の追跡調査期間（電話又は来院）が含まれた。

適格性基準を満たした被験者を以下の 4 つの群のいずれかに 2:2:1:1 の割合でランダム化した。

グループ 1：ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回（N = 200）（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回（第 2 ピリオド）

グループ 2：ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回（N = 200）（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回（第 2 ピリオド）

グループ 3：プラセボ（N = 100）（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回（第 2 ピリオド）

グループ 4：プラセボ（N = 100）（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回（第 2 ピリオド）

被験者は，治験薬初回投与前 4 週間以上にわたり csDMARD を一定用量で投与中であり，投与 24 週時まで一定用量の投与を継続することとした（csDMARD の用量は安全性の理由に対してのみ減量可とした）。投与 12 週時来院（第 1 ピリオドの最終日）を完了した被験者は，本試験の盲検下長期継続投与期間（第 2 ピリオド，最長 5 年間）に移行することとした。

被験薬，用量 / 含量 / 濃度，投与法，ロット番号：

ウパダシチニブ 15 mg 徐放錠（経口），バルクロット番号：[redacted]

ウパダシチニブ 30 mg 徐放錠（経口），バルクロット番号：[redacted]

治療期間：第 1 ピリオド：12 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：

対応するプラセボの錠剤（経口），バルクロット番号：[redacted]

注：プラセボのフィルムコーティング錠のバルクロット[redacted]は，盲検ロット[redacted]の一部であったが，盲検ロット[redacted]のうちバルクロット[redacted]（15 mg）とバルクロット[redacted]（30 mg）のみが治験実施施設に輸送されて被験者に処方された。

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，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 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」］）3.2 以下に基づく低疾患活動性（以下「LDA」）を達成した被験者の割合とした。

米国 FDA の薬事要件のための順位付けされた重要な副次評価項目（投与 12 週時）は，1）DAS28（CRP）のベースラインからの変化量，2）健康評価質問票-障害指数（以下「HAQ-DI」）のベースラインからの変化量，3）Short Form 36 項目健康調査票（以下「SF-36」）身体的構成要素スコア（以下「PCS」）のベースラインからの変化量，4）DAS28（CRP）3.2 以下に基づく LDA を達成した被験者の割合，5）DAS28（CRP）に基づく臨床的

寛解（以下「CR」）を達成した被験者の割合，6）Clinical Disease Activity Index（以下「CDAI」）10 以下に基づく LDA を達成した被験者の割合，7）朝のこわばり（持続時間）のベースラインからの変化量，及び 8）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 12 週時）は，1）DAS28（CRP）のベースラインからの変化量，2）HAQ-DI のベースラインからの変化量，3）ACR20 反応率，4）SF-36 PCS のベースラインからの変化量，5）DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合，6）CDAI 10 以下に基づく LDA を達成した被験者の割合，7）朝のこわばり（持続時間）のベースラインからの変化量，及び 8）FACIT-F のベースラインからの変化量であった。

米国 FDA 及び欧州連合 EMA の薬事要件のためのその他の重要な副次評価項目は，1）投与 12 週時の ACR50 反応率，2）投与 12 週時の ACR70 反応率，3）投与 1 週時の ACR20 反応率であった。

追加の評価項目には，第 1 ピリオドのすべての来院時における次の項目が含まれた。1）ACR の各項目のベースラインからの変化量，2）ACR20 / 50 / 70 反応率，3）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）朝のこわばり（重症度及び持続時間）のベースラインからの変化量，6）DAS28（CRP），DAS28（ESR），SDAI 及び CDAI 基準に基づく LDA 及び CR を達成した被験者の割合，7）ベースラインの HAQ-DI が 0.3 以上であった被験者のうち，HAQ-DI のベースラインからの変化量で臨床的に意味のある最小差（ベースラインからの変化量が–0.3 以下）を達成した被験者の割合，8）ACR / EULAR の Boolean 寛解，9）健康評価 QOL スコアのベースラインからの変化量，10）SF-36 のベースラインからの変化量，11）FACIT-F のベースラインからの変化量，12）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。

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：主な層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて，各ウパダシチニブ群とプラセボ併合群（第 1 ピリオドでプラセボを投与したグループ 3 及び 4）の間で主要評価項目を比較した。主要解析にはノンレスポンダーインピュテーション（以下「NRI」）を用いた。また，observed cases（以下「OC」）を用いて同じ解析を実施した。治験実施計画書に適合した解析対象集団を対象に補足的な解析も実施した。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）別の部分集団解析を実施した。ベースライン時の疾患特性及び層別因子に基づき，追加の部分集団解析も実施した。

副次評価項目：2 値変数について，投与群別に頻度及び割合を示した。主要評価項目と同様の解析を実施した。重要な副次評価項目である投与 12 週時の DAS28 及び HAQ-DI のベースラインからの変化量（連続変数）については，欠測値に対して，共分散分析（以下「ANCOVA」）と多重補完法（以下「MI」）を組み合わせた統計学的推定を行った。ANCOVA モデルでは，投与を固定因子，対応するベースライン値及び過去の bDMARD 使用（あり / なし）の層別因子を共変量とした。その他の連続変数については，過去の bDMARD 使用（あり / なし）を主な層別因子とした，混合効果・反復測定モデル（以下「MMRM」）を用いて統計学的推定を行った。MI 及び MMRM の両解析に対して，投与群別に最小二乗平均及び 95%信頼区間を示した。各ウパダシチニブ群とプラセボ併合群との差の最小二乗平均，並びに 95%信頼区間及び *P* 値を算出し，名目上の *P* 値と調整 *P* 値（構造化仮説群に対する多重性制御法による）の両方を示した。

追加の評価項目：2 値変数について，各投与群の反応率に対して正規近似に基づく点推定値及び 95%信頼区間を示した。過去の bDMARD 使用の層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて，各ウパダシチニブ群とプラセボ併合群との差の点推定値，95%信頼区間（正規近似に基づく）及び *P* 値（名目上の *P* 値のみ）を算出した。主要解析には NRI を用い，感度分析には OC を用いた。連続変数について，投与群別に最小二乗平均及

び 95%信頼区間を示した。投与，来院，投与と来院の交互作用，及び過去の bDMARD 使用を固定効果，ベースライン値を共変量とした MMRM モデルを用いて，各ウパダシチニブ群とプラセボ併合群との差の最小二乗平均，95%信頼区間及び *P* 値（名目上の *P* 値のみ）を示した。

薬物動態：

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

安全性：

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

バイタルサイン及び臨床検査値のベースラインからの変化量を評価した。臨床検査値のベースラインから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：

本試験の第 1 ピリオドでは，csDMARD で効果不十分な中等症から重症の活動性関節リウマチ患者を対象に，csDMARD との併用でウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）を 12 週間投与したときの有効性が示された。本試験では投与 12 週時の主要評価項目が達成された。ACR20 反応率（米国 FDA の薬事要件のための主要評価項目）は，プラセボ併合群と比較してウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg 群のいずれも統計学的に有意に高かった。同様の結果が，DAS28（CRP）3.2 以下に基づく LDA を達成した被験者の割合（欧州連合 EMA の薬事要件のための主要評価項目）でも認められた。本試験では順位付けされた副次評価項目及びその他の重要な副次評価項目のすべてが達成され，プラセボ併合群と比較して各ウパダシチニブ群で統計学的に有意に高い有効性が認められた。特に，いずれのウパダシチニブ群でも，より厳しい有効性評価項目（ACR70 反応率，LDA を達成した被験者の割合及び CR を達成した被験者の割合）で有効性が認められた。ウパダシチニブのいずれの用量群でも，投与初期（投与 1 週時）に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，効果発現は早く，投与 12 週時までのすべての評価時点で改善が持続した。本試験の有効性の結果は，第 II 相試験（M13-537 試験）の同様の対象集団における結果と一致していた。

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 5.37～37.5 ng/mL，及び 30 mg 群で 10.5～80.7 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：

本試験の第 1 ピリオドでは，有害事象（重篤な有害事象，特に注目すべき有害事象，臨床検査値及びバイタルサインを含む）の発現割合によって評価した，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg をいずれも 1 日 1 回 12 週間投与したときの忍容性はおおむね良好であった。多く認められた有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 5%以上）は，悪心，鼻咽頭炎，上気道感染及び頭痛であった。死亡は報告されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群及びプラセボ併合群（各 3.2%）と比較してウパダシチニブ 30 mg 群（5.9%）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 30 mg 群及びプラセボ併合群（それぞれ 2.7%及び 2.3%）と比較してウパダシチニブ 15 mg 群（4.1%）で高かった。いずれの投与群においても深部静脈血栓症又は肺塞栓症は報告されなかった。

特に注目すべき有害事象の発現割合は，好中球減少症及び無症候性のクレアチンホスホキナーゼ増加を除き，ウパダシチニブ 15 mg 群とプラセボ併合群でおおむね同程度であり，ウパダシチニブ 15 mg 群及びプラセボ併合群と比較してウパダシチニブ 30 mg 群で数値的に高かった。重篤な感染症が，ウパダシチニブ 15 mg 群 1 名，30 mg 群 3 名，及びプラセボ併合群 1 名に報告された。いずれの投与群においても消化管穿孔又は活動性 / 潜伏

結核は認められなかった。非重篤な帯状疱疹が 3 名（各投与群 1 名）に報告されたが，いずれも単一の皮膚分節で，眼への影響は認められなかった。また，ウパダシチニブ 30 mg 群の 1 名に水痘帯状疱疹ウイルス感染が認められ，4 日後に水痘帯状疱疹性肺炎が発現した。第 1 ピリオドに報告された日和見感染は，口腔カンジダ症（ウパダシチニブ 30 mg 群 2 名，プラセボ併合群 1 名）及び水痘帯状疱疹性肺炎（ウパダシチニブ 30 mg 群 1 名）であった。悪性腫瘍は，ウパダシチニブ 30 mg 群で 2 名に報告され，基底扁平上皮癌の既往歴を有する 1 名に基底細胞癌が，もう 1 名に B 細胞性小リンパ球性リンパ腫及び慢性リンパ性白血病が認められた。心血管事象と判定された有害事象は，主要な心血管事象（以下「MACE」）が 1 件報告された（非致死性脳卒中［ウパダシチニブ 30 mg 群 1 名］）。その他，MACE 以外の心血管事象が 2 件報告された（経皮的冠動脈形成術及びうっ血性心不全による入院［ウパダシチニブ 15 mg 群で各 1 名］）。うっ血性心不全を除き，心血管事象と判定された有害事象はいずれも治験薬と「関連なし」と評価された。心血管事象と判定された有害事象が認められた 3 名はいずれも，試験組入れ時に心血管リスク因子を有していた。すべての薬剤性肝障害は無症候性の臨床検査異常と報告され，発現割合は投与群間で同程度であった。

特に注目すべき有害事象には，治験責任（担当）医師により有害事象（貧血，好中球減少症，リンパ球減少症及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加）として報告された臨床検査異常も含まれた。リンパ球減少症及び好中球減少症の発現割合は，ウパダシチニブ 15 mg 群及びプラセボ併合群と比較してウパダシチニブ 30 mg 群で高かった。リンパ球減少症又は好中球減少症が認められた被験者のうち，ウパダシチニブ 30 mg 群の 1 名のみがリンパ球減少症のため治験薬の投与を中止した。血中クレアチンホスホキナーゼ増加はいずれも無症候性であり，ウパダシチニブ群でのみ報告された。血中クレアチンホスホキナーゼ増加による横紋筋融解症が認められた被験者はいなかった。

ベースライン時及びすべての来院時において，ウパダシチニブ群及びプラセボ併合群の主な血液学的検査パラメータ（ヘモグロビン，ヘマトクリット，リンパ球，好中球，血小板，免疫グロブリン［以下「Ig」］M 及び IgG）の平均値はおおむね基準値範囲内であった。しかし，グレード 3 又はグレード 4 のヘモグロビン，好中球及びリンパ球の減少，並びに血中クレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合は，プラセボ併合群と比較してウパダシチニブ群で高かった。グレード 3 又はグレード 4 のヘモグロビン減少が認められた被験者のうち，約半数はヘモグロビン値が基準値範囲内であった。投与期間の複数の評価時点でグレード 3 又はグレード 4 のヘモグロビン減少が 4 名（ウパダシチニブ 15 mg 群 2 名，プラセボ併合群 2 名）に認められた。グレード 4 の好中球減少は，ウパダシチニブ 15 mg 群の 1 名でのみ認められたが，好中球減少の発現前後に関連する臨床的事象（感染症）は報告されなかった。グレード 4 のリンパ球減少が認められたウパダシチニブ群の 3 名では，リンパ球減少の発現前後に感染症（単純ヘルペス，上気道感染及びウイルス感染）が報告された。

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に横紋筋融解症又は筋毒性の臨床症状又は徴候は認められず，クレアチンホスホキナーゼ増加により試験中止に至った被験者はいなかった。ウパダシチニブ 30 mg 群の 1 名で，投与 85 日目に筋肉痛及び筋力低下を伴うグレード 2 のクレアチンホスホキナーゼ増加が認められた。治験責任（担当）医師は，本事象は急性疾患（同じく投与 85 日目に発現したウイルス性気道感染）に起因すると判断した。グレード 3 又はグレード 4 の ALT 又は AST 増加が認められた被験者は少なかった。グレード 3 又はグレード 4 の血清クレアチニン増加が認められた被験者はいなかった。ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg 群では，プラセボ併合群と比較して，統計学的に有意かつ臨床的に意味のある低比重リポ蛋白コレステロール（以下「LDL-C」），高比重リポ蛋白コレステロール（以下「HDL-C」）及び総コレステロールの平均値の増加が認められた。しかし，投与 12 週時までの総コレステロール：HDL-C 及び LDL-C：HDL-C の比に変化は認められず，各ウパダシチニブ群とプラセボ併合群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。

各ウパダシチニブ群におけるベースラインから投与 12 週時までのバイタルサインの平均変化量は，プラセボ併合群と比較して臨床的に意味のあるものではないと判断された。

結論：

本試験（M13-549 試験）の第 1 ピリオドでは，csDMARD を一定用量で投与中であり，csDMARD で効果不十分であった中等症から重症の活動性関節リウマチ患者の臨床反応及び患者報告健康アウトカムにおいて，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg 投与（いずれも 1 日 1 回）のプラセボに対する一貫した優越性が示された。本試験の投与 12 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。

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

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=221)		ABT-494 15 MG QD (N=221)		ABT-494 30 MG QD (N=219)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ANY ADVERSE EVENT	108	(48.9)	125	(56.6)	118	(53.9)
血液およびリンパ系障害						
貧血	1	(0.5)	0		2	(0.9)
白血球減少症	1	(0.5)	4	(1.8)	4	(1.8)
リンパ節炎	1	(0.5)	0		0	
リンパ球減少症	1	(0.5)	1	(0.5)	3	(1.4)
大赤血球症	0		1	(0.5)	0	
好中球減少症	1	(0.5)	3	(1.4)	6	(2.7)
血小板減少症	0		0		1	(0.5)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	3	(1.4)	6	(2.7)	11	(5.0)
心臓障害						
心房細動	2	(0.9)	1	(0.5)	0	
うっ血性心不全	0		1	(0.5)	0	
冠動脈疾患	0		1	(0.5)	0	
僧帽弁石灰化	0		0		1	(0.5)
動悸	1	(0.5)	0		0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	3	(1.4)	3	(1.4)	1	(0.5)
先天性、家族性および遺伝性障害						
心房中隔欠損症	0		0		1	(0.5)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		0		1	(0.5)
耳および迷路障害						
回転性めまい	0		1	(0.5)	0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		1	(0.5)	0	
内分泌障害						
クッシング症候群	0		0		1	(0.5)
甲状腺機能低下症	0		1	(0.5)	0	
甲状腺腫瘤	1	(0.5)	0		0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.5)
眼障害						
眼瞼炎	0		0		1	(0.5)
眼部腫脹	0		0		1	(0.5)
霧視	0		2	(0.9)	0	
---	---		---		---	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=221)		ABT-494 15 MG QD (N=221)		ABT-494 30 MG QD (N=219)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		2	(0.9)	2	(0.9)
胃腸障害						
腹部不快感	0		2	(0.9)	0	
腹部膨満	0		1	(0.5)	0	
腹痛	1	(0.5)	0		2	(0.9)
上腹部痛	2	(0.9)	2	(0.9)	1	(0.5)
腹部圧痛	0		1	(0.5)	0	
アフタ性潰瘍	0		0		1	(0.5)
慢性胃炎	0		0		1	(0.5)
便秘	3	(1.4)	4	(1.8)	1	(0.5)
齲歯	0		1	(0.5)	0	
下痢	9	(4.1)	5	(2.3)	2	(0.9)
口内乾燥	3	(1.4)	1	(0.5)	0	
消化不良	2	(0.9)	3	(1.4)	2	(0.9)
おくび	0		1	(0.5)	0	
鼓腸	0		1	(0.5)	0	
食中毒	1	(0.5)	0		1	(0.5)
排便回数増加	0		0		1	(0.5)
胃障害	1	(0.5)	0		0	
胃潰瘍	0		1	(0.5)	0	
胃炎	2	(0.9)	1	(0.5)	0	
びらん性胃炎	0		0		1	(0.5)
胃食道逆流性疾患	2	(0.9)	2	(0.9)	0	
血便排泄	0		0		1	(0.5)
口腔内潰瘍形成	2	(0.9)	1	(0.5)	2	(0.9)
悪心	7	(3.2)	16	(7.2)	3	(1.4)
口内炎	1	(0.5)	0		1	(0.5)
舌水疱形成	0		0		1	(0.5)
歯痛	0		2	(0.9)	0	
嘔吐	3	(1.4)	3	(1.4)	0	
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	30	(13.6)	33	(14.9)	19	(8.7)
一般・全身障害および投与部位の状態						
医薬品副作用	1	(0.5)	1	(0.5)	0	
無力症	0		0		1	(0.5)
胸痛	2	(0.9)	0		0	
悪寒	0		1	(0.5)	1	(0.5)
顔面浮腫	1	(0.5)	0		0	
疲労	2	(0.9)	3	(1.4)	2	(0.9)
重力性浮腫	1	(0.5)	0		0	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=221)		ABT-494 15 MG QD (N=221)		ABT-494 30 MG QD (N=219)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
空腹	0		0		1	(0.5)
炎症性疼痛	1	(0.5)	0		0	
インフルエンザ様疾患	0		0		2	(0.9)
倦怠感	0		0		1	(0.5)
粘膜の炎症	0		0		1	(0.5)
非心臓性胸痛	1	(0.5)	0		0	
末梢性浮腫	1	(0.5)	1	(0.5)	3	(1.4)
疼痛	1	(0.5)	0		1	(0.5)
末梢腫脹	0		2	(0.9)	0	
発熱	0		3	(1.4)	5	(2.3)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	11	(5.0)	11	(5.0)	15	(6.8)
肝胆道系障害						
肝機能異常	0		1	(0.5)	1	(0.5)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		1	(0.5)	1	(0.5)
免疫系障害						
薬物過敏症	0		1	(0.5)	0	
食物アレルギー	0		0		1	(0.5)
季節性アレルギー	1	(0.5)	2	(0.9)	1	(0.5)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(0.5)	2	(0.9)	2	(0.9)
感染症および寄生虫症						
無症候性細菌尿	0		1	(0.5)	0	
細気管支炎	1	(0.5)	0		0	
気管支炎	5	(2.3)	4	(1.8)	5	(2.3)
蜂巣炎	0		0		2	(0.9)
慢性副鼻腔炎	0		0		1	(0.5)
結膜炎	0		3	(1.4)	0	
膀胱炎	1	(0.5)	2	(0.9)	2	(0.9)
感染性皮膚炎	0		1	(0.5)	0	
憩室炎	0		1	(0.5)	0	
感染性小腸結腸炎	0		1	(0.5)	0	
エンテロウイルス感染	0		1	(0.5)	0	
眼感染	1	(0.5)	0		0	
せつ	0		1	(0.5)	0	
胃腸炎	0		5	(2.3)	4	(1.8)
ウイルス性胃腸炎	3	(1.4)	2	(0.9)	1	(0.5)
消化管感染	0		0		1	(0.5)
歯肉炎	0		0		1	(0.5)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=221)		ABT-494 15 MG QD (N=221)		ABT-494 30 MG QD (N=219)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
単純ヘルペス	0		2	(0.9)	2	(0.9)
帯状疱疹	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.5)
インフルエンザ	2	(0.9)	1	(0.5)	3	(1.4)
下気道感染	0		0		1	(0.5)
肺感染	1	(0.5)	0		0	
鼻咽頭炎	9	(4.1)	12	(5.4)	13	(5.9)
口腔カンジダ症	1	(0.5)	0		2	(0.9)
口腔ヘルペス	1	(0.5)	0		3	(1.4)
中耳炎	1	(0.5)	0		0	
爪囲炎	0		0		1	(0.5)
咽頭炎	0		2	(0.9)	2	(0.9)
レンサ球菌性咽頭炎	2	(0.9)	1	(0.5)	0	
肺炎	2	(0.9)	2	(0.9)	3	(1.4)
術後創感染	1	(0.5)	0		0	
膿皮症	0		1	(0.5)	0	
気道感染	0		0		1	(0.5)
ウイルス性気道感染	1	(0.5)	2	(0.9)	1	(0.5)
鼻炎	0		2	(0.9)	0	
ライノウイルス感染	0		0		1	(0.5)
敗血症	1	(0.5)	0		0	
副鼻腔炎	1	(0.5)	6	(2.7)	1	(0.5)
ブドウ球菌感染	1	(0.5)	0		0	
癜風	0		1	(0.5)	0	
歯膿瘍	1	(0.5)	2	(0.9)	0	
歯感染	0		0		1	(0.5)
上気道感染	9	(4.1)	12	(5.4)	12	(5.5)
尿路感染	9	(4.1)	8	(3.6)	6	(2.7)
腟感染	2	(0.9)	0		0	
水痘帯状疱疹性肺炎	0		0		1	(0.5)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	0		0		1	(0.5)
ウイルス感染	0		0		2	(0.9)
ウイルス性上気道感染	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.5)
外陰部腟カンジダ症	1	(0.5)	0		1	(0.5)
外陰腟真菌感染	1	(0.5)	0		1	(0.5)
ブドウ球菌性創感染	0		0		1	(0.5)
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	47	(21.3)	62	(28.1)	67	(30.6)
傷害、中毒および処置合併症						
節足動物咬傷	1	(0.5)	0		0	
背部損傷	1	(0.5)	0		0	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=221)		ABT-494 15 MG QD (N=221)		ABT-494 30 MG QD (N=219)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
第1度熱傷	1	(0.5)	0		0	
脳振盪	1	(0.5)	0		0	
挫傷	0		1	(0.5)	0	
転倒	1	(0.5)	2	(0.9)	2	(0.9)
手骨折	0		1	(0.5)	0	
損傷	0		0		1	(0.5)
関節損傷	1	(0.5)	1	(0.5)	0	
裂傷	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.9)
靭帯捻挫	0		0		1	(0.5)
外傷後疼痛	0		1	(0.5)	0	
橈骨骨折	0		0		2	(0.9)
肋骨骨折	1	(0.5)	0		1	(0.5)
脊椎圧迫骨折	0		1	(0.5)	0	
腱断裂	1	(0.5)	0		0	
歯牙破折	0		0		1	(0.5)
手首関節骨折	0		2	(0.9)	0	
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	9	(4.1)	9	(4.1)	8	(3.7)
臨床検査						
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	(1.8)	2	(0.9)	5	(2.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	(1.8)	2	(0.9)	3	(1.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.5)	0		0	
血中コレステロール増加	0		0		2	(0.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0		5	(2.3)	6	(2.7)
血中カリウム減少	1	(0.5)	0		0	
血中トリグリセリド増加	0		0		1	(0.5)
尿中血陽性	0		0		1	(0.5)
体温上昇	0		0		1	(0.5)
握力低下	0		1	(0.5)	0	
ヘマトクリット減少	1	(0.5)	0		0	
ヘモグロビン減少	2	(0.9)	0		1	(0.5)
肝酵素上昇	1	(0.5)	0		0	
肝機能検査値上昇	0		1	(0.5)	1	(0.5)
低比重リポ蛋白増加	0		0		1	(0.5)
リンパ球数減少	0		0		2	(0.9)
ナチュラルキラー細胞数減少	0		1	(0.5)	0	
好中球数減少	0		1	(0.5)	2	(0.9)
血小板数減少	0		0		1	(0.5)
赤血球数減少	1	(0.5)	0		0	
体重減少	0		0		1	(0.5)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=221)		ABT-494 15 MG QD (N=221)		ABT-494 30 MG QD (N=219)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
白血球数減少	0		1	(0.5)	3	(1.4)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	7	(3.2)	11	(5.0)	21	(9.6)
代謝および栄養障害						
食欲減退	0		1	(0.5)	0	
糖尿病	1	(0.5)	0		0	
コントロール不良の糖尿病	0		1	(0.5)	0	
脂質異常症	0		1	(0.5)	0	
体液貯留	1	(0.5)	0		0	
高コレステロール血症	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.9)
高血糖	0		0		1	(0.5)
高脂血症	0		0		1	(0.5)
低カルシウム血症	0		1	(0.5)	0	
低クロール血症	0		0		1	(0.5)
低血糖	1	(0.5)	1	(0.5)	0	
低カリウム血症	4	(1.8)	1	(0.5)	0	
低脂血症	2	(0.9)	1	(0.5)	0	
低ナトリウム血症	0		0		2	(0.9)
食欲亢進	0		2	(0.9)	0	
乳酸アシドーシス	1	(0.5)	0		0	
ラクトース不耐性	0		1	(0.5)	0	
2型糖尿病	0		1	(0.5)	0	
ビタミンD欠乏	1	(0.5)	1	(0.5)	0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	10	(4.5)	12	(5.4)	6	(2.7)
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	2	(0.9)	0		0	
背部痛	2	(0.9)	6	(2.7)	1	(0.5)
骨痛	0		0		1	(0.5)
滑液包炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0	
肋軟骨炎	0		0		1	(0.5)
側腹部痛	0		1	(0.5)	1	(0.5)
椎間板突出	0		0		1	(0.5)
筋痙縮	2	(0.9)	1	(0.5)	1	(0.5)
筋力低下	1	(0.5)	0		0	
筋骨格系胸痛	0		0		2	(0.9)
筋肉痛	0		0		2	(0.9)
頚部痛	1	(0.5)	0		1	(0.5)
変形性関節症	0		1	(0.5)	1	(0.5)
骨減少症	1	(0.5)	0		1	(0.5)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=221)		ABT-494 15 MG QD (N=221)		ABT-494 30 MG QD (N=219)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
四肢痛	0		1	(0.5)	1	(0.5)
関節リウマチ	10	(4.5)	4	(1.8)	4	(1.8)
リウマトイド結節	1	(0.5)	0		0	
側弯症	1	(0.5)	0		1	(0.5)
軟部組織腫脹	0		0		1	(0.5)
脊柱平坦化	1	(0.5)	0		0	
変形性脊椎症	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.5)
脊椎痛	1	(0.5)	1	(0.5)	0	
滑液嚢腫	1	(0.5)	0		0	
顎関節症候群	0		1	(0.5)	0	
腱鞘炎	0		0		1	(0.5)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	21	(9.5)	17	(7.7)	18	(8.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
B細胞性小リンパ球性リンパ腫	0		0		1	(0.5)
基底細胞癌	0		0		1	(0.5)
慢性リンパ性白血病	0		0		1	(0.5)
メラノサイト性母斑	0		0		1	(0.5)
卵巣胚細胞良性奇形腫	0		1	(0.5)	0	
甲状腺腺腫	0		0		1	(0.5)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		1	(0.5)	4	(1.8)
神経系障害						
自律神経失調	0		1	(0.5)	0	
灼熱感	0		0		1	(0.5)
手根管症候群	0		0		1	(0.5)
浮動性めまい	1	(0.5)	6	(2.7)	1	(0.5)
頭痛	12	(5.4)	9	(4.1)	8	(3.7)
知覚過敏	1	(0.5)	0		0	
感覚鈍麻	0		0		4	(1.8)
虚血性脳卒中	0		0		1	(0.5)
片頭痛	0		1	(0.5)	0	
神経圧迫	1	(0.5)	0		0	
末梢性ニューロパチー	0		0		1	(0.5)
後頭神経痛	0		0		1	(0.5)
錯感覚	0		1	(0.5)	1	(0.5)
多発ニューロパチー	1	(0.5)	0		0	
失神寸前の状態	1	(0.5)	0		1	(0.5)
坐骨神経痛	0		1	(0.5)	2	(0.9)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=221)		ABT-494 15 MG QD (N=221)		ABT-494 30 MG QD (N=219)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傾眠	0		2	(0.9)	0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	15	(6.8)	17	(7.7)	20	(9.1)
精神障害						
不安	0		0		1	(0.5)
双極性障害	0		1	(0.5)	0	
うつ病	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.9)
不眠症	1	(0.5)	1	(0.5)	0	
神経過敏	0		0		1	(0.5)
人格変化	0		0		1	(0.5)
睡眠障害	0		1	(0.5)	0	
自殺企図	0		1	(0.5)	0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2	(0.9)	4	(1.8)	5	(2.3)
腎および尿路障害						
急性腎障害	1	(0.5)	0		0	
急性腎前性腎不全	1	(0.5)	0		0	
血尿	1	(0.5)	0		0	
白血球尿	1	(0.5)	0		0	
腎結石症	0		1	(0.5)	0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	4	(1.8)	1	(0.5)	0	
生殖系および乳房障害						
乳房痛	0		1	(0.5)	0	
月経困難症	1	(0.5)	1	(0.5)	0	
閉経期症状	0		1	(0.5)	0	
月経過多	0		0		1	(0.5)
月経遅延	0		1	(0.5)	0	
不規則月経	0		0		1	(0.5)
卵巣嚢胞	1	(0.5)	0		0	
腟出血	0		0		1	(0.5)
外陰腟乾燥	0		0		1	(0.5)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2	(0.9)	4	(1.8)	4	(1.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
無気肺	0		0		1	(0.5)
気管支拡張症	0		0		1	(0.5)
咳嗽	2	(0.9)	8	(3.6)	3	(1.4)
労作性呼吸困難	1	(0.5)	0		0	
肺気腫	1	(0.5)	0		0	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=221)		ABT-494 15 MG QD (N=221)		ABT-494 30 MG QD (N=219)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
鼻出血	0		1	(0.5)	0	
低酸素症	0		0		1	(0.5)
鼻閉	0		0		1	(0.5)
器質化肺炎	1	(0.5)	0		0	
口腔咽頭痛	1	(0.5)	3	(1.4)	1	(0.5)
胸膜炎	0		0		1	(0.5)
湿性咳嗽	0		0		1	(0.5)
肺腫瘤	1	(0.5)	1	(0.5)	0	
ラ音	1	(0.5)	0		0	
気道うっ血	0		0		1	(0.5)
アレルギー性鼻炎	1	(0.5)	0		0	
鼻漏	0		1	(0.5)	0	
副鼻腔うっ血	0		1	(0.5)	1	(0.5)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	9	(4.1)	14	(6.3)	8	(3.7)
皮膚および皮下組織障害						
ざ瘡	0		1	(0.5)	1	(0.5)
脱毛症	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.9)
アトピー性皮膚炎	0		1	(0.5)	0	
皮膚乾燥	1	(0.5)	0		0	
紅斑	0		2	(0.9)	0	
多汗症	1	(0.5)	0		0	
斑	1	(0.5)	0		0	
寝汗	0		0		1	(0.5)
爪破損	0		0		1	(0.5)
そう痒症	1	(0.5)	1	(0.5)	0	
全身性そう痒症	0		1	(0.5)	0	
発疹	2	(0.9)	1	(0.5)	4	(1.8)
全身性皮疹	0		0		1	(0.5)
そう痒性皮疹	1	(0.5)	0		0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	7	(3.2)	7	(3.2)	9	(4.1)
血管障害						
動脈硬化症	0		0		1	(0.5)
本態性高血圧症	0		0		1	(0.5)
血腫	0		1	(0.5)	1	(0.5)
ほてり	0		0		1	(0.5)
高血圧	5	(2.3)	3	(1.4)	2	(0.9)
低血圧	1	(0.5)	0		0	
表在性静脈炎	0		0		1	(0.5)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=221)		ABT-494 15 MG QD (N=221)		ABT-494 30 MG QD (N=219)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血栓性静脈炎	0		0		1	(0.5)
血管炎	1	(0.5)	0		0	
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	7	(3.2)	4	(1.8)	7	(3.2)

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 FIRST DOSE OF STUDY DRUG IN PERIOD 2 OR UP TO 30 DAYS AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG IF SUBJECT DISCONTINUED STUDY DRUG PREMATURELY FROM PERIOD 1 OF THE STUDY.

Program Source Code: /deshmax/SDA/ABT-494/RA/CSR/M13-549/G/14.3/PCMS_RUN/m13549ae.sas

相互参照：M13-549 試験 CSR W12 Table 14.3__1.2.1

表 2. 投与 12 週時までの治験薬との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=221)		ABT-494 15 MG QD (N=221)		ABT-494 30 MG QD (N=219)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ANY ADVERSE EVENT	45	(20.4)	47	(21.3)	52	(23.7)
血液およびリンパ系障害						
貧血	1	(0.5)	0		0	
白血球減少症	0		2	(0.9)	4	(1.8)
リンパ球減少症	1	(0.5)	1	(0.5)	3	(1.4)
大赤血球症	0		1	(0.5)	0	
好中球減少症	0		2	(0.9)	6	(2.7)
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(0.5)	4	(1.8)	8	(3.7)
心臓障害						
心房細動	1	(0.5)	0		0	
うっ血性心不全	0		1	(0.5)	0	
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(0.5)	1	(0.5)	0	
耳および迷路障害						
回転性めまい	0		1	(0.5)	0	
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		1	(0.5)	0	
眼障害						
霧視	0		1	(0.5)	0	
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		1	(0.5)	0	
胃腸障害						
腹部不快感	0		1	(0.5)	0	
腹痛	1	(0.5)	0		2	(0.9)
上腹部痛	0		2	(0.9)	1	(0.5)
慢性胃炎	0		0		1	(0.5)
便秘	1	(0.5)	1	(0.5)	0	
下痢	6	(2.7)	4	(1.8)	1	(0.5)
口内乾燥	2	(0.9)	0		0	
おくび	0		1	(0.5)	0	
鼓腸	0		1	(0.5)	0	
排便回数増加	0		0		1	(0.5)
胃炎	1	(0.5)	0		0	
びらん性胃炎	0		0		1	(0.5)
胃食道逆流性疾患	1	(0.5)	1	(0.5)	0	
口腔内潰瘍形成	0		1	(0.5)	1	(0.5)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=221)		ABT-494 15 MG QD (N=221)		ABT-494 30 MG QD (N=219)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
悪心	3	(1.4)	9	(4.1)	1	(0.5)
口内炎	0		0		1	(0.5)
歯痛	0		1	(0.5)	0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	13	(5.9)	16	(7.2)	8	(3.7)
一般・全身障害および投与部位の状態						
医薬品副作用	0		1	(0.5)	0	
無力症	0		0		1	(0.5)
胸痛	2	(0.9)	0		0	
悪寒	0		1	(0.5)	1	(0.5)
顔面浮腫	1	(0.5)	0		0	
疲労	1	(0.5)	2	(0.9)	1	(0.5)
空腹	0		0		1	(0.5)
炎症性疼痛	1	(0.5)	0		0	
インフルエンザ様疾患	0		0		1	(0.5)
倦怠感	0		0		1	(0.5)
末梢性浮腫	1	(0.5)	0		1	(0.5)
末梢腫脹	0		2	(0.9)	0	
発熱	0		1	(0.5)	2	(0.9)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	6	(2.7)	7	(3.2)	7	(3.2)
感染症および寄生虫症						
気管支炎	2	(0.9)	2	(0.9)	2	(0.9)
エンテロウイルス感染	0		1	(0.5)	0	
せつ	0		1	(0.5)	0	
胃腸炎	0		0		1	(0.5)
単純ヘルペス	0		1	(0.5)	1	(0.5)
帯状疱疹	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.5)
インフルエンザ	0		0		2	(0.9)
鼻咽頭炎	2	(0.9)	2	(0.9)	4	(1.8)
口腔カンジダ症	1	(0.5)	0		0	
口腔ヘルペス	1	(0.5)	0		3	(1.4)
中耳炎	1	(0.5)	0		0	
レンサ球菌性咽頭炎	1	(0.5)	0		0	
肺炎	2	(0.9)	0		1	(0.5)
膿皮症	0		1	(0.5)	0	
気道感染	0		0		1	(0.5)
ウイルス性気道感染	1	(0.5)	0		0	
鼻炎	0		1	(0.5)	0	
副鼻腔炎	0		4	(1.8)	0	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=221)		ABT-494 15 MG QD (N=221)		ABT-494 30 MG QD (N=219)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
歯膿瘍	1	(0.5)	0		0	
上気道感染	5	(2.3)	4	(1.8)	3	(1.4)
尿路感染	3	(1.4)	0		0	
ウイルス性上気道感染	0		0		1	(0.5)
ブドウ球菌性創感染	0		0		1	(0.5)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	20	(9.0)	17	(7.7)	20	(9.1)
臨床検査						
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	(1.4)	0		3	(1.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(1.4)	1	(0.5)	2	(0.9)
血中コレステロール増加	0		0		2	(0.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0		3	(1.4)	5	(2.3)
血中トリグリセリド増加	0		0		1	(0.5)
体温上昇	0		0		1	(0.5)
握力低下	0		1	(0.5)	0	
ヘモグロビン減少	0		0		1	(0.5)
肝酵素上昇	1	(0.5)	0		0	
肝機能検査値上昇	0		0		1	(0.5)
低比重リポ蛋白増加	0		0		1	(0.5)
リンパ球数減少	0		0		2	(0.9)
ナチュラルキラー細胞数減少	0		1	(0.5)	0	
好中球数減少	0		1	(0.5)	2	(0.9)
白血球数減少	0		1	(0.5)	2	(0.9)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	4	(1.8)	6	(2.7)	14	(6.4)
代謝および栄養障害						
高コレステロール血症	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.9)
高脂血症	0		0		1	(0.5)
低クロール血症	0		0		1	(0.5)
低脂血症	1	(0.5)	1	(0.5)	0	
低ナトリウム血症	0		0		2	(0.9)
食欲亢進	0		2	(0.9)	0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2	(0.9)	4	(1.8)	5	(2.3)
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	0		1	(0.5)	0	
側腹部痛	0		0		1	(0.5)
筋肉痛	0		0		1	(0.5)
関節リウマチ	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.5)
リウマトイド結節	1	(0.5)	0		0	

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=221)		ABT-494 15 MG QD (N=221)		ABT-494 30 MG QD (N=219)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2	(0.9)	2	(0.9)	3	(1.4)
神経系障害						
浮動性めまい	0		4	(1.8)	1	(0.5)
頭痛	4	(1.8)	5	(2.3)	2	(0.9)
感覚鈍麻	0		0		2	(0.9)
片頭痛	0		1	(0.5)	0	
傾眠	0		2	(0.9)	0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	4	(1.8)	8	(3.6)	5	(2.3)
精神障害						
うつ病	0		0		1	(0.5)
不眠症	0		1	(0.5)	0	
人格変化	0		0		1	(0.5)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		1	(0.5)	2	(0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	0		1	(0.5)	1	(0.5)
鼻閉	0		0		1	(0.5)
器質化肺炎	1	(0.5)	0		0	
口腔咽頭痛	0		2	(0.9)	0	
肺腫瘤	0		1	(0.5)	0	
ラ音	1	(0.5)	0		0	
副鼻腔うっ血	0		1	(0.5)	1	(0.5)
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2	(0.9)	4	(1.8)	2	(0.9)
皮膚および皮下組織障害						
ざ瘡	0		0		1	(0.5)
脱毛症	0		0		1	(0.5)
アトピー性皮膚炎	0		1	(0.5)	0	
皮膚乾燥	1	(0.5)	0		0	
紅斑	0		1	(0.5)	0	
多汗症	1	(0.5)	0		0	
爪破損	0		0		1	(0.5)
発疹	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.5)
全身性皮疹	0		0		1	(0.5)
そう痒性皮疹	1	(0.5)	0		0	
---	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	4	(1.8)	3	(1.4)	4	(1.8)
血管障害						

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=221)		ABT-494 15 MG QD (N=221)		ABT-494 30 MG QD (N=219)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
本態性高血圧症	0		0		1	(0.5)
高血圧	3	(1.4)	1	(0.5)	0	
----------	---		---		---	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	3	(1.4)	1	(0.5)	1	(0.5)

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

Program Source Code: /deshmax/SDA/ABT-494/RA/CSR/M13-549/G/14.3/PCMS_RUN/m13549aesi.sas

相互参照：M13-549 試験 CSR W12 Table 14.3__1.6

重篤な有害事象の叙述

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
手首関節骨折	X			

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

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
HALLUX VALGUS WITH REUMA NODULES	
PERICARDITIS	[redacted]19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: REMOVAL REUMA NODULES (PRE-PLANNED)	[redacted]20[redacted]

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

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	/	

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVONORGESTREL	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MELOXICAM	7.5 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	-195	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	LEFT WRIST FRACTURE
Preferred term	手首関節骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 30
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	77
Duration of AE	48 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	FALL
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* 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～）であった。被験者は手首関節骨折を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 30 日目，被験者は転倒して左手首関節を骨折し，入院した。手首関節の整復術が行われた。治療薬は報告されなかった。本事象のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 77 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，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，副腎皮質ステロイドの慢性使用による骨粗鬆症が疑われる被験者での転倒を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
卵巣胚細胞良性奇形腫	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	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DERMOID CYST OF THE OVARY	[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 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 85	85
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 86	/	

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
BCG VACCINE			Y: 19[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
MELOXICAM	15 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING

METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SULFASALAZINE	1 G	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
ENOXAPARIN	0.4 MG	QD	70	74

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	WORSENING OF DERMOID CYST OF LEFT OVARY
Preferred term	卵巣胚細胞良性奇形腫
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 70
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	74
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	NO OTHER REASON FOR EVENT.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，4[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，卵巣の皮様嚢腫であった。被験者は卵巣胚細胞良性奇形腫の悪化を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 70 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は，卵巣胚細胞良性奇形腫の悪化のため入院した。特異的な症状は報告されなかった。婦人科腫瘍学の専門医を受診後，手術が行われることとなった。左卵巣摘出を伴う腹腔鏡下子宮摘出術が計画され，実施された。組織学的所見から，悪性ではない正常卵巣組織及び嚢胞が認められた。投与 69～73 日目，本事象のため治験薬の投与が中断された。投与 74 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，卵巣胚細胞良性奇形腫の悪化は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，本若年女性被験者の登録時に症状が認められた左卵巣の皮様嚢腫の悪化を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

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

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

Medical History*	Onset Date
COGNITIVE OR PSYCHIATRIC DISORDER: BIPOLAR DISORDER	[redacted]20[redacted]
DIABETES MELLITUS	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: RIGHT KNEE	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ASPIRATION OF RIGHT KNEE JOINT DUE SWELLING	[redacted]20[redacted]
OBESITAS	20[redacted]
POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME	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 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 83	83
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 84	/	

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
SULFASALAZINE	1000 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
METFORMIN	1 G	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
SITAGLIPTIN	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LOSARTAN	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
HYDROXYCHLOROQUINE	300 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	1 G	PRN	-262	ONGOING
PREDNISOLONE	5 MG	QD	-57	ONGOING
CHARCOAL, ACTIVATED	UNK OTHER	PRN	50	50

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ATTEMPTED SUICIDE
Preferred term	自殺企図
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 50
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	51
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	BIPOLAR DISORDER
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, LIFE THREATENING

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，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，双極性障害であった。被験者は自殺企図を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 50 日目，被験者（発現時の年齢 3[redacted] 歳）はビソプロロール 5 mg を 83 錠服用後，入院した。医療従事者により活性炭が投与され，クエチアピン及び melatonin の投与が開始された。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 51 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，自殺企図は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，双極性感情障害を含むうつ病の既往歴を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
脊椎圧迫骨折	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
HYPERTENSION	19[redacted]
OSTEOPOROSIS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ATRIAL FIBRILLATION	[redacted]20[redacted]
HERPES ZOOSTER	[redacted]20[redacted]
HYPERURICAEMIA	[redacted]20[redacted]
NEPHROLITHIASIS	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: VARIX SURGERY	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, P10Y 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 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	/	

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
ACENOCOUMAROL	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ALLOPURINOL	75 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	1000 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BISOPROLOL	75 MG	QD	-297	ONGOING
SULFASALAZINE	1000 MG	BID	-143	ONGOING
METAMIZOLE	500 MG	QD	12	13

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	VERTEBRA COMPRESSION FRACTURA
Preferred term	脊椎圧迫骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 32
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	54
Duration of AE	23 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	DUE TO SENILIS OSTEOPOROSES
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY

* 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。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び骨粗鬆症であった。被験者は脊椎圧迫骨折を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 32 日目，被験者は背部痛を認めた。脊椎圧迫骨折と診断された。投与 54 日目，被験者は入院し，脊椎の整復術を受けた。関連する併用薬は，メチルプレドニゾロン及び colecalciferol 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 54 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，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，年齢（7[redacted] 歳），副腎皮質ステロイド（メチルプレドニゾロン）の慢性使用及び骨粗鬆症の原因である関節リウマチそのものを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
水痘帯状疱疹性肺炎				X
水痘帯状疱疹ウイルス感染	X	X		X

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

Medical History*	Onset Date
PEPTIC ULCER DISEASE: NONACTIVE	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (ONGOING, 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 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 27	27

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
BCG VACCINE			Y: 19[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	-260	28

METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	-260	28
METHYLPREDNISOLONE	8 MG	QD	-241	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	-64	ONGOING
SULFASALAZINE	1000 MG	QD	-63	ONGOING
DICLOFENAC	75 MG	QD	28	29
ACICLOVIR	800 MG	OTHER	28	30
NYSTATIN	500000 IU	QID	29	37
CEFUROXIME	1500 MG	TID	29	38
IBUPROFEN	400 MG	QD	30	38

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

Event Description	VARICELLA ZOSTER
Preferred term	水痘帯状疱疹ウイルス感染
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 26
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	38 (11 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
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	THE PATIENT INFORMED THAT HIS DAUGHTER HAD CHICKEN POX 3 WEEKS AGO
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	VARICELLA ZOSTER CAUSED PNEUMONIA
Preferred term	水痘帯状疱疹性肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 30 (3 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	38 (11 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Duration of AE	9 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY

Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，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。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は水痘帯状疱疹ウイルス感染及び水痘帯状疱疹性肺炎を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 26 日目，被験者は発疹と発熱を認めた。被験者には水痘帯状疱疹ワクチンの接種歴がなく，3 週間前に家族が水痘に感染していた。関連する臨床検査値を下表に示す。2 日後，被験者は入院し，水痘帯状疱疹ウイルス感染と診断された。併用関節リウマチ治療薬は，メトトレキサート（以下「MTX」）及びメチルプレドニゾロンであった。治療薬として，アシクロビル，セフロキシム，イブプロフェン及び diclophenac が投与された。投与 30 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 3 日目），胸部 X 線検査で両側性肺炎が認められ，水痘帯状疱疹性肺炎と診断された。肺炎のため，併用薬の MTX の投与が中断された。水痘帯状疱疹ウイルス感染のため，治験薬の投与は中止され（最終投与日は投与 27 日目），被験者は試験を中止した。投与 38 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 11 日目），被験者は退院し，いずれの事象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，水痘帯状疱疹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，他の病因として，MTX 及び prednisone の投与による慢性的な免疫抑制状態での水痘帯状疱疹ウイルス（主に水痘）への曝露を挙げた。

治験責任医師は，水痘帯状疱疹性肺炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Lymphocytes Reference Range: 0.91 – 4.28 × 10^9/L	Neutrophils Reference Range: 1.96 – 7.23 × 10^9/L
Day 1 (Baseline)	1.42	7.60
Day 15	1.50	6.41
Day 45	2.30	4.00

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
口腔カンジダ症				X
ウイルス性上気道感染	X			X

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

Medical History*	Onset Date
ASTHMA	20[redacted]
DIABETES MELLITUS	19[redacted]
HYPOTHYROIDISM	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
INFECTION RELATED COLITIS	[redacted]20[redacted]

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

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	/	

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
SERETIDE	2 OTHER	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	10 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	57
INSULIN ASPART	3 ML	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVOTHYROXINE	100 UG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	1 G	PRN	-111	ONGOING
IBUPROFEN	400 MG	TID	-109	57
OMEPRAZOLE	20 MG	BID	-109	ONGOING
ROXITHROMYCIN	150 MG	BID	22	29
AUGMENTIN	625 MG	TID	37	41

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

Event Description	VIRAL UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION
Preferred term	ウイルス性上気道感染
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 14
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	45
Duration of AE	32 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

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	ORAL THRUSH
Preferred term	口腔カンジダ症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 42
Age at AE Onset	7[redacted]

AE Stopped Rx Day	
Duration of AE	
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，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～），喘息及び糖尿病であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者はウイルス性上気道感染及び口腔カンジダ症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 14 日目，被験者はウイルス性上気道感染を発現した。被験者は同様の症状を有する家族（配偶者）と接触していた。症状は，発熱，咳嗽，鼻汁，嗜眠及び脱力であった。3 日後，被験者は入院した。胸部 X 線検査で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。微生物学的検査の結果は得られなかった。入院の翌日，被験者は退院した。治療薬として，roxythromycin 及びオーグメンチン配合錠が投与された。関連する併用薬は，メトトレキサート（以下「MTX」）及び seretide であった。投与 18～22 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 45 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，ウイルス性上気道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，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，配偶者からのウイルス感染を挙げ，MTX の常用による免疫不全状態でなくとも一般的に起こりうることであるとした。

Clinical Course of Event 2:

投与 42 日目，ウイルス性上気道感染が継続中で，roxythromycin 及びオーグメンチン配合錠による治療を受けていた被験者は，口腔カンジダ症を発現した。関連する併用薬は，MTX 及び seretide であった。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。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。追加情報は提供されなかった。

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	Lymphocytes Reference Range: 0.8 – 3 × 10^9/L	Neutrophils Reference Range: 1.96-7.23 × 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 3.8 – 10.7 × 10^9/L
Day 1 (Baseline)	1.36	6.64	9.1
Day 15	0.78	5.34	6.7
Day 17	Not provided	Not provided	9.3 (reference range: 4.0 – 11.0 × 10^9/L)
Day 29	0.94	9.78	11.8
Day 57	0.63	5.94	7.2

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
手首関節骨折	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
DEGENERATIVE DISC DISEASE: DEGENERATIVE DISEASE OF THE LUMBAL SPINE	[redacted]20[redacted]
DEGENERATIVE DISC DISEASE: DEGENERATIVE DISEASE OF THE THORACIC SPINE	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
NEPHROLITHIASIS: NEPHROLITHIASIS	20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
VARICOSE VEINS	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: CHOLECYSTECTOMY	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 83	83
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 84	/	

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
FOLIC ACID	15 MG	EVERY WEEK	Y: 19[redacted]	ONGOING
RAMIPRIL	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
TRIMETAZIDINE	35 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BISOPROLOL	2.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	75 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALCIUM D3	1 OTHER	QD	-107	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-107	ONGOING
PHOSPHOLIPIDS	300 MG	TID	-107	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	FRACTURE OF BONES OF THE WRIST
Preferred term	手首関節骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 38
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	78
Duration of AE	41 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	FALL
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, 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。関連する病歴は，骨粗鬆症であった。被験者は手首関節骨折を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 38 日目，被験者は転倒し，右手首の疼痛のため入院した。X 線検査で右橈骨遠位端の骨折及び骨粗鬆症が認められた。右手首をギプスで固定し，翌日，被験者は退院した。投与 38 日目，本事象のため治験薬の投与が中断され，投与 45 日目に再開された。投与 78 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，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，転倒及び骨粗鬆症を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
感染性小腸結腸炎	X			X

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

Medical History*	Onset Date
CHOLELITHIASIS: CHOLECYSTECTOMY	[redacted]20[redacted]
DEGENERATIVE DISC DISEASE: INTERVERTEBRAL DISC PROTRUSION	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (ONGOING, P15Y 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 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	/	

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
ETORICOXIB	90 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEFLUNOMIDE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
INDAPAMIDE	2.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
VALSARTAN	160 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METOPROLOL	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SPEKTRAMOX	1000 MG	BID	58	64

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

Event Description	ENTEROCOLITIS INFECTIOUS
Preferred term	感染性小腸結腸炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 68
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	78
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	TRIP TO INDIA
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

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

Clinical Course of Event 1:

投与 68 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は，感染性小腸結腸炎を発現し，39°C の発熱，胃痛，嘔吐，1 日 10～12 回の液状便及び無力症の症状を伴い 5 日後に入院した。被験者は先行して感染性皮膚炎を発現（消失）しており，インドへの渡航歴（3 ヵ月前）を有していた。糞便培養の結果，アシネトバクター陽性であり，蟯虫，ウイルス感染又は蠕虫は陰性であった。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，シプロフロキサシン，diosmectite，bacillus subtilis 及びパンクレアチンが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，レフルノミド及びメチルプレドニゾロンであった。投与 67～71 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，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，感染性小腸結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。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	**Lymphocytes Reference Range: 0.8 – 3 × 10^9/L**	**Neutrophils Reference Range: 1.96 – 7.23 × 10^9/L**	**White Blood Cells Reference Range: 3.8 – 10.7 × 10^9/L**
Day –28 (Baseline)	2.53	6.21	9.6
Day 14	2.22	1.97	5.0
Day 30	1.79	4.34	6.7
Day 57	1.46	2.53	4.7
Day 74	Not provided	Not provided	11.2 (reference range: 4 – 9 × 10^9/L)
Day 88	Not provided	Not provided	8.1 (reference range: 4 – 9 × 10^9/L)

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
虚血性脳卒中	X			X
発熱		X		

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

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
D VITAMIN DEFFICIENCE	[redacted]20[redacted]
DYSPEPSIA	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 62	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
CO-DIOVAN	160 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BUDESONIDE W/FORMOTEROL FUMARATE	320 UG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
ESOMEPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	25000 IU	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	-327	ONGOING
DEXKETOPROFEN	25 MG	QD	-172	ONGOING
NICOVIT	300 MG	QD	-14	ONGOING
ENOXAPARIN	40 MG	QD	55	67
ACETYLSALICYLIC ACID	300 MG	QD	55	ONGOING
ATORVASTATIN	80 MG	QD	55	ONGOING
LORAZEPAM	1 MG	QD	55	ONGOING
LEVOFLOXACIN	500 MG	QD	59	67

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

Event Description	ISCHEMIC STROKE
Preferred term	虚血性脳卒中
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 54
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	70 (8 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Duration of AE	17 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	74 YEARS OLD FAME WITH HYPERTENSION AND ATHEROSCLEROSIS
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	UNKNOWN FEVER
Preferred term	発熱
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 60
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	67 (5 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Duration of AE	8 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	NONE

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 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。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は虚血性脳卒中及び発熱を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 54 日目，好中球減少症が継続していた被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は，4～5 時間の構語障害及び左顔面麻痺により入院した。コンピュータ断層撮影検査で右頭頂部に 8 mm の虚血性領域が認められた。核磁気共鳴画像法検査では，左大脳基底核に急性梗塞が認められた。入院中，被験者はアテローム性動脈硬化症と診断された。治療薬として，acetylsalicylic acid，アトルバスタチン，ロラゼパム及びエノキサパリンが投与された。関連する併用薬は，co-diovan 及びメトトレキサートであった。投与 54～56 日目，虚血性脳卒中のため治験薬の投与は中断され，虚血性脳卒中の再発は認められなかった。症状に反して，被験者に顕著な障害は認められず，普段どおりの仕事や活動のいずれも行うことが可能であった。投与 60 日目，被験者は原因不明の発熱を発現した。治療薬として，レボフロキサシン及びアジスロマイシンが投与された。感染症は報告されなかった。関連する臨床検査値を下表に示す。発熱のため，治験薬の投与は中止され（最終投与日は投与 62 日目），被験者は試験を中止した。投与 67 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 5 日目），発熱は消失したと判断された。投与 70 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 8 日目），被験者は退院し，虚血性脳卒中は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，虚血性脳卒中は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，高血圧の病歴，年齢（7[redacted] 歳）及び体容量指数（以下「BMI」）高値（スクリーニング時の BMI は 29.4）を挙げた。

治験責任医師は，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	Lymphocytes Reference Range: 0.80 – 3.00 × 10^9/L	Neutrophils Reference Range: 1.96 – 7.23 × 10^9/L	White Blood Cell Count Reference Range: 3.80 – 10.70 × 10^9/L
Day 1 (Baseline)	1.21	2.34	4.1
Day 29	1.27	1.95	3.5
Day 58	0.80	3.48	4.8

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
ブドウ球菌性創感染	X	X		X

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

Medical History*	Onset Date
DIABETES MELLITUS	[redacted]20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	[redacted]20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: HYPERTRIGLYCERIDEMIA	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
SLEEP APNEA	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHRONIC FATIGUE	[redacted]20[redacted]
SKIN STAPH INFECTION	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: (B) CARPAL TUNNEL REPAIR DUE TO CARPAL TUNNEL SYNDROME	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: CERVICAL DISC REPAIR DUE TO INJURY	[redacted]20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: ANAL WART REMOVAL FOR HPV	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (ONGOING, 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 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 57	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
OBETROL	60 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DULOXETINE	60 MG	QD	-335	ONGOING
GABAPENTIN	100 MG	BID	-335	ONGOING
LOSARTAN	100 MG	QD	-335	ONGOING
OMEPRAZOLE	40 MG	QD	-335	ONGOING
PREDNISONE	10 MG	QD	-214	29
FOLIC ACID	1 MG	QD	-214	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	15	ONGOING
CEFALEXIN	500 MG	BID	51	54
BACTRIM	800/160 MG	BID	51	ONGOING
CEFTRIAXONE	1 G	OTHER	57	58
MORPHINE	4 MG	OTHER	57	58
MORPHINE	2 MG	OTHER	57	58
ONDANSETRON	4 MG	OTHER	57	58
PARACETAMOL	1 G	OTHER	57	58
PIP/TAZO	3.375 G	OTHER	57	58
PROMETHAZINE	25 MG	OTHER	57	58
VANCOMYCIN	UNKNOWN OTHER	OTHER	57	58

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

Event Description	WOUND INFECTION- MRSA OF RIGHT RING FINGER
Preferred term	ブドウ球菌性創感染
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 57
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	59 (2 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Duration of AE	3 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	STUDY DRUG MAY HAVE SUPPRESSED IMMUNE SYSTEM SO MAY

	HAVE LED TO MRSA.
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～），糖尿病及び皮膚のブドウ球菌感染であった。ステロイド（20[redacted] 年）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者はブドウ球菌性創感染を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 57 日目，蜘蛛による咬傷に起因すると疑われる右薬指の蜂巣炎が継続中であった被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は，高度の浮腫，膿疱分泌物，右薬指の創部温感及び手腕全体の放散痛により入院した。関連する臨床検査値を下表に示す。被験者は右薬指創部のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（以下「MRSA」）感染症と診断され，陰圧閉鎖療法を用いた創部清拭を受けた。関連する併用薬は，bactrim，cephalexin 及びメトトレキサートであった。入院中に治療薬として，ピペラシリン／タゾバクタム静脈内投与及びバンコマイシンが投与され，退院後は bactrim の経口投与を継続した。追加の治療薬は，セフトリアキソン，paracetamol，モルヒネ，オンダンセトロン及びプロメタジンであった。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 57 日目），被験者は試験を中止した。投与 59 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 2 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，ブドウ球菌性創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，ブドウ球菌性創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，皮膚浸透（創傷）が創部への MRSA の感染を引き起こしたことを挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Lymphocytes Reference Range: 0.91 – 4.28 × 10^9/L	Neutrophils Reference Range: 1.96 – 7.23 × 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 3.8 – 10.7 × 10^9/L
Day 1 (Baseline)	1.86	5.81	8.8
Day 15	2.01	4.54	7.4
Day 29	1.42	4.70	6.7
Day 57 (1 Day after last treatment in Period 1)	2.11	5.84	8.8
Day 76 (20 Days after last treatment in Period 1)	1.34	2.97	5.1

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
腎結石症	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
DEPRESSION: CLINICAL DEPRESSION	[redacted]19[redacted]
DIABETES MELLITUS: HIGH BLOOD SUGAR	[redacted]19[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: ELEVATED CHOLESTEROL	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION: HIGH BLOOD PRESSURE	[redacted]20[redacted]
KIDNEY DISORDER: KIDNEY STONES	[redacted]20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: DEGENERATIVE BONE DISORDER	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
SLEEP APNEA: OBSTRUCTED AIRWAY	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHRONIC CONSTIPATION	[redacted]20[redacted]
NARCOLEPSY	[redacted]20[redacted]
SEASONAL ALLERGIES	[redacted]20[redacted]
CARDIOVASCULAR: CARDIAC CATH FOR STRICTURE	[redacted]20[redacted]
GASTROINTESTINAL: EGD SURVEILLANCE	[redacted]20[redacted]
GASTROINTESTINAL: LAP CHOLECYSTECTOMY	[redacted]19[redacted]
GENITOURINARY: TOTAL HYSTERECTOMY	[redacted]19[redacted]
METABOLIC: PARATHYROIDECTOMY	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: (L) INTRAPHALANGEAL TENDON REPAIR	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: INCARCERATED RECURRENT VENTRAL HERNIA REDUCTION AND REPAIR = REPEAT	[redacted]19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: VENTRAL HERNIA MESH REPLACEMENT POST HERNIA REPAIR	[redacted]19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: VENTRAL HERNIA REPAIR	[redacted]19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)

CIGARETTES (NEVER)

CIGARS (NEVER)

PIPES (NEVER)

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 85	85
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 86	/	

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
VENLAFAXINE	75 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
FENOFIBRATE	150 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ATORVASTATIN	80 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FLUTICASONE	50 OTHER	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
INSULIN GLARGINE	20 OTHER	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
METFORMIN	1000 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	400 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ARMODAFINIL	250 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
DOCUSATE	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
DICLOFENAC	UNKNOWN OTHER	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
TRAMADOL	25-50 MG	PRN	Y: 20[redacted]	26
LOSARTAN	100 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	85
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	QD	-189	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	50,000 OTHER	QD	-189	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	RENAL STONE
Preferred term	腎結石症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 43
Age at AE Onset	6[redacted]

AE Stopped Rx Day	51
Duration of AE	9 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 CAUSE - METABOLIC IMBALANCE - HISTORY OF ELEVATION OF SERUM CALCIUM OXALATE
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	RENAL STONE
Preferred term	腎結石症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 51
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	55
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	HISTORY OF ELEVATED SERUM CALCIUM OXALATE
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。関連する病歴は，腎結石，高血圧，糖尿病及び血清中シュウ酸カルシウム増加であった。被験者は腎結石症を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 43 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は，腎仙痛，頻尿及び血尿のため受診した。X 線検査で大きな腎結石が認められた。被験者は入院し，膀胱鏡下で尿路ステント留置を受け，翌日退院した。投与 51 日目，腎結石症が悪化し，症状が軽減せず，疼痛が増したため，被験者は

再度受診した。外来で腎結石の除去術を受け，症状の軽減のため尿路ステント交換を受けた。腎結石症のため，治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 55 日目，腎結石症は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，腎結石症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，治験薬投与開始前の尿路結石（20[redacted] 年～）の既往歴を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
変形性関節症	X			

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

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: RESOLVED IN [redacted] 20[redacted]. PATIENT IS NOT TAKING ANY TREATMENT.	20[redacted]
ASTHMA	20[redacted]
CARDIAC ARRHYTHMIA: TREATING WITH ASPIRIN DAILY PRESCRIBED FROM DOCTOR	20[redacted]
DIVERTICULITIS	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHRONIC BACK PAIN	20[redacted]
COLONOSCOPY	20[redacted]
ELEVATED CHOLESTEROL	20[redacted]
HERPES ZOSTER	[redacted]20[redacted]
HOSPITALIZATION FOR CAR ACCIDENT	19[redacted]
HOT FLASHES	20[redacted]
NEARSIGHTED	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
SCOLIOSIS	20[redacted]
SLEEP APNEA	20[redacted]
TENSION HEADACHES	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: HIP REPLACEMENT	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: 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)
ABT-494 30 MG 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
ATORVASTATIN	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LISINOPRIL	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	2 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MACROGOL 3350	17 OTHER	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISONE	2.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
TRAMADOL	50 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BECLOMETASONE	80 OTHER	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ASCORBIC ACID	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MAGNESIUM	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MULTIVITAMIN	2 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	WORSENING OF OSTEOARTHRITIS RIGHT KNEE
Preferred term	変形性関節症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 107 (21 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Age at AE Onset	5[redacted]

AE Stopped Rx Day	110 (24 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
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 WAS ADMITTED TO THE HOSPITAL ON DAY OF SURGERY THAT WAS COMPLETED WITH NO COMPLICATIONS
Discontinued Study Drug 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，変形性関節症，関節リウマチ（20[redacted] 年～），背部痛，側弯症，膝及び股関節の人工関節置換術であった。被験者は変形性関節症の悪化を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 107 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 21 日目），被験者は右膝の変形性関節症の悪化のため予定どおり入院し，右膝全関節形成術を受けた。合併症は認められなかった。治療薬として，オキシコドン及び hydrocodone が投与された。治験薬の投与は本事象発現前に中止された（最終投与日は投与 86 日目）。投与 110 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 24 日目），被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。被験者は試験を中止した。

治験責任医師及び治験依頼者は，変形性関節症の悪化は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，既存の変形性関節症の経年的進行（疾患の自然経過）を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
B 細胞性小リンパ球性リンパ腫	X	X		X
慢性リンパ性白血病	X	X		X

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

Medical History*	Onset Date
CARDIAC ARRHYTHMIA: IRREGULAR HEARTBEAT	20[redacted]
COGNITIVE OR PSYCHIATRIC DISORDER: INSOMNIA	20[redacted]
DIABETES MELLITUS	20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: CATARACTS	20[redacted]
HYPERTENSION	19[redacted]
PNEUMONIA	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ALOPECIA, UNSPECIFIED	20[redacted]
ANXIETY	[redacted]20[redacted]
BLADDER INFECTION	[redacted]20[redacted]
BLOCKED ARTERIES IN LEGS	[redacted]20[redacted]
EDEMA	[redacted]20[redacted]
ENLARGED CERVICAL LYMPH NODES	[redacted]20[redacted]
FRACTURE OF LEFT FOOT	19[redacted]
HEART MURMUR	20[redacted]
MOUTH SORES	20[redacted]
POST MENOPAUSAL	20[redacted]
PROLAPSED BLADDER	20[redacted]
RIGHT KNEE MENISCUS TEAR	19[redacted]
SUN SENSITIVITY	19[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: REMOVAL OF CATARACTS	20[redacted]
GENITOURINARY: BLADDER SUSPENSION	20[redacted]

GENITOURINARY: TUBAL LIAGATION	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: REPAIR OF LEFT FOOT FRACTURE	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: REPAIR OF RIGHT KNEE MENISCUS TEAR	19[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 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 85	85
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 86	[redacted]20[redacted] / 113	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
ATENOLOL	100 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	81 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ZOLPIDEM	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METFORMIN	500 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	1000 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LORAZEPAM	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DAPAGLIFLOZIN	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CYANOCOBALAMIN	1000 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
HYDROCHLOROTHIAZIDE	25 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
VICODIN	5/325 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
ZOLPIDEM	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	24 MG	QD	25	25
METHYLPREDNISOLONE	20 MG	QD	26	26

METHYLPREDNISOLONE	16 MG	QD	27	27
METHYLPREDNISOLONE	12 MG	QD	28	28
METHYLPREDNISOLONE	8 MG	QD	29	29
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	QD	30	30

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

Event Description	SMALL LYMPHOCYTIC LYMPHOMA
Preferred term	B 細胞性小リンパ球性リンパ腫
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 36
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	UNKNOWN
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION, LIFE THREATENING

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

Event Description	CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA
Preferred term	慢性リンパ性白血病
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 36
Age at AE Onset	7[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	UNKNOWN
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION, LIFE

THREATENING

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。元喫煙者（1 箱／日を 40 年間，20[redacted] 年に禁煙）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。エタネルセプト（20[redacted] 年に 1 ヵ月間）の曝露歴があり，既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は B 細胞性小リンパ球性リンパ腫及び慢性リンパ性白血病を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 36 日目，被験者は，両側の頸部リンパ節の肥大を認めた。被験者は先行して関節リウマチの再燃（消失）を発現していた。投与 96 日目，生検の結果，慢性リンパ性白血病及び小リンパ球性リンパ腫が認められた。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，イブルチニブが投与された。関連する併用関節リウマチ治療薬は，メトトレキサート（以下「MTX」）であった。B 細胞性小リンパ球性リンパ腫及び慢性リンパ性白血病のため，治験薬の投与は中止され（最終投与日は投与 113 日目），被験者は試験を中止した。最終診察時点で，いずれの事象も未消失と判断された。

治験責任医師は，B 細胞性小リンパ球性リンパ腫及び慢性リンパ性白血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，いずれの事象も治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，小リンパ球性リンパ腫を引き起こすには 12～16 週間の治験薬投与では時間的な関連性は考えにくく，関節リウマチ患者（特に疾患活動性が高く，MTX による慢性的な免疫抑制状態下）ではリンパ増殖性疾患のリスクが増加することを挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Lymphocytes Reference Range: (15.4 – 48.5%)	Absolute Lymphocyte Count Reference Range: (0.80 – 3.00 × 10^3/uL)	Aspartate Aminotransferase Reference Range: (9 – 34 U/L)	Alanine Aminotransferase Reference Range: (6 – 32 U/L)
Day 1 (Baseline)	46.2	3.75	25	33
Day 29	31.2	4.42	20	33
Day 101	48.7% (15.0 – 43.0%)	4.9 × 10^3/mm^3 (0.8 – 3.1 × 10^3/mm^3)	40 U/L (0 – 32 U/L)	54 U/L (0 – 31 U/L)
Day 148 (35 Days after last treatment in Period 1)	86	26.96	38	43

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
変形性関節症	X			

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

Medical History*	Onset Date
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: PENICILLIN/SWELLING OF FACE/THROAT	19[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: CATARACTS (EARLY)	20[redacted]
OBESITY	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
COLON POLYPS	20[redacted]
DYSLIPIDEMIA	20[redacted]
HIP PAIN	20[redacted]
POOR DENTITION (MISSING AND BROKEN TEETH)	20[redacted]
SEASONAL ALLERGIES	19[redacted]
SHORTNESS OF BREATH	20[redacted]
T WAVE ABNORMALITY	[redacted]20[redacted]
GASTROINTESTINAL: ABDOMINAL, BULLET WOUND	19[redacted]
GASTROINTESTINAL: COLON POLYPS REMOVAL	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,2 - 4)
CIGARETTES (BEFORE, P20Y 1 PACK)	
CIGARS (ONGOING)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	/	

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
NAPROXEN	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	102
SULFASALAZINE	500 MG	BID	Y: 20[redacted]	208
IBUPROFEN	400 MG	PRN	73	ONGOING
PARACETAMOL	2 OTHER	PRN	73	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	WORSENING OF OSTEOARTHRITIS
Preferred term	変形性関節症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 73
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	216 (132 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Duration of AE	144 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	OSTEOARTHRITIS
Discontinued Study Drug 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 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（19[redacted] 年～），肥満，股関節疼痛及び変形性関節症であった。被験者は変形性関節症の悪化を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 73 日目，被験者は変形性関節症の悪化を発現した。主な症状は，右股関節の疼痛の悪化であった。整形外科を受診し，手術が予定された。投与 216 日目，被験者は入院し，右股関節の全関節形成術を受けた。治療薬として，paracetamol，イブプロフェン，vicodin 及びエノキサパリンが投与された。投与 216 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 132 日目），本事象は消失したと判断された。投与 202～224 日目，治験薬の投与が中断され，本事象の再発は認められなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は，変形性関節症の悪化は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，7[redacted] 歳の被験者が 20[redacted] 年から有している慢性的な股関節の疼痛の悪化は，関節リウマチの疼痛とは明らかに異なっており，変形性関節症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	Death	Event of Interest
冠動脈疾患	X			X

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

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: MILD	19[redacted]
ANGINA	20[redacted]
CORONARY ARTERY DISEASE: MODERATE	20[redacted]
DEGENERATIVE DISC DISEASE: BACK	20[redacted]
DEPRESSION: MILD	19[redacted]
DRUG ALLERGIES/REACTIONS: RANITIDINE (DIZZINESS)	20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	20[redacted]
MIGRAINE HEADACHE	20[redacted]
OBESITY	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]
SLEEP APNEA	20[redacted]
TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ANXIETY	19[redacted]
CARPAL TUNNEL	19[redacted]
CHRONIC FATIGUE	20[redacted]
CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY	20[redacted]
DEGENERATIVE JOINT DISEASE	20[redacted]
DRY MOUTH	20[redacted]
EDEMA (LOWER EXTREMITIES)	20[redacted]
EXERTIONAL DYSPNEA	20[redacted]
FIBROMYALGIA	20[redacted]

HERPES LABIALIS	20[redacted]
INSOMNIA (INTERMITTENT)	20[redacted]
NAUSEA	20[redacted]
PALPITATIONS (INTERMITTENT)	20[redacted]
PLANTAR FASCIITIS	19[redacted]
POST-MENOPAUSAL	20[redacted]
SEASONAL AFFECTIVE DISORDER	19[redacted]
SEASONAL SINUSITIS	20[redacted]
SJOGREN'S SYNDROME	20[redacted]
TRIGGER THUMB	19[redacted]
WEIGHT LOSS ATTEMPT	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: HIP REPLACEMENT (LEFT)	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: HIP REPLACEMENT (RIGHT)	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LASER SURGERY LEFT KNEE	20[redacted]

Tobacco Use*	**Alcohol Use**
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	**Route**	**First Dose Date/Day**	**Last Dose Date/Day**	**Duration (Days)**
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 90	90
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 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
HYDROXYCHLOROQUINE	200 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
BUPROPION	300 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
ACICLOVIR	200 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

METHOTREXATE	10 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
TRAZODONE	50 MG	PRN	Y: 20[redacted]	314
SUMATRIPTAN	25 MG	PRN	Y: 20[redacted]	70
HYDROXYZINE	50 MG	QID	Y: 20[redacted]	314
IBUPROFEN	600 MG	PRN	Y: 20[redacted]	70
SALBUTAMOL	1.25 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
DICLOFENAC	1 OTHER	PRN	Y: 20[redacted]	10
FLUTICASONE	50 UG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALCIUM MAGNESIUM POTASSIUM CARBONA	630 MG	QD	Y: 20[redacted]	102
THYROID	65 MG	QD	Y: 20[redacted]	293
FUROSEMIDE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	70
POTASSIUM	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	70
ERGOCALCIFEROL	1.25 MG	OTHER	Y: 20[redacted]	ONGOING
ONDANSETRON	4 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
PILOCARPINE	5 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
TRAMADOL	50 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
PHENDIMETRAZINE	35 MG	BID	-111	71

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

Event Description	WORSENING OF CORONARY ARTERY DISEASE
Preferred term	冠動脈疾患
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 35
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	57
Duration of AE	23 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	ARTERIAL PLAQUE
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 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，肥満，冠動脈疾患，動悸，睡眠時無呼吸，労作性呼吸困難，一過性脳虚血発作及びアンギナであった。被験者は冠動脈疾患の悪化を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 35 日目，被験者は不安定狭心症を発現した。心電図は正常であった。投与 44 日目，心カテーテル検査で回旋枝近位部に石灰化を伴うびまん性狭窄（20%），回旋枝中間部に石灰化を伴う局所偏心性狭窄（大血管，70%～79%），及び回旋枝遠位部内腔の不整が認められた。右冠動脈の近位部には軽度の狭窄があり，中間部には石灰化を伴う局所性狭窄（大血管，40%～50%）がみられ，遠位部には軽度の狭窄が認められた。投与 57 日目，経皮的冠動脈形成術が行われ，症状軽減のため左冠動脈回旋枝の中間部に薬剤溶出ステントが留置された。治療薬として，ranolazine，アトルバスタチン，acetylsalicillic acid，メトプロロール，クロピドグレル，イソソルビド及びヘパリンが投与された。投与 56～58 日目，治験薬の投与が中断され，本事象の再発は認められなかった。投与 57 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，冠動脈疾患の悪化は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，肥満及び家族歴を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

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

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

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
HYPERCHOLETEROLEMIA	[redacted]20[redacted]
OBESE	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
SJORGEN'S SYDROME	[redacted]20[redacted]
SLEEP APNEA	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: MENISCUS REPAIR LEFT KNEE	[redacted]20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: MENISCUS REPAIR RIGHT KNEE	[redacted]20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: WISDOM TEETH EXTRACTION	[redacted]19[redacted]

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

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 78	78

ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 91	[redacted]20[redacted] / 92	2

Other Medications - Medications 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
OTHER RESPIRATORY SYSTEM PRODUCTS	UNK OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ZESTORETIC	20-125 MG	QD	Y: 20[redacted]	79
HYDROXYCHLOROQUINE	200 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVOTHYROXINE	.25 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MELOXICAM	15 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ATORVASTATIN	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LIOTHYRONINE	.5 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	25 MG	EVERY WEEK	-160	79
CYCLOBENZAPRINE	5 MG	TID	65	69
DEXAMETHASONE	5 MG	OTHER	77	77
METHYLPREDNISOLONE	80 MG	OTHER	77	77
AZITHROMYCIN	250 MG	BID	78	79
DOCUSATE W/SENNA	50-8.6 MG	OTHER	79	79
GLYCERYL TRINITRATE	.4 MG	PRN	79	79
LEVOFLOXACIN	750 MG	OTHER	79	79
ONDANSETRON	4 MG	PRN	79	79
PIP/TAZO	3.375 OTHER	OTHER	79	79
VICODIN	325-5 MG	PRN	79	79
ACETYLSALICYLIC ACID	325 MG	QD	79	83
HYDRALAZINE	10 MG	PRN	79	83
METOPROLOL	25 MG	BID	79	83
MORPHINE	2 MG	PRN	79	83
PARACETAMOL	650 MG	PRN	79	83
ROBITUSSIN	10-100 MG	PRN	79	83
PANTOPRAZOLE	40 MG	QD	79	84
IPRATROPIUM W/SALBUTAMOL	2.5 - 0.5 MG	PRN	79	97
ENOXAPARIN	40 MG	QD	79	ONGOING
INFLUENZA VACCINE	.5 ML	OTHER	80	80

PNEUMOCOCCAL VACCINE	.5 ML	OTHER	80	80
POTASSIUM	40 MEQ	OTHER	80	80
VANCOMYCIN	2500 MG	OTHER	80	80
AMIODARONE	900 MG	OTHER	81	81
MELATONIN	.3 MG	QD	81	83
TEMAZEPAM	15 MG	QD	82	83
AMLODIPINE	10 MG	QD	82	ONGOING
APIXABAN	5 MG	BID	82	ONGOING
CEFUROXIME	500 MG	BID	84	97
PREDNISONE	40 MG	QD	84	97
AMIODARONE	200 MG	BID	84	ONGOING
METOPROLOL	100 MG	BID	84	ONGOING

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

Event Description	PNUEMONIA
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 74
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	97 (19 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Duration of AE	24 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

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

Event Description	ACUTE RENAL INSUFFICIENCY
Preferred term	急性腎障害
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 85 (7 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	120 (42 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Duration of AE	36 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，5[redacted] 歳（登録時）の白人男性であり，第 1 ピリオドにプラセボ群にランダム化された。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，肥満，甲状腺機能低下症，高コレステロール血症，睡眠時無呼吸及びシェーグレン症候群であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は肺炎及び急性腎障害を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 74 日目，プラセボ投与中に，被験者は咳嗽，うっ血，咽頭痛，脱力及び頭痛を発現した。5 日後に入院し，肺炎と診断された。主な徴候及び症状は，呼吸数 36 回/分，聴診時の断続性ラ音，労作性呼吸困難の悪化及び起坐呼吸であった。胸部 X 線検査では問題は認められなかった。コンピュータ断層撮影検査で，左下葉に軽度の斑状気腔疾患が認められた。微生物学的検査の結果は提供されなかった。併発した上気道感染に対する治療薬として，アジスロマイシン，メチルプレドニゾロン及びデキサメタゾンが投与された。被験者は市中感染性肺炎と診断され，治療薬として，イプラトロピウム／サルブタモール，robitussin，ピペラシリン／タゾバクタム（静脈内投与），レボフロキサシン，バンコマイシンが投与され，退院時にセフロキシム（経口投与）及び prednisone に投与を切り替えた。併用関節リウマチ治療薬は，メトトレキサート（以下「MTX」）及びヒドロキシクロロキンであった。肺炎のため，MTX の投与が中断され，インフルエンザワクチン及び肺炎球菌ワクチンが接種された。投与 81 日目，肺炎で入院中に被験者は胸痛を発現し，心房細動と診断された。治療薬として，メトプロロール，ヒドララジン，nitroglycerine，アミオダロン，エノキサパリン，アピキサバン及びアムロジピンが投与され，電気的除細動が奏功して心調律は洞調律に復した。投与 84 日目，被験者は退院した。投与 85 日目，被験者は急性腎機能不全を発現した。関連する臨床検査値を下表に示す。投与 78～86 日目，肺炎のため，治験薬の投与が中断された。急性腎障害のため，治験薬の投与は中止され（最終投与日は投与 91 日目），被験者は試験を中止した。投与 97 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 6 日目），肺炎は消失したと判断された。投与 120 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 29 日目），急性腎障害は消失したと判断された。

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

治験責任医師は，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 Values

Treatment Day	Creatinine Reference Range: 40 – 119 umol/L	Blood Urea Nitrogen Reference Range: 4 – 24 mmol/L	Neutrophils Reference Range: 1.96 – 7.23 × 10^9/L	Lymphocytes Reference Range: 0.91 – 4.28 × 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 3.8 – 10.7 × 10^9/L
Day 1	80	5.4	5.02	0.74	6.6
Day 57	88	5.7	3.80	0.90	5.5
Day 85	203	17.1	13.69	0.92	15.9
Day 92 (1 Day after last treatment in Period 1)	168	16.4	Not provided	Not provided	Not provided
Day 99 (8 Days after last treatment in Period 1)	141	13.9	Not provided	Not provided	Not provided
Day 120 (29 Days after last treatment in Period 1)	97	6.1	Not provided	Not provided	Not provided
Day 127 (36 Days after last treatment in Period 1)	106	5.7	5.05	1.01	6.8

M13-549 試験（投与 60 週時）

治験の標題： 既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「csDMARD」）を一定用量で投与中であり，csDMARD で効果不十分であった中等症から重症の活動性関節リウマチ患者におけるウパダシチニブとプラセボを比較する，ランダム化，二重盲検，第 III 相試験	
治験実施施設： アルゼンチン，オーストラリア，オーストリア，ベルギー，ボスニア・ヘルツェゴビナ，ブルガリア，カナダ，クロアチア，チェコ，エストニア，フィンランド，フランス，ドイツ，ギリシャ，香港，ハンガリー，アイルランド，カザフスタン，韓国，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，ルーマニア，ロシア，スロバキア，南アフリカ，スペイン，スイス，台湾，ウクライナ，英国，米国の 35 ヵ国，150 施設	
治験調整医師： [redacted]	
公表文献（参考資料）： 1 論文	
治験期間（年数）： 最初の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与 60 週時）	開発のフェーズ：III
目的： 第 1 ピリオド csDMARD を一定用量で投与中であり，csDMARD で効果不十分であった中等症から重症の活動性関節リウマチ患者を対象に，ウパダシチニブ 30 mg 及び 15 mg（いずれも 1 日 1 回）を投与したときの有効性（症状・徴候），安全性及び忍容性をプラセボと比較する。 第 2 ピリオド 第 1 ピリオドを完了した関節リウマチ患者を対象に，ウパダシチニブ 30 mg 及び 15 mg（いずれも 1 日 1 回）投与時の長期的な安全性，忍容性及び有効性を評価する。 本報告書のデータカットオフ日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であり，その時点ですべての被験者が第 2 ピリオドの投与 60 週時来院を終了していることが予想された。本報告書は，第 2 ピリオドの投与 60 週時までのデータを示す（ただし，データカットオフ前に入手できなかった被験者 3 名の投与 60 週時のデータは含まれていない）。また，本報告書にはデータカットオフまでに入手できた投与 60 週時を越えるすべての安全性データも含めた。	
被験者数（計画時と解析時）： 計画時：600 名，解析時：661 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）スクリーニング及びベースライン来院時に腫脹関節数が 6 ヵ所以上（66 関節に基づく），圧痛関節数が 6 ヵ所以上（68 関節に基づく），及びスクリーニング時に高感度 C-反応性蛋白が 3 mg/L 以上（中央検査機関）である，4）3 ヵ月以上にわたり csDMARD 療法を受けており，治験薬初回投与前 4 週間以上にわたり一定用量の csDMARD（メトトレキサート［以下「MTX」］，クロロキン，ヒドロキシクロロキン，スルファサラジン又はレフルノミドに限定）を処方されている，5）MTX，スルファサラジン又はレフルノミドの 1 つ以上で効果が認められない（ヒドロキシクロロキン及びクロロキンのいずれか又は両方で効果不十分な患者は，MTX，スルファサラジン又はレフルノミドでも効果が認められなかった場合にのみ含めることとした），6）ヤヌスキナーゼ阻害薬（トファシチニブ，バリシチニブ及び filgotinib を含むがこれらに限定しない）による治療歴がない，7）生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「bDMARD」）による治療で効果不十分となったことがない，8）関節	

リウマチ以外の炎症性関節疾患の既往歴がない，9）治験薬初回投与前のスクリーニング期間中の臨床検査値が以下の基準に該当しない：血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」）が基準値上限（以下「ULN」）の 2 倍超，血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）が ULN の 2 倍超，推定糸球体濾過率が 40 mL/min/1.73 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 850/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，csDMARD を一定用量で投与中であり，csDMARD で効果不十分であった中等症から重症の活動性関節リウマチ患者を対象に，関節リウマチの症状及び徴候に対するウパダシチニブ 30 mg 及び 15 mg（いずれも 1 日 1 回）の有効性，安全性及び忍容性を，プラセボと比較した。第 1 ピリオド（投与 12 週時）を完了した被験者は，盲検下長期継続投与期間である第 2 ピリオド（最長 5 年間）に移行した。

試験期間には，35 日間のスクリーニング期間，12 週間のランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較投与期間（第 1 ピリオド），最長 5 年間の盲検下長期継続投与期間（第 2 ピリオド），及び 30 日間の追跡調査期間が含まれた。

適格性基準を満たした被験者を以下の 4 つの群のいずれかにそれぞれ 2:2:1:1 の割合でランダム化した。

グループ 1：ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回（N = 200）（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回（第 2 ピリオド）

グループ 2：ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回（N = 200）（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回（第 2 ピリオド）

グループ 3：プラセボ（N = 100）（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回（第 2 ピリオド）

グループ 4：プラセボ（N = 100）（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回（第 2 ピリオド）

被験者は，治験薬初回投与前 4 週間以上にわたり csDMARD を一定用量で投与中であり，投与 24 週時まで一定用量の投与を継続することとした（csDMARD の用量は安全性の理由に対してのみ減量可とした）。投与 24 週時来院以降（投与 24 週時の評価実施後），副腎皮質ステロイド，非ステロイド性抗炎症薬，アセトアミノフェンの投与開始又は変更，あるいは csDMARD の追加投与又は増量（MTX とレフルノミドの併用を除き，csDMARD の併用投与は 2 剤まで）は，各実施国における添付文書に従って可とした。

過去に関節リウマチに対して bDMARD（1 種類のみ）を使用した被験者は，bDMARD の投与期間が短かった場合（3 ヵ月未満），又は投与期間にかかわらず bDMARD で効果がみられたものの不耐容のため投与中止した場合，必要とされるウォッシュアウト期間を完了後に，本試験への組入れを可とした（ただし，組入れ被験者数全体の 20%まで）。これらの被験者はすべての投与群に等しく層別化された。治験責任（担当）医師により bDMARD で効果不十分と判断された被験者は，本試験への組入れを不可とした。

投与 12 週時来院（第 1 ピリオドの最終日）を完了した被験者は，本試験の盲検下長期継続投与期間（第 2 ピリオド，最長 5 年間）に移行した。第 1 ピリオドでウパダシチニブ群であった被験者は，最初に割り付けられたウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg（いずれも 1 日 1 回）の投与を盲検下で継続した。第 1 ピリオドでプラセボ群であった被験者は，事前に規定された割付けに従ってウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg（いずれも 1 日 1 回）に切り替えて盲検下で投与を受けることとした。

投与 24 週時に，被験者が Clinical Disease Activity Index（以下「CDAI」）10 以下に基づく低疾患活動性（以下「LDA」）を達成しなかった場合は，治験責任（担当）医師は関節リウマチの基礎治療を調整した。

すべての被験者が第 1 ピリオド（投与 12 週時）を完了した後に，薬事申請を目的とした非盲検下の主要解析を実施した。本試験期間中（第 1 ピリオド及び第 2 ピリオド），治験実施施設及び被験者に対して盲検が維持された。

被験薬，用量 / 含量 / 濃度，投与法，ロット番号：

ウパダシチニブ 15 mg 徐放錠（経口），バルクロット番号：[redacted]

ウパダシチニブ 30 mg 徐放錠（経口），バルクロット番号：[redacted]

[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted]

治療期間：第 1 ピリオド：12 週間，第 2 ピリオド：260 週間

本報告書は，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与 60 週時）までのデータを示す（ただし，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに入手できなかった被験者 3 名の投与 60 週時のデータは含まれていない）。

対照薬，用量 / 含量 / 濃度，投与法，ロット番号：

第 1 ピリオドでは対照薬としてプラセボを用いた。第 2 ピリオドでは対照薬を用いなかった。

対応するプラセボの錠剤（経口），バルクロット番号：[redacted], [redacted]

注：プラセボのフィルムコーティング錠のバルクロット [redacted] は，盲検ロット [redacted] の一部であったが，盲検ロット [redacted] のうちバルクロット [redacted]（15 mg）とバルクロット [redacted]（30 mg）のみが治験実施施設に輸送されて被験者に処方された。

評価基準：

有効性：

第 1 ピリオド（投与 12 週時）では主要評価項目が達成された。米国食品医薬品局の薬事要件のための主要評価項目は，ACR20%改善基準を達成した被験者の割合（以下「ACR20 反応率」）であり，欧州連合（欧州医薬品庁の薬事要件のための主要評価項目は，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」］）3.2 以下に基づく LDA を達成した被験者の割合であった。

第 2 ピリオドの有効性評価項目には，投与 16，20，24，36，48 週時，及びそれ以降の 12 週ごとの来院時における次の項目が含まれた。1）ACR20 / 50 / 70 反応率，2）ACR の各項目のベースラインからの変化量，3）DAS28（CRP）のベースラインからの変化量，4）DAS28（赤血球沈降速度［以下「ESR」］）のベースラインからの変化量，5）CDAI 及び Simplified Disease Activity Index（以下「SDAI」）のベースラインからの変化量，6）朝のこわばり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で臨床的に意味のある最小差（ベースラインからの変化量が–0.3 以下）を達成した被験者の割合，8）DAS28（CRP），DAS28（ESR），SDAI 及び CDAI 基準（第 1 ピリオドで定義）に基づく LDA 及び臨床的寛解（以下「CR」）を達成した被験者の割合，9）ACR / EULAR の Boolean 寛解，10）副腎皮質ステロイドの併用の有無（全身投与及び関節内投与）。

投与 24 及び 48 週時のみの有効性解析には次の評価項目が含まれた。1）健康評価 QOL スコアのベースラインからの変化量，2）Short Form 36 項目健康調査票のベースラインからの変化量，3）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，4）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。

薬物動態：

薬物動態データは第 1 ピリオドのみ収集した。

安全性：

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

統計手法：

有効性：

第 2 ピリオドでは，長期的な有効性について評価時点ごとに要約統計量を用いて要約した。2 値変数について，頻度及び割合を示した。連続変数について，平均値及び標準偏差を示した。

安全性：

安全性は実際に受けた投与に基づいて解析した。有害事象，身体検査，臨床検査，心電図及びバイタルサインにより安全性を評価した。曝露期間で調整した有害事象の発現率（100 人年あたりの発現件数）の集計表及び有害事象が発現した被験者の一覧を，ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）の器官別大分類（以下「SOC」）及び基本語（以下「PT」）別，重症度別，及び治験責任（担当）医師が評価した治験薬との因果関係別に示した。

バイタルサイン及び臨床検査値のベースラインからの変化量を評価した。欠測値の補完は行わなかった。

要約 / 結論：

有効性の結果：

本試験の盲検下長期継続投与期間の投与 60 週時までに，csDMARD で効果不十分であった中等症から重症の活動性関節リウマチ患者に対して，症状及び徴候の治療並びに身体的機能の改善において，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）投与による効果の持続が認められた。

ウパダシチニブ群（グループ 1 及び 2）では，投与 60 週時まで改善又は効果の持続が認められた。プラセボ → ウパダシチニブ群（グループ 3 及び 4）では，切替え後の最初の来院又は 2 回目の来院までに，症状・徴候，疾患活動性，身体的機能及び健康関連 QOL の速やかな改善が認められた。プラセボ → ウパダシチニブ群の投与 60 週時の有効性は，ウパダシチニブ群の投与 60 週時の有効性と同程度であった。

安全性の結果：

本報告書のデータカットオフ（この時点ですべての被験者が盲検下長期継続投与期間の投与 60 週時来院を終了していることが予想された）までの安全性データに基づき，有害事象（重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，特に注目すべき有害事象，臨床検査値及びバイタルサインを含む）の発現率によって評価した結果，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）の忍容性はおおむね良好であった。

ウパダシチニブ群で多く認められた有害事象（いずれかの用量群で発現率が 7 件/100 人年以上）は，鼻咽頭炎，尿路感染，上気道感染，気管支炎，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，帯状疱疹及び悪心であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率（ウパダシチニブ 15 mg 群［安全性評価ではグループ 2 及び 4］8.4 件/100 人年，ウパダシチニブ 30 mg 群［グループ 1 及び 3］17.2 件/100 人年）及び重篤な有害事象の発現率（ウパダシチニブ 15 mg 群 16.3 件/100 人年，ウパダシチニブ 30 mg 群 24.2 件/100 人年）は，ウパダシチニブ 30 mg 群で高かった。

本報告書のデータカットオフまでに死亡がウパダシチニブ 30 mg 群の 3 名に 5 件報告された（1 名に結腸腺癌が 1 件，1 名に癌性リンパ管症，腺癌及び脊椎転移が各 1 件，1 名に心停止［外部の心血管事象判定委員会により心血管事象による死亡と判定された］が 1 件）。死亡に至った事象は，いずれも治験責任（担当）医師により治験薬と「関連なし」と評価された。

特に注目すべき有害事象について，重篤な感染症，悪性腫瘍，好中球減少症及び帯状疱疹の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群と比較して 30 mg 群で 2 件/100 人年以上高かった。水痘帯状疱疹性肺炎 1 件を除き，髄膜脳炎又はその他の皮膚以外の症状を伴う帯状疱疹は報告されなかった。2 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た。

主要な心血管事象（以下「MACE」）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 15 mg 群とウパダシチニブ 30 mg 群で同程度であり，各投与群で MACE が各 3 名及び静脈血栓塞栓症が各 1 名に報告された。MACE と判定された事象として，心血管事象による死亡（ウパダシチニブ 30 mg 群 1 名），非致死性心筋梗塞（ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群の各 1 名）及び非致死性脳卒中（ウパダシチニブ 15 mg 群 2 名，30 mg 群 1 名）が報告された。静脈血栓塞栓症と判定された事象は，ウパダシチニブ 30 mg 群 1 名に深部静脈血栓症，ウパダシチニブ 15 mg 群 1 名に深部静脈血栓症及び肺塞栓症が報告された。

非黒色腫皮膚癌（以下「NMSC」）を除く悪性腫瘍の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群で 1.0 件/100 人年（4 件）及び 30 mg 群で 2.7 件/100 人年（10 件）であり，NMSC を除き，悪性腫瘍の種類に傾向は認められなかった。NMSC の発現率は，ウパダシチニブ 15 mg 群で 0.5 件/100 人年（2 件）及び 30 mg 群で 1.9 件/100 人年（7 件）であった。悪性腫瘍は，23 件中 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（ステージ 1 の腎癌，肛門癌及び扁平上皮癌［NMSC］の各 1 件）。悪性腫瘍による死亡が 2 件報告された。

多く認められた重篤な感染症（いずれかの用量群で 4 件以上）は，肺炎（ウパダシチニブ 30 mg 群 6 名に 7 件），敗血症（ウパダシチニブ 30 mg 群 4 名に 4 件）及びブドウ球菌性創感染（ウパダシチニブ 30 mg 群 3 名に 4 件）であった。口腔カンジダ症又は中咽頭カンジダ症は，ウパダシチニブ 15 mg 群 2 名に 2 件及び 30 mg 群 4 名に 5 件発現した。

肝障害は，ウパダシチニブ 15 mg 群の食道静脈瘤（1 件），肝腫大（1 件）及び脂肪肝（3 件）を除き，大部分が無症候性の臨床検査値異常であった。ウパダシチニブ 30 mg 群でも脂肪肝が 3 件報告された。Hy's law の基準

に該当した被験者はいなかった。

腎機能障害は，ウパダシチニブ 15 mg 群及び 30 mg 群の各 2 名に報告された（各用量群で軽度の腎不全及び急性腎障害が各 1 名）。4 名中 2 名で合併症が報告された。腎機能障害により治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。

ウパダシチニブ 15 mg 群 1 名に活動性の結核が報告された。本被験者は，スクリーニング時のクォンティフェロン TB ゴールド検査陽性で，結核予防のためイソニアジドの投与を開始したが，一連の投与を完了していなかった。潜伏結核は 13 名に報告された。消化管穿孔は報告されなかった。

主な血液学的検査パラメータ（ヘモグロビン，ヘマトクリット，リンパ球数，好中球数及び血小板数）について，グレード 3 のヘモグロビン，好中球数又はリンパ球数の減少が認められた被験者は，ウパダシチニブ 15 mg 群と比較して 30 mg 群で多かった。グレード 4 のヘモグロビン及びリンパ球数の減少が認められた被験者は，ウパダシチニブ 15 mg 群と比較して 30 mg 群で多かった。グレード 4 の好中球数の減少は，ウパダシチニブ 15 mg 群 1 名のみに認められた。

血液生化学検査パラメータ（ALT，AST，アルカリホスファターゼ，ビリルビン，クレアチンホスホキナーゼ，クレアチニン）について，臨床的に重要なグレード 3 の増加が認められた被験者は，ウパダシチニブ 15 mg 群と 30 mg 群で同程度であった。グレード 4 の ALT 増加が 4 名（ウパダシチニブ 15 mg 群 1 名，30 mg 群 3 名），AST 増加が 2 名（いずれもウパダシチニブ 30 mg 群），クレアチンホスホキナーゼ増加が 3 名（いずれもウパダシチニブ 15 mg 群）に認められた。横紋筋融解症が認められた被験者はいなかった。クレアチンホスホキナーゼ増加は，2 名を除き，すべての被験者で無症候性であった。

ベースラインから投与 60 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，体温及び体重）の平均変化量は，臨床的に意味のあるものではないと判断された。

結論：

本試験（M13-549 試験）の第 2 ピリオドの投与 60 週時まででは，csDMARD で効果不十分であった中等症から重症の活動性関節リウマチ患者に対して，症状及び徴候の治療並びに身体的機能の改善において，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）の投与による効果の持続が認められた。本試験の投与 60 週時までの有効性及び安全性の結果に基づき，検討した用量のウパダシチニブのベネフィット・リスクのプロファイルは良好と考えられた。

表 1. 長期投与時の有害事象の 100 人年あたりの発現率：MedDRA のプライマリー器官別大分類及び基本語別（安全性解析対象集団）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=324) (PYS=393.3) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=321) (PYS=372.4) EVENTS (E/100PYS)
ANY ADVERSE EVENT	1316 (334.6)	1385 (371.9)
血液およびリンパ系障害		
貧血	9 (2.3)	7 (1.9)
鉄欠乏性貧血	0	1 (0.3)
白血球減少症	8 (2.0)	19 (5.1)
リンパ節炎	1 (0.3)	0
リンパ節症	3 (0.8)	3 (0.8)
リンパ球減少症	3 (0.8)	11 (3.0)
大赤血球症	1 (0.3)	0
小球性貧血	1 (0.3)	0
好中球減少症	10 (2.5)	22 (5.9)
血小板減少症	1 (0.3)	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	37 (9.4)	64 (17.2)
心臓障害		
急性心筋梗塞	1 (0.3)	1 (0.3)
狭心症	1 (0.3)	0
心房細動	3 (0.8)	1 (0.3)
心停止	0	1 (0.3)
心不全	2 (0.5)	0
うっ血性心不全	1 (0.3)	1 (0.3)
冠動脈疾患	1 (0.3)	0
僧帽弁石灰化	0	1 (0.3)
心筋梗塞	1 (0.3)	0
動悸	2 (0.5)	1 (0.3)
頻脈	1 (0.3)	1 (0.3)
心室性期外収縮	2 (0.5)	1 (0.3)
心室肥大	1 (0.3)	0
心室性頻脈	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	16 (4.1)	9 (2.4)
先天性、家族性および遺伝性障害		

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=324) (PYS=393.3) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=321) (PYS=372.4) EVENTS (E/100PYS)
心房中隔欠損症	0	1 (0.3)
陰嚢水瘤	1 (0.3)	0
汗孔角化症	2 (0.5)	0
色素性網膜炎	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	4 (1.0)	1 (0.3)
耳および迷路障害		
耳垢栓塞	1 (0.3)	0
中耳滲出液	1 (0.3)	0
耳鳴	0	3 (0.8)
鼓膜障害	0	1 (0.3)
回転性めまい	3 (0.8)	0
頭位性回転性めまい	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	5 (1.3)	5 (1.3)
内分泌障害		
クッシング症候群	0	1 (0.3)
甲状腺腫	2 (0.5)	1 (0.3)
甲状腺機能低下症	2 (0.5)	0
甲状腺腫瘤	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	4 (1.0)	3 (0.8)
眼障害		
眼瞼炎	1 (0.3)	1 (0.3)
一過性失明	0	1 (0.3)
白内障	3 (0.8)	3 (0.8)
霰粒腫	0	1 (0.3)
結膜出血	0	1 (0.3)
アレルギー性結膜炎	0	1 (0.3)
嚢胞様黄斑浮腫	1 (0.3)	0
眼乾燥	2 (0.5)	1 (0.3)
眼出血	0	1 (0.3)
眼部腫脹	0	1 (0.3)
眼瞼浮腫	1 (0.3)	0
緑内障	1 (0.3)	1 (0.3)
角膜炎	0	2 (0.5)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=324) (PYS=393.3) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=321) (PYS=372.4) EVENTS (E/100PYS)
眼充血	1 (0.3)	0
網膜剥離	1 (0.3)	0
霧視	3 (0.8)	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	14 (3.6)	15 (4.0)
胃腸障害		
腹部不快感	1 (0.3)	1 (0.3)
腹部膨満	1 (0.3)	0
腹部ヘルニア	1 (0.3)	0
腹痛	2 (0.5)	2 (0.5)
下腹部痛	1 (0.3)	1 (0.3)
上腹部痛	7 (1.8)	7 (1.9)
裂肛	1 (0.3)	2 (0.5)
アフタ性潰瘍	1 (0.3)	1 (0.3)
慢性胃炎	0	1 (0.3)
大腸炎	1 (0.3)	0
便秘	11 (2.8)	5 (1.3)
齲歯	7 (1.8)	3 (0.8)
下痢	16 (4.1)	7 (1.9)
腸憩室	1 (0.3)	0
口内乾燥	3 (0.8)	2 (0.5)
十二指腸狭窄	0	1 (0.3)
十二指腸潰瘍	0	1 (0.3)
細菌叢異常症	1 (0.3)	0
消化不良	5 (1.3)	6 (1.6)
嚥下障害	1 (0.3)	0
心窩部不快感	1 (0.3)	0
おくび	1 (0.3)	0
鼓腸	2 (0.5)	1 (0.3)
食中毒	1 (0.3)	3 (0.8)
排便回数増加	0	1 (0.3)
胃ポリープ	1 (0.3)	0
胃潰瘍	1 (0.3)	1 (0.3)
胃炎	4 (1.0)	1 (0.3)
びらん性胃炎	1 (0.3)	1 (0.3)
胃食道逆流性疾患	7 (1.8)	5 (1.3)
血便排泄	0	1 (0.3)
痔核	3 (0.8)	4 (1.1)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=324) (PYS=393.3) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=321) (PYS=372.4) EVENTS (E/100PYS)
単径ヘルニア	1 (0.3)	0
腸閉塞	0	1 (0.3)
大腸ポリープ	1 (0.3)	0
口腔内潰瘍形成	2 (0.5)	4 (1.1)
悪心	33 (8.4)	10 (2.7)
口腔内過角化	0	1 (0.3)
耳下腺腫大	0	1 (0.3)
消化性潰瘍	1 (0.3)	0
直腸ポリープ	1 (0.3)	0
後腹膜出血	1 (0.3)	0
小腸閉塞	1 (0.3)	1 (0.3)
口内炎	1 (0.3)	3 (0.8)
舌水疱形成	0	1 (0.3)
歯痛	5 (1.3)	1 (0.3)
臍ヘルニア	1 (0.3)	0
食道静脈瘤	1 (0.3)	0
嘔吐	11 (2.8)	4 (1.1)
TOTAL EVENTS	143 (36.4)	85 (22.8)
一般・全身障害および投与部位の状態		
医薬品副作用	0	1 (0.3)
無力症	0	1 (0.3)
胸痛	3 (0.8)	1 (0.3)
悪寒	1 (0.3)	1 (0.3)
嚢胞	1 (0.3)	0
薬物不耐性	1 (0.3)	1 (0.3)
顔面浮腫	1 (0.3)	0
脂肪組織増加	1 (0.3)	0
疲労	10 (2.5)	6 (1.6)
空腹	0	1 (0.3)
肥大	1 (0.3)	0
炎症性疼痛	0	1 (0.3)
インフルエンザ様疾患	9 (2.3)	12 (3.2)
倦怠感	1 (0.3)	4 (1.1)
粘膜の炎症	0	2 (0.5)
小結節	0	1 (0.3)
非心臓性胸痛	1 (0.3)	0
浮腫	0	1 (0.3)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=324) (PYS=393.3) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=321) (PYS=372.4) EVENTS (E/100PYS)
末梢性浮腫	11 (2.8)	13 (3.5)
疼痛	0	3 (0.8)
末梢腫脹	3 (0.8)	1 (0.3)
発熱	8 (2.0)	13 (3.5)
全身性炎症反応症候群	0	1 (0.3)
圧痛	1 (0.3)	0
口渇	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	53 (13.5)	65 (17.5)
肝胆道系障害		
胆道仙痛	1 (0.3)	0
胆嚢炎	0	1 (0.3)
胆石症	2 (0.5)	2 (0.5)
肝機能異常	0	1 (0.3)
脂肪肝	3 (0.8)	3 (0.8)
肝腫大	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	7 (1.8)	7 (1.9)
免疫系障害		
薬物過敏症	1 (0.3)	1 (0.3)
食物アレルギー	1 (0.3)	1 (0.3)
過敏症	0	1 (0.3)
サルコイドーシス	0	1 (0.3)
季節性アレルギー	4 (1.0)	3 (0.8)
TOTAL EVENTS	6 (1.5)	7 (1.9)
感染症および寄生虫症		
四肢膿瘍	2 (0.5)	0
急性副鼻腔炎	3 (0.8)	5 (1.3)
無症候性細菌尿	1 (0.3)	1 (0.3)
細菌感染	0	2 (0.5)
細菌性膣症	0	2 (0.5)
カンジダ性亀頭炎	0	1 (0.3)
β溶血性レンサ球菌感染	0	1 (0.3)
体部白癬	0	2 (0.5)
気管支炎	29 (7.4)	34 (9.1)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=324) (PYS=393.3) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=321) (PYS=372.4) EVENTS (E/100PYS)
ウイルス性気管支炎	1 (0.3)	0
カテーテル留置部位感染	1 (0.3)	0
蜂巣炎	5 (1.3)	7 (1.9)
子宮頚管炎	1 (0.3)	0
脈絡網膜炎	1 (0.3)	0
慢性副鼻腔炎	0	1 (0.3)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	2 (0.5)
結膜炎	6 (1.5)	1 (0.3)
膀胱炎	6 (1.5)	2 (0.5)
爪の皮膚糸状菌症	2 (0.5)	0
憩室炎	2 (0.5)	2 (0.5)
耳感染	1 (0.3)	3 (0.8)
子宮内膜炎	0	1 (0.3)
感染性小腸結腸炎	1 (0.3)	0
エンテロウイルス感染	1 (0.3)	1 (0.3)
丹毒	1 (0.3)	0
眼感染	2 (0.5)	0
毛包炎	1 (0.3)	2 (0.5)
真菌感染	1 (0.3)	1 (0.3)
皮膚真菌感染	0	3 (0.8)
せつ	3 (0.8)	0
胃腸炎	10 (2.5)	13 (3.5)
ウイルス性胃腸炎	9 (2.3)	5 (1.3)
消化管感染	2 (0.5)	1 (0.3)
ウイルス性消化管感染	1 (0.3)	1 (0.3)
陰部単純ヘルペス	0	1 (0.3)
歯肉炎	1 (0.3)	3 (0.8)
鼠径部膿瘍	0	1 (0.3)
ヘモフィルス感染	0	1 (0.3)
ヘリコバクター性胃炎	0	1 (0.3)
ヘリコバクター感染	2 (0.5)	1 (0.3)
Ｂ型肝炎	0	1 (0.3)
単純ヘルペス	2 (0.5)	10 (2.7)
帯状疱疹	12 (3.1)	26 (7.0)
麦粒腫	2 (0.5)	1 (0.3)
感染	0	1 (0.3)
インフルエンザ	17 (4.3)	18 (4.8)
腎感染	1 (0.3)	0
喉頭炎	1 (0.3)	0

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=324) (PYS=393.3) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=321) (PYS=372.4) EVENTS (E/100PYS)
潜伏結核	6 (1.5)	4 (1.1)
限局性感染	1 (0.3)	0
下気道感染	1 (0.3)	2 (0.5)
乳腺炎	1 (0.3)	0
鼻咽頭炎	62 (15.8)	49 (13.2)
卵巣炎	0	1 (0.3)
口腔カンジダ症	1 (0.3)	4 (1.1)
口腔ヘルペス	5 (1.3)	13 (3.5)
中咽頭カンジダ症	1 (0.3)	1 (0.3)
外耳炎	0	1 (0.3)
急性中耳炎	1 (0.3)	0
乳頭腫ウイルス感染	0	1 (0.3)
爪囲炎	2 (0.5)	3 (0.8)
歯周炎	1 (0.3)	0
咽頭炎	7 (1.8)	4 (1.1)
レンサ球菌性咽頭炎	2 (0.5)	2 (0.5)
肺炎	3 (0.8)	16 (4.3)
細菌性肺炎	0	1 (0.3)
処置後感染	0	2 (0.5)
術後創感染	0	1 (0.3)
シュードモナス感染	0	1 (0.3)
歯髄炎	0	2 (0.5)
腎盂腎炎	1 (0.3)	0
膿皮症	2 (0.5)	0
レンサ球菌性膿皮症	0	1 (0.3)
子宮留膿症	1 (0.3)	0
膿尿	1 (0.3)	1 (0.3)
膿疱性皮疹	0	3 (0.8)
気道感染	6 (1.5)	3 (0.8)
ウイルス性気道感染	10 (2.5)	7 (1.9)
鼻炎	5 (1.3)	3 (0.8)
ライノウイルス感染	2 (0.5)	5 (1.3)
サルモネラ症	0	1 (0.3)
敗血症	0	5 (1.3)
副鼻腔炎	21 (5.3)	9 (2.4)
ブドウ球菌感染	0	2 (0.5)
縫合糸膿瘍	2 (0.5)	0
皮下組織膿瘍	0	1 (0.3)
足部白癬	1 (0.3)	3 (0.8)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=324) (PYS=393.3) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=321) (PYS=372.4) EVENTS (E/100PYS)
癜風	1 (0.3)	0
扁桃炎	1 (0.3)	1 (0.3)
歯膿瘍	4 (1.0)	2 (0.5)
歯感染	2 (0.5)	2 (0.5)
気管気管支炎	1 (0.3)	0
結核	1 (0.3)	0
上気道感染	52 (13.2)	44 (11.8)
尿道炎	1 (0.3)	0
尿路感染	44 (11.2)	45 (12.1)
腟感染	4 (1.0)	0
水痘	0	1 (0.3)
水痘帯状疱疹性肺炎	0	1 (0.3)
ウイルス感染	1 (0.3)	5 (1.3)
ウイルス性鼻炎	0	1 (0.3)
皮膚ウイルス感染	0	1 (0.3)
ウイルス性上気道感染	1 (0.3)	1 (0.3)
外陰部腟カンジダ症	3 (0.8)	4 (1.1)
外陰腟真菌感染	2 (0.5)	7 (1.9)
ブドウ球菌性創感染	0	4 (1.1)
エルシニア感染	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	396 (100.7)	430 (115.5)
傷害、中毒および処置合併症		
事故	0	1 (0.3)
寛骨臼骨折	0	1 (0.3)
術後貧血	0	1 (0.3)
動物咬傷	1 (0.3)	0
足関節部骨折	1 (0.3)	0
節足動物咬傷	2 (0.5)	2 (0.5)
剥離骨折	0	1 (0.3)
頚椎骨折	0	1 (0.3)
圧迫骨折	1 (0.3)	0
挫傷	5 (1.3)	2 (0.5)
角膜擦過傷	1 (0.3)	0
上顆炎	1 (0.3)	0
転倒	8 (2.0)	9 (2.4)
大腿骨骨折	1 (0.3)	1 (0.3)
足骨折	2 (0.5)	4 (1.1)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=324) (PYS=393.3) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=321) (PYS=372.4) EVENTS (E/100PYS)
手骨折	1 (0.3)	0
損傷	1 (0.3)	1 (0.3)
関節脱臼	0	1 (0.3)
術後関節脱臼	0	2 (0.5)
関節損傷	5 (1.3)	1 (0.3)
裂傷	2 (0.5)	4 (1.1)
靱帯損傷	1 (0.3)	0
靱帯断裂	0	2 (0.5)
靱帯捻挫	5 (1.3)	4 (1.1)
四肢損傷	2 (0.5)	1 (0.3)
半月板損傷	0	2 (0.5)
多発性外傷	0	1 (0.3)
肉離れ	0	1 (0.3)
神経根損傷	1 (0.3)	0
処置後便秘	0	1 (0.3)
処置後分泌物	0	2 (0.5)
処置後瘻孔	0	1 (0.3)
外傷後疼痛	1 (0.3)	0
処置による疼痛	1 (0.3)	0
処置による気胸	0	1 (0.3)
恥骨骨折	0	1 (0.3)
橈骨骨折	0	3 (0.8)
肋骨骨折	1 (0.3)	2 (0.5)
交通事故	2 (0.5)	1 (0.3)
皮膚擦過傷	1 (0.3)	1 (0.3)
脊椎圧迫骨折	1 (0.3)	0
頚椎部脊髄損傷	0	1 (0.3)
ストレス骨折	1 (0.3)	0
滑膜断裂	1 (0.3)	0
脛骨骨折	0	1 (0.3)
歯牙破折	0	1 (0.3)
各種物質毒性	1 (0.3)	0
外傷性骨折	0	1 (0.3)
外傷性血腫	1 (0.3)	0
尺骨骨折	0	1 (0.3)
上肢骨折	0	2 (0.5)
尿道損傷	0	1 (0.3)
創傷	2 (0.5)	0
手首関節骨折	2 (0.5)	2 (0.5)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=324) (PYS=393.3) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=321) (PYS=372.4) EVENTS (E/100PYS)
TOTAL EVENTS	56 (14.2)	66 (17.7)
臨床検査		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	19 (4.8)	26 (7.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	22 (5.6)	19 (5.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.3)
血中ビリルビン増加	1 (0.3)	0
血中コレステロール増加	2 (0.5)	3 (0.8)
血中クレアチン増加	0	1 (0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	23 (5.8)	27 (7.3)
血中クレアチニン増加	4 (1.0)	5 (1.3)
血中ブドウ糖増加	2 (0.5)	3 (0.8)
血中鉄減少	0	1 (0.3)
血中副甲状腺ホルモン増加	1 (0.3)	0
血中カリウム減少	0	1 (0.3)
血圧上昇	0	1 (0.3)
血中トリグリセリド増加	3 (0.8)	1 (0.3)
血中尿素増加	1 (0.3)	2 (0.5)
血中尿酸増加	1 (0.3)	2 (0.5)
尿中血陽性	1 (0.3)	1 (0.3)
体温上昇	1 (0.3)	1 (0.3)
CD8リンパ球減少	2 (0.5)	0
心電図QT延長	3 (0.8)	1 (0.3)
予備呼気量異常	1 (0.3)	0
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	0
握力低下	1 (0.3)	0
ヘモグロビン減少	7 (1.8)	11 (3.0)
肝酵素上昇	3 (0.8)	1 (0.3)
ホルモン値異常	0	1 (0.3)
眼圧上昇	1 (0.3)	0
脂質増加	0	1 (0.3)
肝機能検査値上昇	5 (1.3)	4 (1.1)
低比重リポ蛋白減少	1 (0.3)	0
低比重リポ蛋白増加	0	1 (0.3)
リンパ球数減少	2 (0.5)	3 (0.8)
平均赤血球容積増加	1 (0.3)	1 (0.3)
結核菌群検査陽性	2 (0.5)	0
ナチュラルキラー細胞数	0	1 (0.3)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=324) (PYS=393.3) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=321) (PYS=372.4) EVENTS (E/100PYS)
ナチュラルキラー細胞数減少	1 (0.3)	0
好中球数減少	1 (0.3)	4 (1.1)
好中球数増加	3 (0.8)	0
血小板数減少	0	1 (0.3)
プロテウス検査陽性	0	1 (0.3)
血清フェリチン増加	0	1 (0.3)
Tリンパ球数減少	1 (0.3)	0
甲状腺ホルモン増加	0	1 (0.3)
トランスアミナーゼ異常	0	1 (0.3)
トランスアミナーゼ上昇	4 (1.0)	0
ツベルクリン反応陽性	1 (0.3)	0
尿中白血球エステラーゼ陽性	0	2 (0.5)
体重減少	0	1 (0.3)
体重増加	5 (1.3)	15 (4.0)
白血球数減少	1 (0.3)	4 (1.1)
白血球数増加	3 (0.8)	0
尿中白血球陽性	1 (0.3)	2 (0.5)
TOTAL EVENTS	132 (33.6)	153 (41.1)
代謝および栄養障害		
異常体重増加	1 (0.3)	1 (0.3)
食欲減退	2 (0.5)	0
脱水	2 (0.5)	1 (0.3)
糖尿病	0	5 (1.3)
コントロール不良の糖尿病	1 (0.3)	0
脂質異常症	2 (0.5)	2 (0.5)
体液貯留	1 (0.3)	1 (0.3)
耐糖能障害	1 (0.3)	0
高コレステロール血症	5 (1.3)	7 (1.9)
高血糖	2 (0.5)	5 (1.3)
高脂血症	9 (2.3)	7 (1.9)
高マグネシウム血症	1 (0.3)	0
高トリグリセリド血症	3 (0.8)	2 (0.5)
高尿酸血症	2 (0.5)	0
低アルブミン血症	0	1 (0.3)
低カルシウム血症	2 (0.5)	0
低クロール血症	0	1 (0.3)
低血糖	1 (0.3)	0

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=324) (PYS=393.3) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=321) (PYS=372.4) EVENTS (E/100PYS)
低カリウム血症	5 (1.3)	3 (0.8)
低脂血症	1 (0.3)	0
低マグネシウム血症	3 (0.8)	0
低ナトリウム血症	0	4 (1.1)
低リン酸血症	2 (0.5)	2 (0.5)
食欲亢進	2 (0.5)	0
ラクトース不耐性	1 (0.3)	0
マグネシウム欠乏	0	1 (0.3)
肥満	1 (0.3)	0
2型糖尿病	1 (0.3)	1 (0.3)
ビタミンD欠乏	2 (0.5)	4 (1.1)
TOTAL EVENTS	53 (13.5)	48 (12.9)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	12 (3.1)	2 (0.5)
関節炎	0	1 (0.3)
背部痛	17 (4.3)	13 (3.5)
骨痛	0	1 (0.3)
滑液包炎	8 (2.0)	6 (1.6)
肋軟骨炎	0	2 (0.5)
デュプイトラン拘縮	0	1 (0.3)
大腿骨寛骨臼インピンジメント	1 (0.3)	0
線維筋痛	0	1 (0.3)
瘻孔	1 (0.3)	0
側腹部痛	3 (0.8)	2 (0.5)
足変形	1 (0.3)	3 (0.8)
椎間板変性症	2 (0.5)	1 (0.3)
椎間板突出	0	4 (1.1)
椎間板腔狭窄	0	1 (0.3)
関節腫脹	0	1 (0.3)
靱帯障害	0	1 (0.3)
中足骨痛	0	1 (0.3)
筋痙縮	6 (1.5)	5 (1.3)
筋力低下	1 (0.3)	0
筋骨格系胸痛	0	3 (0.8)
筋骨格痛	4 (1.0)	2 (0.5)
筋肉痛	2 (0.5)	4 (1.1)
頚部腫瘤	0	1 (0.3)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=324) (PYS=393.3) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=321) (PYS=372.4) EVENTS (E/100PYS)
頚部痛	4 (1.0)	2 (0.5)
変形性関節症	12 (3.1)	4 (1.1)
骨壊死	1 (0.3)	0
骨減少症	0	2 (0.5)
骨粗鬆症	1 (0.3)	4 (1.1)
骨粗鬆症性骨折	0	2 (0.5)
四肢痛	4 (1.0)	5 (1.3)
足底筋膜炎	4 (1.0)	1 (0.3)
関節リウマチ	23 (5.8)	21 (5.6)
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.3)	1 (0.3)
仙腸骨炎	0	1 (0.3)
側弯症	1 (0.3)	2 (0.5)
軟部組織腫脹	0	1 (0.3)
脊柱平坦化	1 (0.3)	0
変形性脊椎症	1 (0.3)	2 (0.5)
脊椎痛	1 (0.3)	0
脊椎炎	0	1 (0.3)
脊椎すべり症	1 (0.3)	2 (0.5)
顎関節症候群	1 (0.3)	0
腱障害	1 (0.3)	0
腱炎	4 (1.0)	3 (0.8)
腱鞘炎	0	2 (0.5)
椎間孔狭窄	0	1 (0.3)
---	---	---
TOTAL EVENTS	119 (30.3)	113 (30.3)
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）		
腺癌	0	1 (0.3)
結腸腺癌	0	1 (0.3)
副腎腺腫	0	1 (0.3)
肛門癌	0	1 (0.3)
B細胞性小リンパ球性リンパ腫	0	1 (0.3)
基底細胞癌	1 (0.3)	3 (0.8)
骨の良性新生物	0	1 (0.3)
乳房の良性新生物	0	1 (0.3)
甲状腺の良性新生物	1 (0.3)	0
食道の良性新生物	1 (0.3)	0
慢性リンパ性白血病	0	1 (0.3)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=324) (PYS=393.3) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=321) (PYS=372.4) EVENTS (E/100PYS)
大腸腺腫	0	1 (0.3)
乳腺線維腺腫	1 (0.3)	0
肝臓血管腫	1 (0.3)	0
浸潤性乳癌	0	1 (0.3)
浸潤性乳管癌	1 (0.3)	0
脂肪腫	1 (0.3)	1 (0.3)
癌性リンパ管症	0	1 (0.3)
悪性黒色腫	0	1 (0.3)
メラノサイト性母斑	0	3 (0.8)
脊椎転移	0	1 (0.3)
卵巣胚細胞良性奇形腫	1 (0.3)	0
乳頭様甲状腺癌	1 (0.3)	0
良性副甲状腺腫瘍	1 (0.3)	0
前立腺癌第2期	0	1 (0.3)
腎癌第1期	1 (0.3)	0
皮膚乳頭腫	0	1 (0.3)
皮膚有棘細胞癌	1 (0.3)	4 (1.1)
甲状腺腺腫	0	1 (0.3)
舌の悪性新生物、病期不明	1 (0.3)	0
子宮平滑筋腫	3 (0.8)	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	16 (4.1)	28 (7.5)
神経系障害		
自律神経失調	1 (0.3)	0
灼熱感	0	1 (0.3)
手根管症候群	0	3 (0.8)
脳梗塞	1 (0.3)	0
頚髄神経根障害	0	1 (0.3)
頚腕症候群	0	1 (0.3)
糖尿病性ニューロパチー	2 (0.5)	2 (0.5)
浮動性めまい	10 (2.5)	9 (2.4)
味覚異常	0	1 (0.3)
顔面麻痺	0	1 (0.3)
頭痛	18 (4.6)	18 (4.8)
感覚鈍麻	2 (0.5)	5 (1.3)
虚血性脳卒中	1 (0.3)	1 (0.3)
ラクナ梗塞	0	1 (0.3)
意識消失	0	1 (0.3)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=324) (PYS=393.3) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=321) (PYS=372.4) EVENTS (E/100PYS)
腰仙部神経根障害	2 (0.5)	0
記憶障害	2 (0.5)	2 (0.5)
片頭痛	2 (0.5)	1 (0.3)
末梢性ニューロパチー	0	4 (1.1)
後頭神経痛	0	1 (0.3)
錯感覚	1 (0.3)	2 (0.5)
失神寸前の状態	1 (0.3)	1 (0.3)
神経根障害	1 (0.3)	0
坐骨神経痛	4 (1.0)	7 (1.9)
傾眠	2 (0.5)	0
失神	1 (0.3)	3 (0.8)
遅発性ジスキネジア	0	1 (0.3)
一過性全健忘	1 (0.3)	0
一過性脳虚血発作	2 (0.5)	0
声帯麻痺	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	54 (13.7)	68 (18.3)
精神障害		
不安	2 (0.5)	1 (0.3)
双極性障害	1 (0.3)	0
抑うつ気分	0	1 (0.3)
うつ病	6 (1.5)	5 (1.3)
不眠症	2 (0.5)	5 (1.3)
神経過敏	0	1 (0.3)
睡眠障害	1 (0.3)	0
自殺企図	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	13 (3.3)	13 (3.5)
腎および尿路障害		
急性腎障害	1 (0.3)	1 (0.3)
膀胱痙縮	2 (0.5)	0
慢性腎臓病	1 (0.3)	1 (0.3)
血尿	3 (0.8)	0
高シュウ酸尿症	1 (0.3)	0
緊張性膀胱	2 (0.5)	0
白血球尿	2 (0.5)	0
尿意切迫	0	1 (0.3)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=324) (PYS=393.3) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=321) (PYS=372.4) EVENTS (E/100PYS)
腎結石症	6 (1.5)	0
蛋白尿	4 (1.0)	2 (0.5)
腎嚢胞	1 (0.3)	1 (0.3)
腎障害	0	1 (0.3)
腎不全	1 (0.3)	1 (0.3)
腹圧性尿失禁	0	1 (0.3)
排尿躊躇	0	1 (0.3)
尿失禁	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	24 (6.1)	11 (3.0)
生殖系および乳房障害		
人工的閉経	1 (0.3)	0
良性前立腺肥大症	1 (0.3)	1 (0.3)
乳房痛	1 (0.3)	0
子宮頚部障害	0	1 (0.3)
月経困難症	1 (0.3)	0
子宮頚外反	1 (0.3)	0
線維嚢胞性乳腺疾患	0	1 (0.3)
性器出血	1 (0.3)	0
閉経期症状	1 (0.3)	0
月経過多	0	1 (0.3)
月経遅延	2 (0.5)	0
不規則月経	1 (0.3)	3 (0.8)
卵巣嚢胞	0	1 (0.3)
卵巣腫瘤	1 (0.3)	0
骨盤内嚢胞	1 (0.3)	0
骨盤痛	0	2 (0.5)
前立腺石灰化	1 (0.3)	0
前立腺炎	0	1 (0.3)
精巣嚢胞	1 (0.3)	0
子宮頚部びらん	1 (0.3)	0
腟出血	0	1 (0.3)
外陰腟乾燥	0	1 (0.3)
外陰腟そう痒症	1 (0.3)	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	16 (4.1)	14 (3.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=324) (PYS=393.3) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=321) (PYS=372.4) EVENTS (E/100PYS)
急性呼吸不全	1 (0.3)	1 (0.3)
喘息	0	7 (1.9)
無気肺	1 (0.3)	1 (0.3)
気管支反応性亢進	1 (0.3)	0
気管支拡張症	0	2 (0.5)
気管支痙攣	1 (0.3)	0
カタル	2 (0.5)	0
慢性閉塞性肺疾患	4 (1.0)	2 (0.5)
咳嗽	13 (3.3)	18 (4.8)
発声障害	0	1 (0.3)
呼吸困難	2 (0.5)	4 (1.1)
労作性呼吸困難	0	1 (0.3)
肺気腫	1 (0.3)	0
鼻出血	2 (0.5)	4 (1.1)
喀血	0	1 (0.3)
低酸素症	0	2 (0.5)
間質性肺疾患	1 (0.3)	0
喉頭嚢腫	1 (0.3)	0
鼻閉	0	6 (1.6)
閉塞性気道障害	0	1 (0.3)
口腔咽頭痛	11 (2.8)	3 (0.8)
咽頭紅斑	1 (0.3)	0
胸水	1 (0.3)	1 (0.3)
胸膜炎	2 (0.5)	1 (0.3)
胸膜痛	1 (0.3)	0
肺臓炎	0	1 (0.3)
湿性咳嗽	1 (0.3)	4 (1.1)
肺塞栓症	1 (0.3)	0
肺高血圧症	1 (0.3)	0
肺腫瘤	0	2 (0.5)
肺水腫	1 (0.3)	0
呼吸不全	0	1 (0.3)
気道うっ血	0	5 (1.3)
アレルギー性鼻炎	2 (0.5)	3 (0.8)
鼻漏	1 (0.3)	0
副鼻腔うっ血	2 (0.5)	5 (1.3)
睡眠時無呼吸症候群	2 (0.5)	1 (0.3)
上気道うっ血	1 (0.3)	0
血管運動性鼻炎	0	1 (0.3)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=324) (PYS=393.3) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=321) (PYS=372.4) EVENTS (E/100PYS)
喘鳴	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	59 (15.0)	79 (21.2)
皮膚および皮下組織障害		
ざ瘡	4 (1.0)	3 (0.8)
光線角化症	0	1 (0.3)
脱毛症	4 (1.0)	7 (1.9)
血管浮腫	1 (0.3)	0
水疱	2 (0.5)	1 (0.3)
褥瘡性潰瘍	1 (0.3)	0
皮膚嚢腫	0	1 (0.3)
皮膚炎	6 (1.5)	2 (0.5)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.3)	1 (0.3)
アトピー性皮膚炎	1 (0.3)	1 (0.3)
接触皮膚炎	0	1 (0.3)
疱疹状皮膚炎	1 (0.3)	0
びまん性脱毛症	0	1 (0.3)
皮膚乾燥	1 (0.3)	3 (0.8)
異汗性湿疹	0	2 (0.5)
斑状出血	1 (0.3)	0
湿疹	3 (0.8)	1 (0.3)
紅斑	7 (1.8)	1 (0.3)
剥脱性発疹	0	1 (0.3)
肉芽腫性酒さ	0	1 (0.3)
多汗症	3 (0.8)	0
嵌入爪	0	1 (0.3)
光沢苔癬	0	1 (0.3)
寝汗	1 (0.3)	1 (0.3)
爪破損	0	1 (0.3)
爪甲剥離症	0	1 (0.3)
爪甲脱落症	0	1 (0.3)
皮膚疼痛	0	1 (0.3)
丘疹	0	1 (0.3)
光線過敏性反応	1 (0.3)	0
そう痒症	3 (0.8)	1 (0.3)
全身性そう痒症	1 (0.3)	0
乾癬	1 (0.3)	1 (0.3)
発疹	4 (1.0)	17 (4.6)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=324) (PYS=393.3) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=321) (PYS=372.4) EVENTS (E/100PYS)
紅斑性皮疹	1 (0.3)	1 (0.3)
全身性皮疹	0	1 (0.3)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.3)	1 (0.3)
丘疹性皮疹	0	1 (0.3)
小水疱性皮疹	1 (0.3)	0
酒さ	1 (0.3)	5 (1.3)
脂漏性皮膚炎	0	2 (0.5)
皮膚変色	0	1 (0.3)
皮膚病変	0	1 (0.3)
うっ滞性皮膚炎	0	1 (0.3)
蕁麻疹	3 (0.8)	3 (0.8)
TOTAL EVENTS	54 (13.7)	72 (19.3)
外科および内科処置		
人工流産	0	1 (0.3)
治療変更	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	1 (0.3)	1 (0.3)
血管障害		
動脈硬化症	1 (0.3)	1 (0.3)
血圧変動	0	1 (0.3)
深部静脈血栓症	1 (0.3)	1 (0.3)
本態性高血圧症	0	1 (0.3)
血腫	1 (0.3)	1 (0.3)
ほてり	0	1 (0.3)
高血圧	24 (6.1)	15 (4.0)
低血圧	1 (0.3)	1 (0.3)
リンパ浮腫	1 (0.3)	0
リンパうっ滞	0	1 (0.3)
末梢静脈疾患	3 (0.8)	1 (0.3)
表在性静脈炎	0	1 (0.3)
レイノー現象	1 (0.3)	0
ショック	0	1 (0.3)
表在性血栓性静脈炎	0	1 (0.3)
静脈瘤	1 (0.3)	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	34 (8.6)	28 (7.5)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=324) (PYS=393.3) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=321) (PYS=372.4) 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 AND NO MORE THAN 30 DAYS OF THE DRUG AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG.
E/100PYS = EVENTS PER 100 PATIENT-YEARS.

Program Source Code: /deshmax/SDA/ABT-494/RA/CSR/M13-549/Q/W60/14.3/PCMS_RUN/m13549aepy_wk60.sas

相互参照：M13-549 試験 CSR W60 Table 14.3__1.1.3

表 2. 長期投与時の治験薬との関連ありの有害事象の 100 人年あたりの発現率：
MedDRA のプライマリー器官別大分類及び基本語別（安全性解析対象集団）

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=324) (PYS=393.3) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=321) (PYS=372.4) EVENTS (E/100PYS)
ANY ADVERSE EVENT	344 (87.5)	392 (105.3)
血液およびリンパ系障害		
貧血	3 (0.8)	3 (0.8)
白血球減少症	4 (1.0)	12 (3.2)
リンパ節炎	1 (0.3)	0
リンパ節症	3 (0.8)	0
リンパ球減少症	3 (0.8)	8 (2.1)
大赤血球症	1 (0.3)	0
小球性貧血	1 (0.3)	0
好中球減少症	9 (2.3)	19 (5.1)
血小板減少症	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	26 (6.6)	42 (11.3)
心臓障害		
心不全	1 (0.3)	0
うっ血性心不全	1 (0.3)	0
心室性期外収縮	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	3 (0.8)	0
耳および迷路障害		
中耳滲出液	1 (0.3)	0
耳鳴	0	1 (0.3)
回転性めまい	1 (0.3)	0
頭位性回転性めまい	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	2 (0.5)	2 (0.5)
内分泌障害		
甲状腺腫	1 (0.3)	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	1 (0.3)	1 (0.3)
眼障害		

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=324) (PYS=393.3) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=321) (PYS=372.4) EVENTS (E/100PYS)
一過性失明	0	1 (0.3)
角膜炎	0	1 (0.3)
霧視	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	1 (0.3)	2 (0.5)
胃腸障害		
腹痛	1 (0.3)	2 (0.5)
下腹部痛	1 (0.3)	0
上腹部痛	3 (0.8)	1 (0.3)
慢性胃炎	0	1 (0.3)
便秘	2 (0.5)	1 (0.3)
下痢	5 (1.3)	2 (0.5)
口内乾燥	0	1 (0.3)
心窩部不快感	1 (0.3)	0
おくび	1 (0.3)	0
鼓腸	2 (0.5)	0
排便回数増加	0	1 (0.3)
びらん性胃炎	0	1 (0.3)
胃食道逆流性疾患	1 (0.3)	0
痔核	0	1 (0.3)
口腔内潰瘍形成	1 (0.3)	1 (0.3)
悪心	11 (2.8)	2 (0.5)
口内炎	0	2 (0.5)
歯痛	1 (0.3)	1 (0.3)
嘔吐	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	31 (7.9)	17 (4.6)
一般・全身障害および投与部位の状態		
無力症	0	1 (0.3)
悪寒	1 (0.3)	1 (0.3)
疲労	3 (0.8)	1 (0.3)
空腹	0	1 (0.3)
炎症性疼痛	0	1 (0.3)
インフルエンザ様疾患	0	1 (0.3)
倦怠感	0	3 (0.8)
末梢性浮腫	2 (0.5)	3 (0.8)
末梢腫脹	2 (0.5)	0

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=324) (PYS=393.3) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=321) (PYS=372.4) EVENTS (E/100PYS)
発熱	3 (0.8)	6 (1.6)
口渇	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	11 (2.8)	19 (5.1)
肝胆道系障害		
脂肪肝	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	1 (0.3)	0
感染症および寄生虫症		
四肢膿瘍	1 (0.3)	0
急性副鼻腔炎	2 (0.5)	3 (0.8)
細菌感染	0	2 (0.5)
細菌性膣症	0	1 (0.3)
カンジダ性亀頭炎	0	1 (0.3)
気管支炎	9 (2.3)	16 (4.3)
蜂巣炎	3 (0.8)	3 (0.8)
慢性副鼻腔炎	0	1 (0.3)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	1 (0.3)
結膜炎	1 (0.3)	0
憩室炎	1 (0.3)	2 (0.5)
耳感染	0	1 (0.3)
エンテロウイルス感染	1 (0.3)	0
丹毒	1 (0.3)	0
毛包炎	1 (0.3)	1 (0.3)
せつ	3 (0.8)	0
胃腸炎	0	2 (0.5)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.3)	0
消化管感染	1 (0.3)	0
歯肉炎	0	1 (0.3)
ヘモフィルス感染	0	1 (0.3)
B型肝炎	0	1 (0.3)
単純ヘルペス	1 (0.3)	9 (2.4)
帯状疱疹	10 (2.5)	14 (3.8)
感染	0	1 (0.3)
インフルエンザ	2 (0.5)	5 (1.3)
腎感染	1 (0.3)	0
潜伏結核	3 (0.8)	1 (0.3)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=324) (PYS=393.3) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=321) (PYS=372.4) EVENTS (E/100PYS)
乳腺炎	1 (0.3)	0
鼻咽頭炎	18 (4.6)	9 (2.4)
口腔ヘルペス	2 (0.5)	10 (2.7)
乳頭腫ウイルス感染	0	1 (0.3)
爪囲炎	0	1 (0.3)
咽頭炎	2 (0.5)	0
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (0.3)
肺炎	1 (0.3)	8 (2.1)
細菌性肺炎	0	1 (0.3)
処置後感染	0	2 (0.5)
歯髄炎	0	1 (0.3)
膿皮症	1 (0.3)	0
膿疱性皮疹	0	1 (0.3)
気道感染	4 (1.0)	1 (0.3)
鼻炎	2 (0.5)	0
敗血症	0	1 (0.3)
副鼻腔炎	10 (2.5)	1 (0.3)
ブドウ球菌感染	0	1 (0.3)
縫合糸膿瘍	2 (0.5)	0
皮下組織膿瘍	0	1 (0.3)
足部白癬	0	1 (0.3)
歯膿瘍	2 (0.5)	0
歯感染	0	1 (0.3)
上気道感染	19 (4.8)	16 (4.3)
尿路感染	15 (3.8)	24 (6.4)
ウイルス性鼻炎	0	1 (0.3)
ウイルス性上気道感染	0	1 (0.3)
外陰腟真菌感染	1 (0.3)	1 (0.3)
ブドウ球菌性創感染	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	122 (31.0)	153 (41.1)
傷害、中毒および処置合併症		
処置後分泌物	0	1 (0.3)
処置後瘻孔	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	0	2 (0.5)
臨床検査		

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=324) (PYS=393.3) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=321) (PYS=372.4) EVENTS (E/100PYS)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10 (2.5)	13 (3.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12 (3.1)	8 (2.1)
血中コレステロール増加	1 (0.3)	2 (0.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	17 (4.3)	20 (5.4)
血中クレアチニン増加	2 (0.5)	3 (0.8)
血中副甲状腺ホルモン増加	1 (0.3)	0
血圧上昇	0	1 (0.3)
血中トリグリセリド増加	3 (0.8)	1 (0.3)
血中尿酸増加	0	1 (0.3)
体温上昇	0	1 (0.3)
CD8リンパ球減少	2 (0.5)	0
予備呼気量異常	1 (0.3)	0
握力低下	1 (0.3)	0
ヘモグロビン減少	2 (0.5)	7 (1.9)
肝酵素上昇	1 (0.3)	1 (0.3)
肝機能検査値上昇	2 (0.5)	3 (0.8)
低比重リポ蛋白減少	1 (0.3)	0
低比重リポ蛋白増加	0	1 (0.3)
リンパ球数減少	2 (0.5)	3 (0.8)
結核菌群検査陽性	1 (0.3)	0
ナチュラルキラー細胞数	0	1 (0.3)
ナチュラルキラー細胞数減少	1 (0.3)	0
好中球数減少	1 (0.3)	3 (0.8)
プロテウス検査陽性	0	1 (0.3)
Tリンパ球数減少	1 (0.3)	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.3)	0
尿中白血球エステラーゼ陽性	0	1 (0.3)
体重増加	1 (0.3)	2 (0.5)
白血球数減少	1 (0.3)	3 (0.8)
尿中白血球陽性	1 (0.3)	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	66 (16.8)	77 (20.7)
代謝および栄養障害		
異常体重増加	1 (0.3)	0
脂質異常症	1 (0.3)	1 (0.3)
高コレステロール血症	2 (0.5)	5 (1.3)
高脂血症	3 (0.8)	1 (0.3)
高トリグリセリド血症	2 (0.5)	1 (0.3)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=324) (PYS=393.3) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=321) (PYS=372.4) EVENTS (E/100PYS)
高尿酸血症	1 (0.3)	0
低クロール血症	0	1 (0.3)
低脂血症	1 (0.3)	0
低ナトリウム血症	0	2 (0.5)
低リン酸血症	2 (0.5)	0
食欲亢進	2 (0.5)	0
TOTAL EVENTS	15 (3.8)	11 (3.0)
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	1 (0.3)	0
側腹部痛	0	1 (0.3)
筋肉痛	1 (0.3)	2 (0.5)
四肢痛	0	1 (0.3)
関節リウマチ	2 (0.5)	4 (1.1)
TOTAL EVENTS	4 (1.0)	8 (2.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		
肛門癌	0	1 (0.3)
腎癌第1期	1 (0.3)	0
皮膚乳頭腫	0	1 (0.3)
皮膚有棘細胞癌	1 (0.3)	0
子宮平滑筋腫	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	3 (0.8)	2 (0.5)
神経系障害		
糖尿病性ニューロパチー	0	1 (0.3)
浮動性めまい	4 (1.0)	1 (0.3)
頭痛	8 (2.0)	3 (0.8)
感覚鈍麻	1 (0.3)	3 (0.8)
片頭痛	2 (0.5)	0
傾眠	2 (0.5)	0
TOTAL EVENTS	17 (4.3)	8 (2.1)
精神障害		
抑うつ気分	0	1 (0.3)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=324) (PYS=393.3) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=321) (PYS=372.4) EVENTS (E/100PYS)
うつ病	0	1 (0.3)
不眠症	1 (0.3)	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	1 (0.3)	3 (0.8)
腎および尿路障害		
急性腎障害	0	1 (0.3)
白血球尿	2 (0.5)	0
蛋白尿	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	3 (0.8)	1 (0.3)
生殖系および乳房障害		
卵巣嚢胞	0	1 (0.3)
外陰腟そう痒症	0	1 (0.3)
TOTAL EVENTS	0	2 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
気管支拡張症	0	1 (0.3)
カタル	2 (0.5)	0
咳嗽	1 (0.3)	7 (1.9)
呼吸困難	1 (0.3)	1 (0.3)
労作性呼吸困難	0	1 (0.3)
鼻閉	0	3 (0.8)
口腔咽頭痛	3 (0.8)	0
咽頭紅斑	1 (0.3)	0
湿性咳嗽	1 (0.3)	1 (0.3)
呼吸不全	0	1 (0.3)
気道うっ血	0	3 (0.8)
副鼻腔うっ血	2 (0.5)	2 (0.5)
TOTAL EVENTS	11 (2.8)	20 (5.4)
皮膚および皮下組織障害		
ざ瘡	1 (0.3)	1 (0.3)
脱毛症	1 (0.3)	2 (0.5)
水疱	2 (0.5)	0
皮膚炎	3 (0.8)	0
アトピー性皮膚炎	1 (0.3)	0

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 19.1 PREFERRED TERM	ABT-494 15 MG QD (N=324) (PYS=393.3) EVENTS (E/100PYS)	ABT-494 30 MG QD (N=321) (PYS=372.4) EVENTS (E/100PYS)
疱疹状皮膚炎	1 (0.3)	0
びまん性脱毛症	0	1 (0.3)
異汗性湿疹	0	2 (0.5)
湿疹	1 (0.3)	0
紅斑	2 (0.5)	1 (0.3)
肉芽腫性酒さ	0	1 (0.3)
爪破損	0	1 (0.3)
光線過敏性反応	1 (0.3)	0
発疹	2 (0.5)	6 (1.6)
紅斑性皮疹	1 (0.3)	1 (0.3)
全身性皮疹	0	1 (0.3)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.3)	1 (0.3)
丘疹性皮疹	0	1 (0.3)
酒さ	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	18 (4.6)	19 (5.1)
血管障害		
本態性高血圧症	0	1 (0.3)
高血圧	6 (1.5)	2 (0.5)
末梢静脈疾患	1 (0.3)	0
レイノー現象	1 (0.3)	0
TOTAL EVENTS	8 (2.0)	3 (0.8)

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 NO MORE THAN 30 DAYS OF THE DRUG AFTER THE LAST DOSE OF STUDY DRUG. EVENT WITH UNKNOWN RELATIONSHIP TO STUDY DRUG IS BEING COUNTED AS HAVING A REASONABLE POSSIBILITY OF BEING STUDY DRUG-RELATED.
E/100PYS = EVENTS PER 100 PATIENT-YEARS.

Program Source Code: /deshmax/SDA/ABT-494/RA/CSR/M13-549/Q/W60/14.3/PCMS_RUN/m13549aepy_wk60.sas

相互参照：M13-549 試験 CSR W60 Table 14.3__1.2

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
乳頭様甲状腺癌	X	X		X

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

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
THYROID NODULE	20[redacted]
GENITOURINARY: VASECTOMY FOR CONTRACEPTION.	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: TRAUMA TO LEFT MIDDLE FINGER REPAIRED SURGICALLY	[redacted]20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: THYROID NODULE PRESENT AT STUDY COMMENCEMENT BUT SUBSEQUENTLY DIAGNOSED AS PAPILLARY THYROID TUMOUR REQUIRING TOTAL THYROIDECTOMY	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING, LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (BEFORE, P20Y 0.25 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 83	83
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 84	[redacted]20[redacted] / 330	247

Other Medications - Medications 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	-148	ONGOING
FOLIC ACID	0.5 MG	BID	-148	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	-104	ONGOING
COLECALCIFEROL	25,000 OTHER	OTHER (MONTHLY)	-62	ONGOING
DENOSUMAB	60 MG	OTHER (EVERY 6 MONTHS)	-33	ONGOING
ARCTIUM LAPPA	25 ML	QD	101	ONGOING
COLECALCIFEROL	2 OTHER	QD	101	ONGOING
IODINE	1 OTHER	QD	101	ONGOING
LYSINE	0.3 OTHER	BID	101	ONGOING
MENATETRENONE	2 OTHER	QD	101	ONGOING
ZINC	7 OTHER	BID	101	ONGOING

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

Event Description	PAPILLARY CARCINOMA OF THYROID
Preferred term	乳頭様甲状腺癌
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 260
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	PRE-EXISTING PAPILLARY CARCINOMA OF THYROID.
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，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。元喫煙者（0.25 箱／日を 20 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～）及び甲状腺結節（20[redacted] 年～）であった。ベースライン時にメトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は乳頭様甲状腺癌を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 260 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は甲状腺結節の病歴があり，甲状腺の細針吸引を受けた。病理学検査の結果から，カテゴリー6 の乳頭様甲状腺癌と示された。投与 343 日目（最終投与後 13 日目），被験者は入院し，甲状腺全摘除術及びリンパ節郭清を受けた。併用関節リウマチ治療薬は，MTX であった。追加の併用薬は，レボチロキシン，paracetamol 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止され（最終投与日は投与 330 日目），被験者は試験を中止した。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，乳頭様甲状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，被験者はスクリーニング時（治験薬投与前）に後に悪性であることが判明した甲状腺腫瘍を既に有しており，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
一過性全健忘	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
DEPRESSION: ASSOCIATED ANXIETY	
EMPHYSEMA/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	
OSTEOARTHRITIS: LEFT LITTLE FINGER	
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ALLERGIC RHINITIS	
CERVICAL SPONDYLOSIS	
DRY EYES	
IMPAIRED INSULIN RESISTANCE	
RESTLESS LEGS SYNDROME	
THORACIC KYPHOSIS	
EYE/EAR/NOSE/THROAT: BENIGN WARTHIN'S TUMOUR REMOVED SURGICALLY 20[redacted]	

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE, 2 - 4 DRINKS QD)
CIGARETTES (BEFORE, P40Y 1 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

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

PLACEBO INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 83	83
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 84		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
CELECOXIB	200 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SERETIDE	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PANADEINE CO	1 OTHER	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
METOCLOPRAMIDE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
AMITRIPTYLINE	200 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SYSTANE LUBRICANT	1 OTHER	QD	-319	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	QD	-139	ONGOING
FLUTICASONE	2 OTHER	QD	-33	ONGOING
METHOTREXATE	10 MG	EVERY WEEK	-32	253

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	TRANSIENT-GLOBAL AMNESIA
Preferred term	一過性全健忘
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 123
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	124
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	HYPERCHOLESTEROLAEMIA UNTREATED
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人男性であり，第 1 ピリオドにプラセボ群，第 2 ピリオド（投与 84 日目）にウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，うつ病，不

安，インスリン抵抗性，肺気腫，慢性閉塞性肺疾患であり，高血圧の病歴はなかった。ベースライン時にメトトレキサート（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は一過性全健忘を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 123 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は急性健忘及び錯乱を発現し（いずれも 15 分以内に消失），その後入院した。コンピュータ断層撮影検査では，頭蓋内に急性病変は認められなかった。acetylsalicylic acid の投与が開始された。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。翌日，被験者は退院した。投与 124 日目，一過性全健忘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，一過性全健忘は治験薬との因果関係「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 15 分以内に消失し，治験薬の投与を継続しても再発しないことを考慮すると，時間的な関連性は考えにくいことを挙げた。また，ウパダシチニブについて得られている前臨床試験及び第 II 相試験のデータでは，治験薬によって一過性全健忘が誘発される可能性は示唆されなかった。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
術後関節脱臼	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	7[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DIVERTICULITIS: DIVERTICULITIS OF LARGE INTESTINE	[redacted]20[redacted]
HYPOTHYROIDISM: HYPOTHYROID	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
PERSISTENT COUGH	[redacted]20[redacted]
VARICOSE VEINS	19[redacted]
VITAMIN D DEFICIENCY	20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: THYROIDECTOMY	19[redacted]
GASTROINTESTINAL: CHOLESYSTECTOMY	20[redacted]
GENITOURINARY: ABDOMINAL HYSTERECTOMY	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT SHOULDER RECONSTRUCTION	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT AND LEFT INTERPHALANGEAL JOINT 1 PINNED	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: RIGHT AND LEFT METATARSOPHALANGEAL JOINT 1 PINNED	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

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

ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 88	88
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 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
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLINIC ACID	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVOTHYROXINE	100 UG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ENOXAPARIN	40 MG	QD	306	347
TRAMADOL	50 MG	QD	306	347
PARACETAMOL	1000 MG	BID	306	410
ACETYLSALICYLIC ACID	150 MG	QD	307	347

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	DEGENERATION RIGHT HIP
Preferred term	変形性関節症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 223
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	337
Duration of AE	115 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	RHEUMATOID ARTHRITIS
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	POST OPERATIVE RIGHT HIP DISLOCATION (1ST DISLOCATION)
Preferred term	術後関節脱臼
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 323
Age at AE Onset	7[redacted]

AE Stopped Rx Day	337
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	POST OPERATIVE COMPLICATION OF RIGHT HIP REPALCEMENT
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #3: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	DISLOCATION RIGHT HIP POST OPERATIVELY - 2ND DISLOCATION
Preferred term	術後関節脱臼
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 326
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	337
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	COMPLICATION OF RIGHT HIP REPLACEMENT ON 19-6-17
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（19[redacted] 年～），左肩関節再建，両足の中足指節関節及び指節間関節の鋼線固定手術，並びにビタミン D 欠乏であった。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及び関節脱臼（2 回）を発現した。

Clinical Course of Events 1, 2 and 3:

投与 223 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は右股関節の変形性関節症を発現した。また，被験者は左股関節の変形性関節症を併発していた。主な症状として，右股関節痛が認められた。

投与 306 日目，被験者は入院し，右人工股関節全置換術を受けた。投与 323 日目，被験者は右股関節脱臼を発現し，徒手整復及び安静によって治療された。投与 326 日目，被験者は右股関節脱臼を再発し，翌日に右人工股関節全置換術を再度受け，10 日間のリハビリテーションが行われた。治療薬としてトラマドール，acetylsalicylic acid 及びアセトアミノフェンが投与され，血栓症予防としてエノキサパリンが投与された。併用関節リウマチ治療薬は，MTX であった。投与 299～313 日目及び投与 322～333 日目，変形性関節症及び術後関節脱臼（1 及び 2 回目）のため治験薬の投与は中断された。投与 337 日目，変形性関節症及び術後関節脱臼（1 及び 2 回目）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，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，7[redacted] 歳で発現した原発性の変形性股関節症，及び慢性関節リウマチに続発した変形性股関節症を挙げた。

治験責任医師及び治験依頼者は，関節脱臼（1 及び 2 回目）は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，関節脱臼は人工股関節置換術によくみられる合併症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
心停止	X	X	X	X

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

Medical History*	Onset Date
CORONARY ARTERY DISEASE: GENERAL HIGH GRADE ARTERIOSCLEROSIS OR ATHEROMATOSIS	
DIABETES MELLITUS: TYP II	[redacted]20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
MYOCARDIAL INFARCTION	[redacted]20[redacted]
PEPTIC ULCER DISEASE: GASTRITIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ADIPOSITAS	20[redacted]
DIVERITICULOSIS	[redacted]20[redacted]
ECCENTRIC (BOTH SIDES) CARDIAC HYPERTROPHY	
HERNIA DIAPHRAGMATICA	[redacted]20[redacted]
HYPERURICAEMIA	20[redacted]
CARDIOVASCULAR: AORTO CORONARY BYPASS (LEFT ANTERIOR DESCENDING ARTERY-LAD)	20[redacted]
CARDIOVASCULAR: AORTO CORONARY BYPASS (LEFT INTERNAL MAMMARY ARTERY-LIMA)	[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	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 355	271

Other Medications - Medications 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	150 MG	QD	Y: 20[redacted]	355
ACETYLSALICYLIC ACID	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	355
ATENOLOL	25 MG	OTHER (1-0-1/2)	Y: 20[redacted]	355
ATORVASTATIN	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	355
LISINOPRIL	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	355
NOVOMIX	24-0-26 IU	BID	Y: 20[redacted]	355
METFORMIN	850 MG	BID	Y: 20[redacted]	355
LORNOXICAM	8 MG	QD	-203	355
PANTOPRAZOLE	40 MG	QD	-203	355
FOLIC ACID	5 MG	OTHER (2 TIMES A WEEK)	-111	355
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	-43	355
PREDNISOLONE	7.5 MG	QD	-43	355

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

Event Description	CARDIOVASCULAR ARREST
Preferred term	心停止
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 355
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	355
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	CARDIOVASCULAR ARREST　MYOCARDIAL INFARCTION, DIABETES MELLITUS, CARDIAC HYPERTROPHY, HIGH GRADE ARTERIOSCLEROSIS, HYPERTENSION, HYPERLIPIDEMIA AND OBESITY
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）の白人男性であり，第 1 ピリオドにプラセボ群，第 2 ピリオド（投与 85 日目）にウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。体容量指数（以下「BMI」）は 34，非喫煙者であった。関連する病歴は，高血圧，高脂血症，心筋梗塞及び冠動脈バイパス術，2 型糖尿病，並びに関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。ベースライン時にメトトレキサート（以下「MTX」）及びプレドニゾロン（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は心停止を発現し，死亡した。

Clinical Course of Event 1:

投与 355 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は突然の心停止を発現し，救急治療室に搬送された。被験者は蘇生法を受けたが心静止に至った。被験者は家族で市場を訪れた際に突然の虚脱を発現した。救急医療班が蘇生法を短時間のうち現場で開始し，救急治療室まで蘇生法は継続された。十分な蘇生処置と 4 回の電気ショックが行われたが，自発循環の再開には至らず，被験者は死亡した。本事象発現時の併用薬は，acetylsalicylic acid，アロプリノール，リシノプリル，アテノロール，アトルバスタチン，メトホルミン，ロルノキシカム，novomix，pantoprazole，MTX 及びプレドニゾロンであった。剖検報告書では，主な死因は心血管機能停止で，副次的な死因は高度な動脈硬化性冠疾患であり，既存の疾患であると治験実施施設が特定した。剖検では，原発性僧帽弁硬化症，冠動脈ステント留置，多発性及び散在性の心筋梗塞，線維症，脂肪腫症及び心筋変性，部分結合組織の癒着性心膜炎，肺気腫，急性肺うっ血，充血，末梢性浮腫，両腎の動脈硬化症，膀胱肉柱形成，前立腺肥大，膵臓の線維化―糖尿病及び慢性うっ血性脾腫瘍，両副腎のリポイド欠乏，肋骨骨折，脳の充血，浮腫及び腫脹，並びに内水頭症も確認された。死亡前の治験薬の最終投与日は投与 355 日目であった。

治験責任医師及び治験依頼者は，心停止は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，既往歴の心筋梗塞及び 2 回の大動脈冠動脈バイパス術歴を挙げた。また，リスク因子として糖尿病，高血圧，高脂血症及び肥満を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
四肢痛	X			
処置後分泌物	X	X		
処置後瘻孔	X	X		
処置後感染	X	X		X
脊椎すべり症	X			
ブドウ球菌感染	X	X		X

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

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ALOPECIA	[redacted]20[redacted]
DYSPNEA	[redacted]20[redacted]
HYPOKALIEMIE	[redacted]20[redacted]
IMPINGEMENT RIGHT SHOULDER	20[redacted]
INSOMNIA	[redacted]20[redacted]
LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION	20[redacted]
LUMBO-ISCHIALGIE	[redacted]19[redacted]
NAUSEA	20[redacted]
POSTMENOPAUSAL	
REGURGITATION	20[redacted]
SKIN TEAR	20[redacted]
GASTROINTESTINAL: APPENDECTOMIE	19[redacted]
GASTROINTESTINAL: CHOLECYSTECTOMIE	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: HYSTERECTOMIE	19[redacted]

OTHER BODY SYSTEM: THYROIDECTOMY AFTER THYROIDITIS 19[redacted]

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

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 87	87
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 88	[redacted]20[redacted] / 403	316

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ZOPICLONE	7.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	1 G	PRN	-351	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	QD	-259	257
FOLIC ACID	2 MG	QD	32	348
SPIRONOLACTONE	25 MG	QD	36	ONGOING
FUROSEMIDE	20 MG	QD	62	ONGOING
METHOTREXATE	10 MG	EVERY WEEK	119	348
LEVOTHYROXINE	25 UG	QD	162	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	2 MG	QD	258	272
DICLOFENAC	1 G	QD	272	340
ETORICOXIB	90 MG	QD	305	340
METRONIDAZOLE	1 OTHER	BID	340	354
TETRACYCLINE	408 MG	BID	340	354
METHYLPREDNISOLONE	16 MG	QD	366	376
TRAMADOL	50 MG	TID	376	380

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	DEGENERATIVE ANTEROLISTHESIS L4-L5
Preferred term	脊椎すべり症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 267
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	360
Duration of AE	94 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	ANTHEROSISTHESIS L4-L5 NERVE COMPRESSION CAUSING LUMBOISCHIALGIA LEFT FOR WICH THE PATIENT UNDERWENT DECOMPRESSION EN LUMBAL FUSION
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	ACUTE PAIN RIGHT LEG
Preferred term	四肢痛
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 366
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	380
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	POSTPOPERATIVE PAIN (PLIF)
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY

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

Event Description	POSTOPERATIVE BACTERIAL INFECTION WITH SAPHYLOCOCCUS AUREUS, POSTOPERATIVE WOUND LEAK, POSTOPERATIVE FISTULISATION

Preferred term	処置後分泌物; 処置後瘻孔; 処置後感染; ブドウ球菌感染
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 402
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにプラセボ群，第 2 ピリオド（投与 88 日目）にウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。BMI は 36.3 であった。関連する病歴は，甲状腺炎，高血圧，腰部の坐骨神経痛及び関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。ベースライン時にメチルプレドニゾロン及びメトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は脊椎すべり症，四肢痛，処置後感染，ブドウ球菌感染，処置後分泌物及び処置後瘻孔を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 267 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は背部痛及び左坐骨神経痛を発現した。両下肢の筋電図検査では，神経根に運動誘発電位での苦痛が確認された。腰椎の核磁気共鳴画像法（以下「MRI」）検査の所見として，椎間板症，中位から下位の腰椎の椎間版変性，第 4 及び第 5 腰椎の変性前方すべり症（グレード 1），椎間板の膨隆を伴う脊柱管（第 4～第 5 腰椎領域）の左外側陥凹狭窄が確認された。また，左椎間板の軽微な滑液嚢腫病変及び左第 5 腰椎の神経根圧迫，左第 4～第 5 腰椎領域の椎間孔狭窄及び軽度の左第 4 腰椎の神経根圧迫，並びに左第 5 腰椎～第 1 仙椎の傍正中での不整な椎間板突出及び軽度の左第 1 仙椎の神経根圧迫があった。理学療法及び硬膜外浸潤麻酔では症状の改善はみられなかった。その他の治療薬として，paracetamol，ジクロフェナク，トラマドール及び etoricoxib が投与された。投与 354 日目，被験者は入院し，第 4～第 5 腰椎領域の後方除圧術及び椎体間固定術が行われた。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，脊椎すべり症の発現中にいずれも投与が中止された。投与 347～358 日目，脊椎すべり症のため治験薬の投与は中断された。投与 360 日目，被験者は退院し，脊椎すべり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，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，変形性脊椎症及び椎間板変性疾患の進行を挙げた。

Clinical Course of Event 2:

投与 366 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は右脚の急性疼痛を発現した。感覚の変化はなかった。メチルプレドニゾロンを投与されたが症状の改善はみられなかった。投与 376 日目，被験者は入院した。腰椎 MRI 検査及びコンピュータ断層撮影検査の所見は正常で，椎弓根スクリューの状態及び固定位置は良好で，骨の位置も問題なかった。第 4 腰椎の前方すべり症（グレード 1）が認められたが，炎症の徴候は認められなかった。治療薬としてトラマドールが投与された。四肢痛のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 380 日目，被験者は退院し，四肢痛は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，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，術後痛を挙げた。

Clinical Course of Event 3:

投与 402 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は発熱（39°C），倦怠感，外科手術創からのドレナージ及び後方経路腰椎椎体間固定術の処置後瘻孔のため，入院した。血液及び創傷部の培養検査で黄色ブドウ球菌が陽性であった。関連する臨床検査値を下表に示す。2 日後，創部の壊死組織の創縁切除を行った。腰椎 MRI 検査で，術後浮腫及び腰部の浅い筋層から硬膜周辺背側（脊柱管内）に至る瘻孔形成が認められ，手術部位感染症と判断された。治療薬としてオーグメンチン配合錠，ジクロフェナク及び flucloxacillin が投与された。処置後分泌物，処置後瘻孔，処置後感染及びブドウ球菌感染のため治験薬の投与が中止された（最終投与日は投与 403 日目）。投与 433 日目（最終投与後 30 日目），被験者は退院した。最終診察時点で，処置後分泌物，処置後瘻孔，処置後感染及びブドウ球菌感染は未消失と判断された。

治験責任医師は，処置後感染，ブドウ球菌感染，処置後分泌物及び処置後瘻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，処置後感染，ブドウ球菌感染，処置後分泌物及び処置後瘻孔は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，典型的なリスク因子である病的肥満，皮下浮腫及びステロイドの慢性使用を挙げた。また，ヤヌスキナーゼ阻害と創傷治癒不良の関連は認められていないことを挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Erythrocyte sedimentation rate Reference Range: 0 - 20 mm/h	Lymphocytes Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^9/L	Neutrophils Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^9/L
Day 1	7	2.60	5.65
Day 88	18	2.14	5.63
Day 340	14	1.33	3.14
Day 424 (Post-Treatment Day 21)	105	Not provided	Not provided
Day 433 (Post-Treatment Day 30)	85	Not provided	Not provided

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
胃腸炎	X			X
敗血症	X			X

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

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
POSTMENOPAUSAL	20[redacted]
PTOSIS BREASTS FOR WHICH MASTOPLEXIA WITH UNSATISFYING RESULT	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: BURSITIS OLECRANI LEFT	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: BURSITIS OLECRANI RIGHT	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: WRIST FRACTURE	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING, 2 - 4 DRINKS QD)
CIGARETTES (ONGOING, P35Y 0.3 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
NO INFORMATION.				

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

Event Description	SEPTIC GASTRO-ENTERITIS
Preferred term	胃腸炎; 敗血症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 316
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	330
Duration of AE	15 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	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（20[redacted] 年～）であった。ベースライン時にメトトレキサート（以下「MTX」）及びプレドニゾロン（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は敗血症及び胃腸炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 316 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は高度の胃腸炎を発現し，2 日後に入院した。被験者は先行して消化不良（消失）を発現していた。主な症状として下痢，嘔吐，脱水，発熱及び意識レベルの低下が認められた。被験者は敗血症を伴う胃腸炎と診断された。関連する臨床検査値を下表に示す。胸部 X 線検査及び腹部超音波検査の所見は正常であった。治療薬としてアモキシシリン／クラブラン酸及び paracetamol が投与された。基礎治療の MTX 及びプレドニゾロンは，胃腸炎及び敗血症の発現前に中止されていた（それぞれ投与 169 日目及び投与 225 日目）。投与 315～325 日目，胃腸炎及び敗血症のため治験薬の投与は中断された。投与 325 日目，被験者の状態は安定し，退院した。投与 330 日目，胃腸炎及び敗血症は消失したと判断された。

治験責任医師は，敗血症及び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，敗血症及び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	Lymphocytes Reference Range: 0.91 - 4.28 × 10^9/L	Neutrophils Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^9/L	White blood cell count Reference Range: 3.8 - 10.7 × 10^9/L
Day 1	1.89	4.73	7.2
Day 246	2.23	4.93	7.7
Day 330	2.05	5.64	8.3
Day 352	Not provided	Not provided	Not provided

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Gamma-glutamyl transferase Reference Range: 0 - 36 U/L	Alanine Aminotransferase Reference Range: 6 - 34 U/L	Aspartate Aminotransferase Reference Range: 9 - 34 U/L	Total Bilirubin Reference Range: 3 - 21 umol/L
Day 1	Not provided	17	15	11
Day 246	Not provided	19	24	18
Day 330	46	110	40	9
Day 352	Not provided	20	Not provided	Not provided

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
手首関節骨折	X			

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

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
HALLUX VALGUS WITH REUMA NODULES	
PERICARDITIS	[redacted]19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: REMOVAL REUMA NODULES (PRE-PLANNED)	[redacted]20[redacted]

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

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	/	

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVONORGESTREL	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MELOXICAM	7.5 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	-195	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	LEFT WRIST FRACTURE
Preferred term	手首関節骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 30
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	77
Duration of AE	48 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	FALL
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* 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～）であった。被験者は手首関節骨折を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 30 日目，被験者は転倒して左手首関節を骨折し，入院した。手首関節の整復術が行われた。治療薬は報告されなかった。本事象のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 77 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，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，副腎皮質ステロイドの慢性使用による骨粗鬆症が疑われる被験者での転倒を挙げた。

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
舌の悪性新生物，病期不明	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
ANGINA	
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
OSTEOPOROSIS	20[redacted]
PERIPHERAL VASCULAR DISEASE-ARTERIAL: HYPERCHOLESTEROLEMIA	20[redacted]
PERIPHERAL VASCULAR DISEASE-VENOUS: PREVENTION OF CARDIAC DISEASE.	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

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

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 252	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
ACETYLSALICYLIC ACID	160 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BISOPROLOL	2.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DENOSUMAB	60 MG	OTHER (TOUS LES 6 MOIS)	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
MOLSIDOMINE	16 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SIMVASTATIN	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALCIUM CARBONATE	1 G	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LORAZEPAM	2.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PROTHIPENDYL	80 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
TRAMADOL	200 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
VIMOVO	500 + 20 MG	QD	-100	ONGOING

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

Event Description	EPIDERMOID EPITHELIOMIA CARCINOMA OF THE BASIS OF THE TONG
Preferred term	舌の悪性新生物，病期不明
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 189
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	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	NO OTHER CAUSE KNOWN
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY, 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，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。試験開始前にレフルノミド（20[redacted] 年）の曝露歴があり，ベースライン時にメトトレキサート（以下「MTX」）及びメチルプレドニゾロン（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は舌扁平上皮癌を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 189 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は右耳の疼痛を発現した。頚部超音波検査で右顎下腺肥大が認められた。投与 236 日目，右顎下リンパ節の超音波ガイド下での穿刺細胞診で顎下腺に局在化していると思われる上皮細胞の集塊が認められたが，疑わしい特質は確認できなかった。投与 264 日目（最終投与後 12 日目），右下部の舌病変の生検で，浸潤性類表皮癌が陽性であった。治療薬としてシスプラチンが投与され，放射線治療が行われた。併用関節リウマチ治療薬は，MTX であった。投与 158 日目，併用薬のメチルプレドニゾロンは本事象発現前に中止された。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 252 日目），被験者は試験を中止した。試験終了時点で，本事象は未消失と判断されたが，その後消失した（正確な日付は不明）。

治験責任医師及び治験依頼者は，舌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，本事象発現までの治験薬の投与期間は 6 ヵ月間のみであり，時間的な関連性は考えにくいことを挙げた。本事象は試験開始前に発現してい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
急性心筋梗塞	X			X
帯状疱疹				X

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

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date

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	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
PANTOPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

PREDNISONE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	169
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-177	121
BISOPROLOL	1.25 MG	QD	-35	ONGOING
MOLSIDOMINE	1 MG	BID	-35	ONGOING
MIDOL	100 MG	QD	-35	273
PARACETAMOL	500 MG	TID	-28	ONGOING
ACICLOVIR	400 MG	QID	121	126
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	128	274
PREDNISOLONE	15 MG	QD	169	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	100 MG	QD	273	ONGOING
ATORVASTATIN	40 MG	QD	273	ONGOING
CAPTOPRIL	2.5 MG	QD	273	ONGOING
CLOPIDOGREL	75 MG	QD	273	ONGOING
PANTOPRAZOLE	20 MG	QD	273	ONGOING

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER INFECTION
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 121
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	126
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

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

Event Description	ACUTE INFARCT MYOCARDII
Preferred term	急性心筋梗塞
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 273
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	276

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	COMPLICATIONS OF THE UNDERLYING DISEASE (RHEUMATOID ARTHRITIS) AS WELL AS OTHER COMORBIDITIES (ARTERIAL HYPERTENSION)
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 26.2，元喫煙者（1 箱／日を 20 年間，20[redacted] 年に禁煙）であった。関連する病歴は，高血圧及び関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。帯状疱疹及び水痘の病歴，又は帯状疱疹ワクチン接種歴はなかった。ベースライン時に 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。被験者は帯状疱疹及び急性心筋梗塞を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 121 日目，被験者は右肩甲下部の単一の皮膚分節に帯状疱疹を発現した。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬としてアシクロビルが投与された。併用関節リウマチ治療薬は，MTX 及び prednisone であった。帯状疱疹のため，MTX の投与は中断された。投与 121～128 日目，帯状疱疹のため治験薬の投与は中断された。投与 126 日目，帯状疱疹は消失したと判断された。

治験責任医師は，帯状疱疹は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Clinical Course of Event 2:

投与 273 日目，被験者は左手に痛みが放散する胸痛を発現した。Acetylsalicylic acid の投与で少しの症状の改善がみられた。心電図検査の所見は，洞調律で第 II，第 III 及び aVF 誘導で ST 上昇が認められた。関連する臨床検査値を下表に示す。経胸壁心エコー検査の所見では，左心室の大きさ及び壁厚は正常で，収縮能の部分的な低下があった。また，心基部及び中央部の下壁運動低下があり，心室全体の予備収縮能は駆出率 55%であった。冠動脈造影検査では，左冠動脈主幹部に 40%の狭窄が認められた。左前下行枝は不均一で 50%～60%の狭窄が認められた。左回旋枝は完全に造影されたが中間部に 50%の狭窄が認められた。右冠動脈は近位部に 60%の狭窄，中間部に 97%の亜閉塞，遠位部に 75%の複数狭窄が 60%認められた。鋭角枝の 50%は強

度に造影不良であった。右冠動脈の近位部から中間部の経皮的冠インターベンションが行われ，問題なく完了した。治療薬として，クロピドグレル，アトルバスタチン及びカプトプリルが投与された。併用薬は prednisone，MTX，ビソプロロール及び acetylsalicylic acid であった。急性心筋梗塞のため，MTX の投与は中断された。投与 274～288 日目，急性心筋梗塞のため治験薬の投与は中断された。投与 276 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（6[redacted] 歳），高血圧，高脂血症，BMI は 26.2 及び喫煙歴（20 年間）が冠動脈疾患の典型的なリスク因子であることを挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Lymphocytes Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^9/L	Neutrophils Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^9/L
Day 1	2.0	7.37
Day 112	2.14	2.83
Day 140	4.02	5.65

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	High Sensitivity Troponin Reference range: 0 - 14 PG/mL	Creatine kinase Reference Range: 0 - 171 U/L	Creatine Kinase-MB Reference Range: 0 - 24 ng/mL
Day 1	Not provided	43	Not provided
Day 274	388.2	403	49

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
足関節部骨折	X			
帯状疱疹				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	[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	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 85	85
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 86		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
VASERETIC	8.75 MG	QD	-297	ONGOING

FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	-33	ONGOING
PANTOPRAZOLE	20 MG	QD	-33	ONGOING
PARACETAMOL	500 MG	TID	-33	ONGOING
PREDNISOLONE	10 MG	QD	-33	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-33	216
ACICLOVIR	400 MG	QID	216	222
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	222	ONGOING

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 216
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	222
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

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	CLOSED FRACTURE, LATERAL AND MEDICAL OF MALLEOLLUS LEFT FOOT
Preferred term	足関節部骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 316
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	FRACTURE OF THE LOWER BONES AFTER THE FALL

Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[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，第 2 ピリオド（投与 86 日目）にウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，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接種歴はなかった。ベースライン時にプレドニゾロン及びメトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は帯状疱疹及び足関節部骨折を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 216 日目，被験者は左肩の単一の皮膚分節に帯状疱疹を発現した。中枢神経系への影響は認められなかった。関連する臨床検査値を下表に示す。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。治療薬として，アシクロビルが投与された。帯状疱疹のため，MTX の投与は中断された。投与 216～222 日目，帯状疱疹のため治験薬の投与は中断された。投与 222 日目，帯状疱疹は消失したと判断された。

治験責任医師は，帯状疱疹は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Clinical Course of Event 2:

投与 316 日目，被験者は転倒後，足首を骨折し，入院した。右足の整復及び骨接合術が行われた。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。投与 315～323 日目，足関節部骨折のため治験薬の投与は中断された。投与 318 日目，被験者は退院した。最終診察時点で，足関節部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，足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，転倒による外傷を挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Lymphocytes Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^9/L	Neutrophils Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^9/L
Day 1	1.44	1.41
Day 86	2.25	2.11
Day 170	1.55	2.77
Day 254	2.25	1.61

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
蜂巣炎	X	X		X

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

Medical History*	Onset Date
DEPRESSION: MILD DEPRESSION	[redacted]20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
OBESITY: >50 LBS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
SLEEP APNEA: CPAP MACHINE IX	[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	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 167	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
PERINDOPRIL	8 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	1000 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ATENOLOL	50 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
AMLODIPINE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SERTRALINE	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FUROSEMIDE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEFLUNOMIDE	10 MG	QD	-241	178
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	-199	ONGOING
CEFUROXIME	250 MG	BID	168	170

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

Event Description	LEFT CALF CELLULITIS
Preferred term	蜂巣炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 168 (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	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，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～），肥満（ベースライン時の BMI は 44.62）であった。アバタセプト（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，ベースライン時にレフルノミド（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 168 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は左腓腹部の蜂巣炎を発現した。被験者は先行して歯膿瘍（消失）を発現していた。主な症状として左脚の発赤，腫脹及び疼痛が認められた。治療薬としてセフロキシム（経口）及びクリンダマイシン（静脈内）が投与され，症状はわずかに改善した。投与 182 日目，被験者は入院した。超音波検査では，深部静脈血栓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（静脈内）及びバンコマイシンが投与された。投与 189 日目，被験者は退院し，スルファメトキサゾール及びトリメトプリム（経口）が処方された。併用薬のレフルノミドは中止された。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 167 日目），被験者は試験を中止した。試験終了時点で，本事象は未消失と判断された。

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

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Lymphocytes Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^9/L	Neutrophils Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^9/L	White blood cell count Reference Range: 3.8 - 10.7 × 10^9/L
Day 1	1.65	3.08	5.24
Day 142	1.62	2.96	1.00
Day 170	0.7 (reference range: 1.5 - 4.0 × 10^9/L)	12.0 (reference range: 2.0 - 7.5)	13.2 (reference range: 4.5 - 11.0)
Day 178	1.59	6.15	8.27
Day 192	1.60	3.49	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
失神	X			
尿路感染	X			X
心室性頻脈	X			

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

Medical History*	Onset Date
CARDIAC ARRHYTHMIA: BENIGN SUPRAVENTRICULAR EXTRASISTOLIA	20[redacted]
COGNITIVE OR PSYCHIATRIC DISORDER: ADJUSTMENT DISORDER	19[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: MILD HYPERLIPOPROTEINAEMIA	20[redacted]
HYPERTENSION: MILD ARTERIAL HYPERTENSION	20[redacted]
OBESITY: MILD OBESITY	20[redacted]
OSTEOPOROSIS: OSREOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
PERIPHERAL NERVE DISORDER: MILD FACIAL NERVE PARALYSIS	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CEVICVAL SYNDROME	20[redacted]
HYPOKALIEMIA	20[redacted]
MILD SECONDARYX SJOGREN SYNDROMA	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: TOTAL ENDOPROTHESIS OF RIGHT KNEE	[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	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 85	85
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 86		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
BISOPROLOL	1.25 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALCIUM	400 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PANTOPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	1000 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SPIRONOLACTONE	25 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
RAMIPRIL	5 MG	QD	-242	259
PREDNISONE	2.5 MG	OTHER (EVERY OTHER DAY)	-159	428
AMIODARONE	200 MG	QD	259	ONGOING
DIAZEPAM	120 MG	QD	259	ONGOING
NORFLOXACIN	400 MG	BID	397	406
CEFUROXIME	500 MG	BID	400	438

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	SYNCOPE, NON-SUSTAINED VENTRICULAR TACHYCARDIA
Preferred term	失神; 心室性頻脈
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 246
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	267
Duration of AE	22 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	PREVIOUS HEART DISSEASE
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO

SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

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

Event Description	UROINFECTION
Preferred term	尿路感染
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 421
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	431
Duration of AE	11 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，良性上室性期外収縮，高血圧，肥満（BMI は 27.3），低カリウム血症及び関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。ベースライン時にメトトレキサート（20[redacted] 年～）及び prednisone（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は失神，心室性頻脈及び尿路感染を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 246 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は脱力を自覚し始めた。投与 259 日目，被験者は意識消失を発現して入院したことが報告された。心電図検査では，心拍数が 95 拍/分で，左脚ブロックを伴う単発の心室性期外収縮が認められた。心エコー検査の結果は，左心室拡張末期径 47 mm（基準範囲：37～57 mm），左心室収縮末期径 37 mm（基準範囲：21～40 mm），心室中隔厚 11 mm（基準範囲：7～11 mm），心室後壁厚 8 mm（基準範囲：7～11 mm），LF65%（基準範囲：50%超），左心房径 33 mm（基準範囲：30～40 mm），大動脈 KAO 29 mm（基準範囲：20～37 mm），右心室径 24 mm（基準範囲：30 mm 未満），大動脈弁の変性病変あり，軽度の僧帽弁輪部石灰化あり，形態正常，収縮がない心臓内形成物，左心室の部分的収縮障害なし，心膜異常なしであった。ドップラー法の結果は，AV 異常なし，僧帽弁逆流あり，軽度の三尖弁逆流あり，PAPS 25 mg/Hg，左心室拡張能障害 I/IV 度（弛緩異常）であった。ホルター心電図検査の結果は，洞調律で，平均心拍数は 76 拍/分（最小値 56 拍/分，最大値 117 拍/分）であった。被験者は 2 連発の心室性期外収縮が 909 回，7 連発の期外収縮が 293 回あり，最大心拍数は

187 拍/分，単発の上室性期外収縮は 7 回あった。また，6 連発の期外収縮は 2 回で最大心拍数は 186 拍/分であった。治療薬としてジアゼパム及びアミオダロンが投与された。併用薬はスピロノラクトン，ビソプロロール，prednisone 及び ramipril であった。失神及び心室性頻脈のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 267 日目，被験者は退院し，失神及び心室性頻脈は消失したと判断された。電気生理学的検査の実施及び心臓アブレーションの適応の可能性が検討された。

治験責任医師及び治験依頼者は，失神及び心室性頻脈は治験薬との因果関係「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）及び不整脈（20[redacted] 年～）の病歴を挙げた。

Clinical Course of Event 2:

投与 421 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は発熱，悪寒及び戦慄を発現し，翌日に入院した。被験者は先行して尿路感染（消失）を発現していた。尿の培養検査で大腸菌が陽性であった。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬としてセフトリアキソンが投与された。併用薬はセフロキシム及び prednisone であった。投与 423～449 日目，尿路感染のため治験薬の投与は中断された。投与 431 日目，被験者は退院し，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「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Lymphocytes Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^9/L	Neutrophils Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^9/L
Day 1	1.39	5.87
Day 338	1.24	4.50
Day 422	0.43	10.17
Day 430	1.73	4.37
Day 441	1.83	5.44

Subject [redacted] ([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
腎癌第 1 期	X	X		X

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

Medical History*	Onset Date
ANGINA: STABILE ANGINA	20[redacted]
EMPHYSEMA/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA: MILD ELEVATED KOLESTEROL- 6.5	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS	20[redacted]
OSTEOPOROSIS	20[redacted]
PEPTIC ULCER DISEASE: MILD , ASYMPTOMATIC	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	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84

ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 222	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
PANTOPRAZOLE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOSAVANCE	70 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
SERETIDE	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
TIOTROPIUM	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
AMLODIPINE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	100
NEBIVOLOL	2.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	100
FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	-137	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-137	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	300 MG	QD	100	100
CLOPIDOGREL	300 MG	QD	100	100
ACETYLSALICYLIC ACID	100 MG	QD	101	ONGOING
ATORVASTATIN	80 MG	QD	101	ONGOING
CLOPIDOGREL	75 MG	QD	101	ONGOING
ZOFENOPRIL	7.5 MG	QD	101	ONGOING

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

Event Description	ACUTE MYOCARDIAL INFARCT (NSTEMI)
Preferred term	急性心筋梗塞
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 100
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	103
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	ATHEROSCLEROSIS OF CORONAR VESSELS
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

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

Event Description	CARCINOMA OF LEFT KIDNEY (LIGHT CELL) PT IA
Preferred term	腎癌第 1 期
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 114
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	231 (9 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	118 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，7[redacted] 歳（登録時）の白人男性であり，第 1 ピリオドにプラセボ群，第 2 ピリオド（投与 85 日目）にウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。BMI は 25.2（過体重と判断された），非喫煙者であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），安定狭心症，肺気腫，慢性閉塞性肺疾患，高脂血症，高血圧及び消化性潰瘍疾患であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は急性心筋梗塞及び腎癌第 1 期を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 100 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は血圧上昇（160/100 mmHg）及び胸骨部に持続的な胸痛を発現し，同日に入院した。トロポニンは 641 ng/L（基準範囲：0～14 ng/L）であった。血管造影検査及び左冠動脈の経皮的冠動脈形成術が行われ，問題なく完了した。併用薬の nebivolol 及びアムロジピンは中止された。治療薬としてクロピドグレル，acetylsalicylic acid，アトルバスタチン及び zofenopril の投与が開始された。投与 103 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。投与 99～107 日目，急性心筋梗塞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。

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（7[redacted] 歳男性）が典型的なリスク因子（高血圧及び

高脂血症，並びにアンギナ［冠動脈疾患によると思われる］の病歴）を有していたことを挙げた。

Clinical Course of Event 2:

投与 114 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は定期的な腎超音波検査を受け，左腎に不均一な 1.5～2 cm の局所病変が確認された。投与 180 日目，追跡調査でのコンピュータ断層撮影検査で，左腎下極に 20 mm の腫瘍が認められた。播種は認められなかった。投与 226 日目，被験者は入院し，左腎下極に突出した腫瘍に対して予定された腎部分摘除（摘出）を受けた。組織学検査で左腎癌（淡明細胞癌，TNM 病期分類：PT1a）と確定診断された。切除腫瘍は左腎悪性新生物の腎細胞癌であった。併用関節リウマチ治療薬は，MTX であった。腎癌第 1 期のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 222 日目）。投与 231 日目（最終投与後 9 日目），被験者は退院し，腎癌第 1 期は消失したと判断された。

治験責任医師は，腎癌第 1 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，腎癌第 1 期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，性別（男性），被験者の年齢（7[redacted] 歳），高血圧及び過体重（スクリーニング時の BMI は 25.2）などの腎癌のリスク因子が重なったことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
胆石症	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
HYPOTHYROIDISM	20[redacted]
OBESITY	20[redacted]
PERIPHERAL VASCULAR DISEASE-VENOUS: VEIN THROMBOSIS RIGHT LOWER	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ALERGIC FOR DIPROPHOS	20[redacted]
ALERGIC FOR PLAQUENIL	20[redacted]
ALERGIC OF INSECT	20[redacted]
ALOPECIA	20[redacted]
BAKERS CYST RIGHT KNEE	20[redacted]
ECZEMA CRURIS RIGHT	20[redacted]
HYPERTRICHOSIS	20[redacted]
POLYCYSTIC OVARIES	20[redacted]
SYNOVIORTESIS ELBOWS WITH RHENIUM	[redacted]20[redacted]
SYNOVIORTHESIS KNEES WITH YTRIUM	[redacted]20[redacted]
SYNOVIORTHESIS LEFT KNEE WITH YTRIUM	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 86	86
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 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
LEVOTHYROXINE	50.00 UG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MOMETASONE	1.00 OTHER	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
SULFASALAZINE	1.00 G	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	10.00 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15.00 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	414
CERTOSTAT	2.00 MG	QD	-95	481
CELECOXIB	200.00 MG	OTHER (THREE TIMES A WEEK)	-65	418
NASAL PREPARATIONS	1.00 OTHER	PRN	339	346
NEBACETIN	3.0 GTT	QID	339	346
DICLOFENAC	20.00 GTT	PRN	368	428

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	CHOLECYSTOLITHIASIS
Preferred term	胆石症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 368
Age at AE Onset	2[redacted]
AE Stopped Rx Day	426
Duration of AE	59 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	OBESITY AND UNHEALTHY LIFESTYLE
Discontinued Study Drug 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，第 1 ピリオドにプラセボ群，第 2 ピリオド（投与 87 日目）にウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），肥満（BMI は 34）であった。経口避妊薬を使用中であった。被験者は胆石症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 368 日目，被験者（発現時の年齢 2[redacted] 歳）は腹痛及び悪心を発現し，胆嚢結石症と診断された。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，ジクロフェナクが投与された。投与 423 日目，被験者は入院し，予定された胆嚢切除を受けた。関連する併用薬は，メトトレキサート，sulfasalazine 及び certostat であった。投与 421～433 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 426 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，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，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，性別（女性），肥満及び経口避妊薬を使用中であることを挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Alkaline phosphatase Reference Range: 31 - 106 U/L	Alanine aminotransferase Reference Range: 6 - 34 U/L	Aspartate aminotransferase Reference Range: 9 - 34 U/L	Bilirubin Reference Range: 3 - 21 umol/L
Day 1	55	22	22	7
Day 87	56	16	20	8
Day 339	46	13	20	9
Day 416	96	307	182	12
Day 470	53	16	20	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
気管支炎	X			X

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

Medical History*	Onset Date
BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA	[redacted]20[redacted]
DEGENERATIVE DISC DISEASE: SPONDYLOSIS C4 - C6	[redacted]20[redacted]
KIDNEY DISORDER: ADENOMA OF LEFT SUPRARENAL GLAND , CYST OF LEFT KIDNEY	[redacted]20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: OMARTROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ATHEROSCLEROSIS	[redacted]20[redacted]
DIVERTICULOSIS BY ENDOSCOPY	[redacted]20[redacted]
FRACTURE OF PHAL.BASELIS DIG V PEDIS SIN.	[redacted]20[redacted]
FRACTURE OF TH 5 - AFTER FALLING	[redacted]20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: TONSILS - EXTRACTION	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: INGUINAL HERNIA, LEFT	19[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	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)

PLACEBO INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
NIMESULIDE	100 MG	PRN	-200	ONGOING
COLECALCIFEROL	20 GTT	EVERY WEEK	-200	555
LEKOVIT CA	600/400 OTHER	QD	-200	556
METHOTREXATE	25 MG	EVERY WEEK	-110	556
AUGMENTIN	1 G	BID	548	554
BENZYDAMINE	1 OTHER	PRN	555	555
SODIUM CHLORIDE	1000 ML	OTHER (ONCE)	555	555
BROMHEXINE	1 OTHER	QID	555	556
IPRATROPIUM	1 OTHER	QID	555	556
METAMIZOLE	1 G	QD	555	556
OXYGEN	1 OTHER	PRN	555	556
ACETYLCYSTEINE	300 MG	BID	555	557
PARACETAMOL	500 MG	BID	555	557
AMINOPHYLLINE	240 MG	BID	555	558

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

Event Description	BRONCHITIS ACUTA - WORSENING
Preferred term	気管支炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 555
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	564
Duration of AE	10 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	IT IS A SEASON OF RESPIRATORY INFECTIONS, PAC. IS SMOKER'

Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人男性であり，第 1 ピリオドにプラセボ群，第 2 ピリオド（投与 85 日目）にウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。喫煙者（1 箱／日を 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。prednisone（20[redacted] 年）の曝露歴があり，ベースライン時にメトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は気管支炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 555 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は気管支炎の悪化により入院した。被験者は先行して気管支炎（1 回目，消失）を発現していた。また，被験者は気管支炎（2 回目，未消失）を発現しており，投与 548 日目から治療薬としてオーグメンチン配合錠を投与していた。主な症状は咳嗽で，発熱はなかった。また，極度の消耗及び脱水が認められた。胸部 X 線検査及び心電図検査の所見は正常であった。塗抹検査ではインフルエンザ菌が陰性であった。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として輸液（静脈内），アミノフィリン，イプラトロピウム，ブロムヘキシン，アセチルシステイン，paracetamol，metamizole 及び erdosteine が投与された。本事象のため，基礎治療の MTX の投与は中断された。投与 555～570 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 564 日目，被験者は状態が改善して退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，気管支炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Lymphocytes Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^9/L	Neutrophils Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^9/L
Day 1	1.94	9.32
Day 85	1.74	4.41
Day 500	1.87	6.16
Day 584	2.57	4.78

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
臍ヘルニア	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
DIABETES MELLITUS: SECOND TYPE	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ASTHMA BRONCHIALE	19[redacted]
HYPERCHOLESTEROLEMIE	20[redacted]
POLYNEUROPATHY OF LOWER EXTREMITIES	[redacted]20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: CHOLECYSTECTOMY	[redacted]20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: HYSTERECTOMY FOR FIBROIDS	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
METHYLPREDNISOLONE	6 MG	QD	Y: 20[redacted]	385
LORNOXICAM	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVOCETIRIZINE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ROSUVASTATIN	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALCIUM	600 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	400 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
IPRATROPIUM	2 OTHER	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
LINAGLIPTIN	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
VERAPAMIL	240 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-323	ONGOING
INSULIN GLARGINE	14 IU	QD	74	133
INSULIN LISPRO	32 IU	QD	74	133
REPAGLINIDE	6 MG	QD	74	244
MILGAMMA	1 OTHER	BID	95	220
PREGABALIN	75 MG	QD	108	220
INSULIN GLARGINE	9 IU	QD	134	244
INSULIN LISPRO	36 IU	QD	134	244

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	SUPRAUMBILICAL HERNIA
Preferred term	臍ヘルニア
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 146
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	157
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	CHOLECYSTECTOMY
Discontinued Study Drug 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 ピリオドにプラセボ群，第 2 ピリオド（投与 85 日目）にウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，胆嚢切除，子宮摘出及び糖尿病であった。セルトリズマブ（20[redacted] 年），ヒドロキシクロロキン（20[redacted] 年）及びレフルノミド（20[redacted] 年）の曝露歴があり，ベースライン時にメトトレキサート（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は臍ヘルニアを発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 146 日目，被験者は約 6 × 8 cm の触知可能な臍上部ヘルニアを発現し，投与 154 日目に入院した。ヘルニア修復術が行われた。治療薬として，エノキサパリンが投与された。投与 153～161 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。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，臍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，過去の手術に伴う腹壁の欠損を挙げた。

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			
処置による疼痛	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
ANEMIA: CHRONIC DISEASE	20[redacted]
DIABETES MELLITUS	20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: GLAUCOMA	20[redacted]
HEARING DISORDER: DEAF	19[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DEPRESSED MOOD	20[redacted]
NODULAR PRURIGO	20[redacted]
SLEEP DISORDER	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT KNEE CRUCIATE LIGAMENTS RUPTURE	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE, LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (ONGOING, P20Y 0.1 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 427	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
AMLODIPINE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LISINOPRIL	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
HYDROXYCHLOROQUINE	200 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SULFASALAZINE	1 G	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
ETORICOXIB	90 MG	QD	Y: 20[redacted]	414
METFORMIN	850 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
PANTOPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	302
MEDROXYPROGESTERONE	150 MG	OTHER (EVERY 3 MONTHS)	Y: 20[redacted]	ONGOING
LATANOPROST	1 GTT	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
EXENATIDE	2 MG	EVERY WEEK	-105	ONGOING
ZOPICLONE	7.5 MG	PRN	-105	ONGOING
MELPERONE	25 MG	QD	-74	397
PREDNISOLONE	2.5 MG	QD	179	498
CIPROFLOXACIN	500 MG	BID	283	287
PREGABALIN	75 MG	BID	295	421
CLOTRIMAZOLE	200 MG	QD	299	309
OMEPRAZOLE	20 MG	BID	303	ONGOING
AMOXICILLIN	1 G	BID	306	313
CLARITHROMYCIN	500 MG	BID	306	313
NITROFURANTOIN	50 MG	TID	325	329
DOLMEN	2.0 ML	QD	330	330
DROTAVERINE	4.0 ML	QD	330	330
SODIUM CHLORIDE	500.0 ML	QD	330	330
NITROFURANTOIN	2 OTHER	TID	333	355
PANCREATIN	10000 IU	TID	333	382

BETAMETHASONE	0.5 OTHER	QD	334	353
TRIAMCINOLONE	40 MG	QD	337	337
DOLMEN	50 MG	QD	338	338
PARACETAMOL	1,5 MG	PRN	338	338
AUGMENTIN	1.2 G	TID	339	341
TRAMADOL	100 MG	QD	339	351
IRON	UNK OTHER	OTHER (TWO TIMES A WEEK)	367	ONGOING
ISOCONAZOLE	0.5 OTHER	QD	372	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	1000 IU	QD	375	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	375	ONGOING
NORFLOXACIN	400 MG	BID	375	384
CYANOCOBALAMIN	2.0 ML	EVERY WEEK	375	405
FLUCONAZOLE	100 MG	QD	389	399
CYANOCOBALAMIN	2.0 ML	OTHER (ONCE A MONTH)	406	ONGOING
RINGER	1000 MG	QD	414	418
ETORICOXIB	120 MG	QD	414	421
PARACETAMOL	1 G	TID	414	421
QUETIAPINE	25 MG	QD	414	421
TRAMADOL	100 MG	BID	414	421
UNACID	3 G	QID	414	421

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	EXACERBATION OF ANEMIA
Preferred term	貧血
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 288
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	306
Duration of AE	19 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	CHRONIC NSAID USE IS THE CAUSE NUMBER ONE
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO

SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	LEFT KNEE PAIN AFTER I/A INJECTION
Preferred term	処置による疼痛
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 339
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	351
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	PATIENT SENT TO EMERGENCY ROOM DUE TO KNEE PAIN. THIS MAY BE CAUSED LEFT KNEE CRUCIATE LIGAMENTS RUPTURE.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

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

Event Description	WORSENING URINARY TRACT INFECTION
Preferred term	尿路感染
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 414
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	423
Duration of AE	10 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	PATIENT HAS FREQUENT URINARY TRACT INFECTIONS.
Discontinued Study Drug 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（0.1 箱／日を 20 年間）であった。関連する病歴は，貧血，糖尿病，左膝の十字靭帯断裂及び関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。プレドニゾロン，sulfasalazine 及びヒドロキシクロロキン（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は貧血増悪，処置後痛及び尿路感染を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 288 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は貧血増悪を発現し，1 週間後に入院した。関連する臨床検査値を下表に示す。胃内視鏡検査で 2 ヵ所に胃粘膜びらんが認められ，便培養検査でヘリコバクター・ピロリが陽性であった。治療薬として，濃厚赤血球の輸血，並びにアモキシシリン，クラリスロマイシン，エソメプラゾール，drotaverine 及びオメプラゾールが投与された。併用関節リウマチ治療薬は，プレドニゾロン，sulfasalazine，ヒドロキシクロロキン及び etoricoxib であった。投与 297～313 日目，貧血のため治験薬の投与は中断された。投与 306 日目，被験者は退院し，貧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，貧血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，慢性貧血（20[redacted] 年～）又は鉄欠乏によることを挙げた。

Clinical Course of Event 2:

投与 339 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）はトリアムシノロンを関節内に注射した後，左膝痛の悪化を発現し，入院した。被験者は，投与 270 日目から先行して左膝痛（未消失）を発現しており，入院の 2 日前に注射を受けた。膝痛のため，プレガバリン，dexketoprofen 及びトラマドールが投与された。また，感染の所見はなかったがオーグメンチン配合錠が経験的に投与され，理学療法が行われた。併用関節リウマチ治療薬は，プレドニゾロン，sulfasalazine，ヒドロキシクロロキン及び etoricoxib であった。投与 339～351 日目，処置による疼痛のため治験薬の投与は中断された。投与 351 日目，被験者は退院し，処置による疼痛は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，処置後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，関節内の注射による合併症を挙げた。また，リスク因子として既存の関節リウマチ，及び左膝の十字靭帯断裂に対する手術歴を挙げた。

Clinical Course of Event 3:

投与 414 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は尿路感染が悪化し，入院した。被験者は先行して 2 回の尿路感染（いずれも消失）を発現しており，投与 329 日目から 3 回目の尿路感染（未消失）を発現していた。主な症状として腹痛及び頻尿が認められた。腹部超音波検査及びコンピュータ断層撮影検査では，尿路感染に関連する所見は認められなかった。尿の培養検査では大腸菌が陽性であった。治療薬として，輸液（静脈内），Unacid 及び paracetamol の投与を受けた。投与 414～423 日目，尿路感染のため治験薬の投与は中断された。投与 423 日目，被験者は状態が改善して退院し，尿路感染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	Haemoglobin Reference Range: 116 - 164 G/L	Lymphocytes Reference Range: 0.91 - 4.28 × 10^9/L	Neutrophils Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^9/L
Day 1	106	2.31	2.62
Day 261	91	0.98	3.68
Day 288	85	1.48	3.33
Day 337	107	1.54	5.53
Day 428 (Post-Treatment Day 1)	123	2.17	2.41

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
卵巣胚細胞良性奇形腫	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	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
DERMOID CYST OF THE OVARY	[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 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 85	85
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 86	/	

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
BCG VACCINE			Y: 19[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
MELOXICAM	15 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING

METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SULFASALAZINE	1 G	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
ENOXAPARIN	0.4 MG	QD	70	74

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	WORSENING OF DERMOID CYST OF LEFT OVARY
Preferred term	卵巣胚細胞良性奇形腫
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 70
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	74
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	NO OTHER REASON FOR EVENT.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，4[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，卵巣の皮様嚢腫であった。被験者は卵巣胚細胞良性奇形腫の悪化を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 70 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は，卵巣胚細胞良性奇形腫の悪化のため入院した。特異的な症状は報告されなかった。婦人科腫瘍学の専門医を受診後，手術が行われることとなった。左卵巣摘出を伴う腹腔鏡下子宮摘出術が計画され，実施された。組織学的所見から，悪性ではない正常卵巣組織及び嚢胞が認められた。投与 69～73 日目，本事象のため治験薬の投与が中断された。投与 74 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，卵巣胚細胞良性奇形腫の悪化は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，本若年女性被験者の登録時に症状が認められた左卵巣の皮様嚢腫の悪化を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
上肢骨折	X			

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

Medical History*	Onset Date
DIABETES MELLITUS: TYPE 2	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: AFFECTING BOTH HANDS	20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[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	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 83	83
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 84	[redacted]20[redacted] / 503	420

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day

FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
HYDROXYCHLOROQUINE	300 MG	OTHER (ON 4 DAYS EVERY WEEK)	Y: 20[redacted]	251
METHOTREXATE	12.5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	94
ALENDRONIC ACID	70 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEKOVIT CA	1 OTHER	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	50 MG	QD	-15	ONGOING
METFORMIN	750 MG	QD	27	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	FRACTURE, TRAUMATIC, RIGHT ELBOW
Preferred term	上肢骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 89
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	139
Duration of AE	51 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	SLIPPED ON ICE. RIGHT ELBOW HIT THE GROUND DURING THE 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，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），変形性関節症，骨粗鬆症及び糖尿病であった。prednisone（20[redacted] 年）及び sulfasalazine（20[redacted] 年）の曝露歴があり，ベースライン時にヒドロキシクロロキン及びメトトレキサート（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は外傷性骨折を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 89 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は氷上で滑って転倒した際に肘をつき，右肘を骨折した。被験者は同日に救急治療室を受診し，X 線検査で骨折が認められた。投与 94～95 日

目，被験者は入院し，右肘の固定術が行われた。経過は良好であった。投与 89～110 日目，上肢骨折のため治験薬の投与は中断された。投与 139 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，外傷性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，氷上で滑って肘から地面に落ちたことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

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

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

Medical History*	Onset Date
COGNITIVE OR PSYCHIATRIC DISORDER: BIPOLAR DISORDER	[redacted]20[redacted]
DIABETES MELLITUS	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: RIGHT KNEE	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ASPIRATION OF RIGHT KNEE JOINT DUE SWELLING	[redacted]20[redacted]
OBESITAS	20[redacted]
POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME	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 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 83	83
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 84	/	

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
SULFASALAZINE	1000 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
METFORMIN	1 G	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
SITAGLIPTIN	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LOSARTAN	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
HYDROXYCHLOROQUINE	300 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL	1 G	PRN	-262	ONGOING
PREDNISOLONE	5 MG	QD	-57	ONGOING
CHARCOAL, ACTIVATED	UNK OTHER	PRN	50	50

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ATTEMPTED SUICIDE
Preferred term	自殺企図
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 50
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	51
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	BIPOLAR DISORDER
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, LIFE THREATENING

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，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，双極性障害であった。被験者は自殺企図を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 50 日目，被験者（発現時の年齢 3[redacted] 歳）はビソプロロール 5 mg を 83 錠服用後，入院した。医療従事者により活性炭が投与され，クエチアピン及び melatonin の投与が開始された。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 51 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，自殺企図は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，双極性感情障害を含むうつ病の既往歴を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
慢性閉塞性肺疾患	X			
変形性関節症	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: PALPITATIONS	20[redacted]
DEGENERATIVE DISC DISEASE: HWS	[redacted]20[redacted]
EMPHYSEMA/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
COXARTHROSIS	20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
SURGERY OF HALLUX VALGUS RIGHT SIDE	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: OVARIEKTOMY	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: BURSEKTOMIA OLECRANI	[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	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)

PLACEBO INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 86	86
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 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
COLECALCIFEROL	1000 IU	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
DUOVENT	UNK OTHER	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
NOVOTHYRAL	50 UG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	10 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
BISOPROLOL	2.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISOLONE	2.5 MG	QD	-75	444
IBUPROFEN	600 MG	QD	343	ONGOING
CERTOPARIN SODIUM	3000 IU	QD	416	427
METAMIZOLE	500 MG	QID	416	427

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	WORSENING OF COXARTHROSE
Preferred term	変形性関節症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 311
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	445
Duration of AE	135 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	DIAGNOSIS OF ARTHROSIS AND WORSENING
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	WORSENING OF COPD
Preferred term	慢性閉塞性肺疾患

AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 444
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	451
Duration of AE	8 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	DUE TO SURGERY (AND INTUBATION) POST-SURGICAL 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，第 1 ピリオドにプラセボ群，第 2 ピリオド（投与 87 日目）にウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，骨粗鬆症，変形性関節症，変形性股関節症，慢性閉塞性肺疾患及び関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。被験者は変形性関節症増悪及び慢性閉塞性肺疾患増悪を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 311 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は変形性股関節症の悪化を発現した。被験者は先行して肺感染（消失）を発現していた。投与 416 日目，被験者は入院し，予定された右股関節の人工股関節全置換を受けた。合併症は認められなかった。1 週間後，被験者は理学療法及びモビライゼーションのためリハビリテーション科に移された。基礎疾患は改善し，松葉杖での移動が可能になった。治療薬として，イブプロフェン，metamizole 及び certoparin が投与された。併用関節リウマチ治療薬は，メトトレキサート及びプレドニゾロンであった。投与 409～432 日目，変形性関節症のため治験薬の投与は中断された。投与 444 日目，被験者は発熱，咳嗽及び呼吸困難を発現し，感染の疑いで内科に移された。心電図検査の所見は正常であった。胸部 X 線検査では，慢性閉塞性肺疾患による肺構造の変化が認められた。全身のプレチスモグラフィーで慢性閉塞性肺疾患が確認された。治療薬として，アセチルシステイン，リバーロキサバン，コデイン，レボフロキサシン，prednisone，サルブタモール及び Seretide（吸入薬）が投与された。投与 445 日目，変形性関節症の悪化は消失したと判断された。投与 451 日目（退院時），慢性閉塞性肺疾患の悪化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，関節炎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，被験者が高齢であること，並びに既存の変形性関節症及び関節リウマチを挙げた。

治験責任医師及び治験依頼者は，慢性閉塞性肺疾患の悪化は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，術後の院内感染を挙げた。また，リスク因子として既存の肺気腫及び慢性閉塞性肺疾患を挙げた。

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
うつ病	X	X		
治療変更	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
DEGENERATIVE DISC DISEASE: LWS	20[redacted]
DEPRESSION	20[redacted]
HYPOTHYROIDISM: HYPOTHYREOSIS	20[redacted]
OSTEOARTHRITIS: HIP DYSPLASIA	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
SYNCOPE: TIA	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	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 86	[redacted]20[redacted] / 393	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
LEVOTHYROXINE	125 UG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DULOXETINE	60 MG	QD	Y: 20[redacted]	387
PROTHIPENDYL	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	387
ACETYLSALICYLIC ACID	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SIMVASTATIN	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEFLUNOMIDE	15 MG	QD	-106	ONGOING
METRONIDAZOLE	1 %	BID	296	ONGOING

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

Event Description	ADJUSTMENT OF MEDICATION RELATED TO DEPRESSION
Preferred term	うつ病; 治療変更
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 386
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	436 (43 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	51 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	DEPRESSION
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，うつ病であった。sulfasalazine（20[redacted] 年）及びメトトレキサート（20[redacted] 年）の曝露歴があり，ベースライン時にレフルノミド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は治療変更を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 386 日目，被験者はうつ病の治療薬の調整のため，入院した。うつ病に関連する症状は改善がみられ，治療薬の調整について綿密なモニタリングを行うため，被験者は計画的に入院した。治療薬はデュロキセチン及び prothipendyl からセルトラリン及びプレガバリンに変更され

た。うつ病及び治療変更のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 393 日目）。投与 436 日目（最終投与後 43 日目），うつ病及び治療変更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，治療変更は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，既存のうつ病によることを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

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

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

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BILATERAL CARPAL TUNNEL SYNDROME	[redacted]20[redacted]
BILATERAL LOWER LIMB NUMBNESS	[redacted]20[redacted]
BLURRED VISION	[redacted]20[redacted]
DRY EYE	[redacted]20[redacted]
HERPES ZOSTER	[redacted]20[redacted]
LEFT CHRONIC SUPPURATIVE OTITIS MEDIA	20[redacted]
LEFT RENAL ANGIOMYOLIPOMA	[redacted]20[redacted]
PR BLEED	20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: MYRINGOPLASTY	[redacted]20[redacted]
GASTROINTESTINAL: RUBBER BAND LIGATION FOR HAEMORRHOIDS	[redacted]20[redacted]
METABOLIC: PARTIAL THYROIDECTOMY	19[redacted]
METABOLIC: THYROIDECTOMY	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: CESAREAN SECTION	[redacted]19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
COLECALCIFEROL	1000 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
DICLOFENAC	100 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
FAMOTIDINE	40 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
HYDROCORTISONE	10 MG	BID	Y: 20[redacted]	175
CALCIUM CARBONATE	1500 MG	QD	-198	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	CONTUSION OF LEFT CHEST WALL
Preferred term	挫傷
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 173
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	217
Duration of AE	45 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

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，第 1 ピリオドにプラセボ群，第 2 ピリオド（投与 85 日目）にウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，両下肢のしびれ感及び霧視であった。被験者は挫傷を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 173 日目，被験者は不慮の転倒により左胸壁に挫傷を受けた。同日，被験者は左胸壁痛のため，入院した。胸部 X 線検査では，肋骨骨折又は気胸は認められなかった。治療薬として，paracetamol 及びトラマドールが投与された。本事象のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 178 日目，被験者は退院した。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，転倒による二次的な外傷を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study 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	4[redacted]	FEMALE	WHITE

Medical History*	Onset Date
DEGENERATIVE DISC DISEASE: LUMBAGO ISCHIAS	[redacted]20[redacted]
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	[redacted]20[redacted]
OSTEOARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
PERIPHERAL VASCULAR DISEASE-ARTERIAL: DEPP VEIN THROMBOSES	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
GENITOURINARY: STERILIZATION SURGERY	[redacted]20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT KNEE REPLACEMENT	[redacted]19[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, P6Y 0.2 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEFLUNOMIDE	20 MG	QD	-244	ONGOING
PANTOPRAZOLE	20 MG	QD	-218	ONGOING
INDOMETACIN	100 MG	QD	-210	ONGOING
BISOPROLOL	2.5 MG	QD	206	ONGOING
CLOPIDOGREL	75 MG	QD	206	ONGOING
ROSUVASTATIN	20 MG	QD	206	ONGOING
ENOXAPARIN	0,6 ML	QD	612	643

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	LEFT FEMUR FRACTURE
Preferred term	大腿骨骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 612
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	613
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	THE PATIENT FELL ON THE STREET.DUE TO LEFT FEMURAL FRACTURA WAS HOSPITALIZED. SHE IS CURRENTLY WAITING FOR 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，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，変形性関節症及び関節リウマチ（19[redacted] 年～）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 612 日目，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は滑って転倒し，入院した。X 線検査で，左大腿骨顆上骨折が認められた。翌日，骨折修復術を行った。投与 613～620 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 613 日目，本事象は消失したと判断された。投与 622 日目，被験者は退院した。

治験責任医師は，大腿骨骨折は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，本事象は治験薬との因果関係「関連なし」と判断し，他の病因として，路上で転倒したことによる外傷を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
結核	X	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	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
EYE/EAR/NOSE/THROAT: TONSILLECTOMIA	20[redacted]
GENITOURINARY: OVARIAN CYST REMOVAL	20[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: ADENOIDECTOMY	[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	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 131	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
METHYLPREDNISOLONE	6 MG	QD	-273	ONGOING

FAMOTIDINE	20 MG	QD	-199	ONGOING
SULFASALAZINE	1000 MG	BID	-199	ONGOING

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

Event Description	TUBERCOLOSIS
Preferred term	結核
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 103
Age at AE Onset	4[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	COUSE IS NOT KNOWN
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，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，BCG ワクチンの接種歴あり，潜伏結核のリスク評価ではリスクなし，胸部 X 線検査の所見は正常，スクリーニング時のクォンティフェロン検査は陽性であった。メトトレキサート（20[redacted] 年），サリルマブ（20[redacted]～20[redacted] 年）及び sulfasalazine（20[redacted] 年）の曝露歴があり，ベースライン時にクロロキン（20[redacted] 年～），sulfasalazine（20[redacted] 年～）及びメチルプレドニゾロン（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は結核を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 103 日目，被験者は結核を発現した。被験者はスクリーニング時のクォンティフェロン検査が陽性で，治験薬初回投与 23 日前から結核予防薬としてイソニアジドの投与が開始された。投与 10 日目，被験者はイソニアジドを飲みきり，追加の処方を受けなかった。投与 93 日目，被験者はイソニアジドの処方を受けるため呼吸器科を受診した。同日に実施された胸部 X 線検査では，右肺門部の病変（54.1 mm）及び大動脈弓の方向に右縦隔膨隆が認められた。スクリーニング時の胸部 X 線検査に比べて顕著であり，右縦隔に接する陰影は明瞭に拍動があり，回転時の血管影と考えられた。これに隣接する胸骨柄の拡大が認められた。関連する臨床検査値を下表に示す。投与 98 日目，コンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査の所見で，リンパ節腫大，

両肺のごくわずかな網状影，右側に数ヵ所の胸膜肥厚，右側の上縦隔にリンパ節腫大による集塊が認められた。投与 103 日目，被験者は CT ガイド下縦隔鏡検査で胸部リンパ節生検を受けた。CT 検査の結果，両肺の多発性肺腫瘍及び縦隔リンパ節腫脹が認められた。リンパ節の組織学検査では，肉芽腫性炎症の徴候が認められた。PAS 染色及び Ziehl-Neelsen 染色では病原体は認められなかった。組織像は主にサルコイドーシスと一致しており，呼吸器科医は特別な治療は必要ないと判断した。投与 110 日目，追跡調査での胸部 X 線検査で右肺門部の病変にごくわずかな縮小を認めた。病変の最大径は 22.3 mm であった。投与 131 日目，リンパ節生検の結核菌検査報告書では，液体の培養で抗酸菌陽性（慢性閉塞性呼吸器疾患），直接検出法で結核菌が陽性，直接塗抹法で抗酸菌が陰性であった。感染は確認されたが，臨床的な徴候がないため，2 剤の併用療法が推奨された。治療薬として，イソニアジドの投与が再開され，リファンピシン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（最終投与日は投与 131 日目），被験者は試験を中止した。試験終了時点で，本事象は未消失と判断された。問い合わせに対する回答によると，投与 304 日目（最終投与後 173 日目）の追跡調査での胸部 X 線検査及び画像検査では問題は認められなかった。

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，試験参加前に結核菌に感染していたことを挙げた。被験者はスクリーニング時のクォンティフェロン検査が陽性であり，治験中に発現したものではない。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Lymphocytes Reference Range: 0.91 - 4.28 × 10^9/L	Neutrophils Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^9/L
Day 1	1.86	7.28
Day 15	1.89	6.54
Day 29	2.04	4.75
Day 57	1.63	4.73
Day 85	1.29	5.19
Day 113	1.10	4.88
Day 132 (Post-Treatment Day 1)	1.37	8.57
Day 153 (Post-Treatment Day 22)	1.02	6.54

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
帯状疱疹	X			X

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

Medical History*	Onset Date
HYPERTENSION	19[redacted]
PERIPHERAL VASCULAR DISEASE-VENOUS: CAROTID ARTERY STENTING	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ARTERIO SCLEROSIS	20[redacted]
CARPAL TUNNEL SYNDROMA	[redacted]20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: CATARACT SURGERY ON BOTH EYES	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT KNEE REPLACEMENT	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
METOPROLOL	50 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
AMLODIPINE	10 MG	QD	Y: 19[redacted]	286
TELMISARTAN	40 MG	QD	Y: 19[redacted]	286
ACETYLSALICYLIC ACID	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LANSOPRAZOLE	30 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ERGOCALCIFEROL	1000 IU	QD	-317	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	6 MG	QD	-317	394
FOLIC ACID	9 MG	EVERY WEEK	-280	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	-280	317
MILGAMMA NA	1 OTHER	QD	-261	ONGOING
SULFASALAZINE	500 MG	BID	169	ONGOING
FUROSEMIDE	40 MG	QD	286	ONGOING
POTASSIUM	600 MG	QD	286	ONGOING
TELMISARTAN	80 MG	QD	287	ONGOING
AUGMENTIN	500/125 MG	QD	288	317
METAMIZOLE	500 MG	QD	288	317
MUPIROCIN	200 MG	QD	288	317
ACICLOVIR	800 MG	OTHER (5X1)	311	336
ACICLOVIR	500 MG	TID	315	319
OTHER ANTISEPTICS AND DISINFECTANTS	2 G	BID	315	321

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 304
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	315
Duration of AE	12 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, EVENT OF INTEREST*

Event Description	HERPES ZOSTER
Preferred term	帯状疱疹
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 315
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	336
Duration of AE	22 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	NA
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted] 歳（登録時）の白人男性であり，第 1 ピリオドにプラセボ群，第 2 ピリオド（投与 85 日目）にウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。水痘及び帯状疱疹の病歴，又は帯状疱疹ワクチンの接種歴はなかった。ベースライン時にメチルプレドニゾロン及びメトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は帯状疱疹を発現した。

Clinical Course of Event 1 and 2:

投与 304 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は片側 L1～L4 領域の複数の皮膚分節に帯状疱疹を発現した。中枢神経系への影響は認められなかった。被験者は先行して気管支炎（消失）を発現していた。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，アシクロビルの投与が開始された。併用関節リウマチ治療薬は，MTX，sulfasalazine 及びメチルプレドニゾロンであった。投与 315 日目，帯状疱疹は重症化し，被験者は入院した。主な症状として，左背部の小水疱及び水疱が認められた。治療薬として，オーグメンチン配合錠，metamizole，ムピロシン，アシクロビル，サリチル酸及びその他の消毒薬が使用された。併用薬の MTX は投与が中断された。投与 315～337 日目，帯状疱疹のため治験薬の投与は中断された。投与 336 日目，帯状疱疹は消失したと判断された。

治験責任医師は，帯状疱疹は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。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	Lymphocytes Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^9/L	Neutrophils Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^9/L
Day 1	1.37	7.08
Day 57	1.25	8.41
Day 253	1.22	7.48
Day 344	2.93	6.37

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
脊椎圧迫骨折	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
HYPERTENSION	19[redacted]
OSTEOPOROSIS	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ATRIAL FIBRILLATION	[redacted]20[redacted]
HERPES ZOOSTER	[redacted]20[redacted]
HYPERURICAEMIA	[redacted]20[redacted]
NEPHROLITHIASIS	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: VARIX SURGERY	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, P10Y 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 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	/	

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
ACENOCOUMAROL	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ALLOPURINOL	75 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	1000 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BISOPROLOL	75 MG	QD	-297	ONGOING
SULFASALAZINE	1000 MG	BID	-143	ONGOING
METAMIZOLE	500 MG	QD	12	13

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	VERTEBRA COMPRESSION FRACTURA
Preferred term	脊椎圧迫骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 32
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	54
Duration of AE	23 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	DUE TO SENILIS OSTEOPOROSES
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY

* 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。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び骨粗鬆症であった。被験者は脊椎圧迫骨折を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 32 日目，被験者は背部痛を認めた。脊椎圧迫骨折と診断された。投与 54 日目，被験者は入院し，脊椎の整復術を受けた。関連する併用薬は，メチルプレドニゾロン及び colecalciferol 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 54 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，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，年齢（7[redacted] 歳），副腎皮質ステロイド（メチルプレドニゾロン）の慢性使用及び骨粗鬆症の原因である関節リウマチそのものを挙げた。

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
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	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
DIABETES MELLITUS	[redacted]20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ALLERGIC RHINITIS	20[redacted]
LUMBAR HERNIA DISCUS	20[redacted]
POLLEN ALLERGY	20[redacted]
TRANSIENT ISCHAEMIC ATTACK	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, P2Y 0.2 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
CLOPIDOGREL	75 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FENOFIBRATE	250 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PANTOPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METFORMIN	1000 MG	BID	Y: 20[redacted]	284
ROSUVASTATIN	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	284
AMLODIPINE	5 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
BI PREDONIUM	8/2.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
NEBIVOLOL	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BUDESONIDE W/FORMOTEROL FUMARATE	4.5/160 OTHER	OTHER (AS NEEDED)	Y: 20[redacted]	ONGOING
SULFASALAZINE	1000 MG	BID	-320	ONGOING
METAMIZOLE	500 MG	TID	251	258

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	HIGH GGT LEVEL DUE TO ISONICID THERAPY
Preferred term	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 266
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	290
Duration of AE	25 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 WAS HOSPITALIZED FROM [redacted] 20[redacted] TO [redacted].[redacted].20[redacted].GGT ENZYME ELEVATION IS PRESUMABLY DUE TO ISONICID PROPHYLAXIS, ACCORDING TO THE TREATING PHYSICIAN.
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。BMI は 38 であった。関連する病歴は，高脂血症，潜伏結核（予防薬としてイソニアジドを

投与，スクリーニング時～），糖尿病及び関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。メチルプレドニゾロン（20[redacted] 年）及びレフルノミド（20[redacted] 年）の曝露歴があり，ベースライン時にメトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）及び sulfasalazine（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 266 日目，被験者はイソニアジドの投与により γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加を発現した。また，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加を併発していた。イソニアジドはスクリーニング時に投与を開始され，投与 256 日目に完了した。投与 284 日目，被験者は γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加のため，入院した。主な症状として疲労及び腹痛が認められた。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬としてオオアザミ及びインスリンが投与された。併用関節リウマチ治療薬は，sulfasalazine 及び MTX であった。投与 263～290 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 290 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，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，イソニアジドの投与を挙げた。また，追加のリスク因子として，糖尿病に伴う脂肪性肝炎，病的肥満（スクリーニング時の BMI は 37.9）及びステロイドの慢性使用（20[redacted]～20[redacted] 年にメドロールを 4～6 mg/日）を挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	GGT Reference Range: 0 - 38 U/L
Day 1	Not provided
Day 266	726
Day 274	584
Day 282	613
Day 284	582
Day 287	528
Day 290	442
Day 302	363
Day 393	59

Treatment Day	ALT Reference Range: 6 - 34 U/L	AST Reference Range: 9 - 34 U/L	Alkaline Phosphatase Reference Range: 35 - 123 U/L	Bilirubin Reference Range: 3 - 21 umol/L
Day 1	62	56	87	4
Day 260	135	113	81	5
Day 266	90	Not provided	95	7
Day 274	90	71	100	7
Day 337	40	38	61	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
血管浮腫	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: CHOLECYSTECTOMY	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHRONIC GASTRITIS, REMISSION	20[redacted]
CONTRACEPTION-INTRAUTERINE DEVICE	[redacted]20[redacted]
INCREASE OF ALT	20[redacted]
INCREASE OF AST	20[redacted]
NAUSEA	20[redacted]
NAUSEA	[redacted]20[redacted]
EYE/EAR/NOSE/THROAT: TONSILLECTOMY	[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	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 85	85
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 86		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	10 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
INTRAUTERINE CONTRACEPTIVE DEVICE	THE DOSE IS KNOWN OTHER	OTHER (CONSTANTLY)	-117	ONGOING
SODIUM THIOSULFATE	10 ML	QD	141	141
PREDNISOLONE	120 MG	QD	141	142
FUROSEMIDE	20 MG	QD	141	144

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	QUINCK'S EDEMA
Preferred term	血管浮腫
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 141
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	147
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	INSECT BITE
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION, LIFE THREATENING

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，5[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。既知のリスク因子はなかった。ベースライン時にメトトレキサート（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は血管浮腫を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 141 日目，被験者はクインケ浮腫により入院した。1 週間前，被験者は節足動物咬傷を発現した。発現から 3 日後，被験者は咬刺傷部にそう痒を伴う 3～4 mm の小水疱を確認した。発

現から 4～5 日後，被験者は顔面浮腫，呼吸困難及び嚥下困難を発現し，入院を勧められた。治療薬として，プレドニゾロン，チオ硫酸ナトリウム，フロセミド，chloropyramine 及びクロルプロマジンが投与された。投与 147 日目，本事象は消失したと判断された。2 日後，被験者は退院した。投与 146～151 日目，本事象のため治験薬の投与は中断され，本事象の再発は認められなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は，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，昆虫咬傷を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
ブドウ球菌性創感染	X			X

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

Medical History*	Onset Date
DIABETES MELLITUS: II TYPE	20[redacted]
EMPHYSEMA/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	[redacted]19[redacted]
HEARING DISORDER: SENSONEURAL HEARING LOSS	20[redacted]
HYPERTENSION: I	20[redacted]
KIDNEY DISORDER: LPH, UNDIFFERNTIATED HAEMATURIA	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
SPONDILOSIS, SPONDILOARTROSIS	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING, LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (BEFORE, P35Y 1 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METFORMIN	1000 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
MELOXICAM	15 MG	OTHER (EPISODICALLY)	Y: 20[redacted]	ONGOING
PERINDOPRIL	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	7 GTT	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
AMLODIPINE	10 MG	QD	-35	ONGOING
BISOPROLOL	5 MG	QD	87	ONGOING
AUGMENTIN	1000 MG	QD	130	136
NEBACETIN	20 G	QD	145	155
CLINDAMYCIN	300 MG	TID	145	164

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

Event Description	WOUND INFECTION OF THE THUMB OF LEFT HAND WITH STAPHYLOCOCUS AUREUS
Preferred term	ブドウ球菌性創感染
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 145
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	155
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	DIABETES MELLITUS
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，糖尿病であった。ベースライン時にメトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者はブドウ球菌性創感染を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 145 日目，被験者は創傷の悪化による炎症を起こし，3 日後，左母指の黄色ブドウ球菌感染と診断され，入院した。被験者は，事象発現の前に鋸で左母指の外傷を負っていた（未消失）。主な症状として，左母指の腫脹，発赤及び運動性低下が認められた。関連する臨床検査値を下表に示す。入院前，被験者は創傷部のドレナージを受けた。また，最初にアモキシシリンが投与され，その後クリンダマイシン及び nebacetin の投与を開始した。併用関節リウマチ治療薬は，MTX であった。関節切断及び壊死組織除去が行われた。投与 148～156 日目，本事象のため治験薬の投与は中断され，本事象の再発は認められなかった。投与 155 日目，被験者は状態が改善して退院し，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，ブドウ球菌性創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，外傷性損傷を挙げた。特に，鋸による損傷は感染が生じやすいことから，外傷そのものが感染に関連している可能性が高いことを挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Lymphocytes Reference Range: 0.91 - 4.28 × 10^9/L	Neutrophils Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^9/L
Day 1	1.62	4.14
Day 85	2.22	4.86
Day 113	2.19	8.54
Day 148	1.77	6.13
Day 169	2.18	6.83

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
水痘帯状疱疹性肺炎				X
水痘帯状疱疹ウイルス感染	X	X		X

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

Medical History*	Onset Date
PEPTIC ULCER DISEASE: NONACTIVE	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING,LESS THAN 2)
CIGARETTES (ONGOING, 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 PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 27	27

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
BCG VACCINE			Y: 19[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	-260	28

METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	-260	28
METHYLPREDNISOLONE	8 MG	QD	-241	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	-64	ONGOING
SULFASALAZINE	1000 MG	QD	-63	ONGOING
DICLOFENAC	75 MG	QD	28	29
ACICLOVIR	800 MG	OTHER	28	30
NYSTATIN	500000 IU	QID	29	37
CEFUROXIME	1500 MG	TID	29	38
IBUPROFEN	400 MG	QD	30	38

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

Event Description	VARICELLA ZOSTER
Preferred term	水痘帯状疱疹ウイルス感染
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 26
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	38 (11 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
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	THE PATIENT INFORMED THAT HIS DAUGHTER HAD CHICKEN POX 3 WEEKS AGO
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	VARICELLA ZOSTER CAUSED PNEUMONIA
Preferred term	水痘帯状疱疹性肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 30 (3 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	38 (11 DAYS AFTER LAST TREATMENT IN PERIOD 1)
Duration of AE	9 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY

Relation to Study Drug by AbbVie	NOT APPLICABLE
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	NONE

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，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。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。既存の合成疾患修飾性抗リウマチ薬及びステロイド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は水痘帯状疱疹ウイルス感染及び水痘帯状疱疹性肺炎を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 26 日目，被験者は発疹と発熱を認めた。被験者には水痘帯状疱疹ワクチンの接種歴がなく，3 週間前に家族が水痘に感染していた。関連する臨床検査値を下表に示す。2 日後，被験者は入院し，水痘帯状疱疹ウイルス感染と診断された。併用関節リウマチ治療薬は，メトトレキサート（以下「MTX」）及びメチルプレドニゾロンであった。治療薬として，アシクロビル，セフロキシム，イブプロフェン及び diclophenac が投与された。投与 30 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 3 日目），胸部 X 線検査で両側性肺炎が認められ，水痘帯状疱疹性肺炎と診断された。肺炎のため，併用薬の MTX の投与が中断された。水痘帯状疱疹ウイルス感染のため，治験薬の投与は中止され（最終投与日は投与 27 日目），被験者は試験を中止した。投与 38 日目（第 1 ピリオドの最終投与後 11 日目），被験者は退院し，いずれの事象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，水痘帯状疱疹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，他の病因として，MTX 及び prednisone の投与による慢性的な免疫抑制状態での水痘帯状疱疹ウイルス（主に水痘）への曝露を挙げた。

治験責任医師は，水痘帯状疱疹性肺炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Lymphocytes Reference Range: 0.91 – 4.28 × 10^9/L	Neutrophils Reference Range: 1.96 – 7.23 × 10^9/L
Day 1 (Baseline)	1.42	7.60
Day 15	1.50	6.41
Day 45	2.30	4.00

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

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

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

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
OTHER BODY SYSTEM: CAESAREAN	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: 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	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 86	86
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 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
FOLIC ACID	5 MG	QD	-75	ONGOING
INDOMETACIN	50 MG	BID	-75	ONGOING

METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-75	ONGOING
PARACETAMOL	750 MG	TID	-75	ONGOING
SULFASALAZINE	500 MG	BID	-75	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	GALLBLADDER LITHIASIS
Preferred term	胆石症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 275
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	277
Duration of AE	3 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	THE FACTORS ARE AGE, OVERWEIGHT
Discontinued Study Drug 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。BMI は 28.7 であった。病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。ベースライン時にメトトレキサート及び sulfasalazine（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は胆石症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 275 日目，被験者は胆嚢結石症を発現した。被験者は心窩部から右上腹部に広がる疝痛のような腹痛（重症度は 10 段階中の 4）が 5 日間持続しており，入院した。cholagozetic を摂取後，被験者は悪心を発現し，消化された胃内容物を 2 回嘔吐した。肝胆系の超音波検査では，小胞性の結石が認められた。症状の悪化はなかった。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，シプロフロキサシンが投与された。投与 277 日目，本事象は消失したと判断された。1 週間後，胆嚢切除術が行われ，合併症は認められなかった。投与 296 日目，被験者は退院した。本事象のため治験薬の投与が中断されることはなかった。

治験責任医師及び治験依頼者は，胆石症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，被験者の体重，年齢及び性別（女性）をリスク因子として挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Alanine aminotransferase Reference Range: 6 - 34 U/L	Aspartate aminotransferase Reference Range: 9 - 34 U/L
Day 1	34	24
Day 261	32	31
Day 275	531 (reference range: 12 - 38 U/L)	302 U/L (reference range: 9 - 34 U/L)
Day 338	17	20

Subject [redacted] ([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	X
十二指腸狭窄	X	X		
腸閉塞	X			
口腔カンジダ症				X
ウイルス性上気道感染	X			X

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

Medical History*	Onset Date
ASTHMA	20[redacted]
DIABETES MELLITUS	19[redacted]
HYPOTHYROIDISM	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
INFECTION RELATED COLITIS	[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	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 297	213

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
SERETIDE	2 OTHER	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
INSULIN ASPART	3 ML	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVOTHYROXINE	100 UG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	10 MG	OTHER (ONCE A WEEK)	Y: 20[redacted]	57
PARACETAMOL	1 G	PRN	-111	ONGOING
IBUPROFEN	400 MG	TID	-109	57
OMEPRAZOLE	20 MG	BID	-109	338
ROXITHROMYCIN	150 MG	BID	22	29
AUGMENTIN	625 MG	TID	37	41
PARACETAMOL	1330 MG	BID	50	ONGOING
CITALOPRAM	20 MG	QD	57	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	QD	57	ONGOING
IBUPROFEN	400 MG	TID	109	ONGOING
NYSTATIN	2 OTHER	QID	220	225
AMINO ACIDS NOS W/CARBOHYDRATES NOS	UNKNOWN OTHER	OTHER (CONTINUOUS)	302	336

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

Event Description	VIRAL UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION
Preferred term	ウイルス性上気道感染
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 14
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	45
Duration of AE	32 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

EVENT #2: EVENT OF INTEREST*

Event Description	ORAL THRUSH
Preferred term	口腔カンジダ症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 42
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	71
Duration of AE	30 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	ORAL THRUSH
Preferred term	口腔カンジダ症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 220
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	225
Duration of AE	6 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, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, DEATH, EVENT OF INTEREST*

Event Description	ADENOCARCINOMA R COLON
Preferred term	結腸腺癌
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 260

Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	365 (68 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	106 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	CAUSE 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 #5: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	RECURRENT BOWEL OBSTRUCTIONS
Preferred term	腸閉塞
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 291
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	365 (68 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	75 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	ADENOCARCINOMA OF THE COLON
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

EVENT #6: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG*

Event Description	DUODENAL STENOSIS
Preferred term	十二指腸狭窄
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 302 (5 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	336 (39 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	ADENOCARCINOMA OF COLON
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，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～），喘息及び糖尿病であった。ベースライン時にメトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者はウイルス性上気道感染及び口腔カンジダ症，並びに腸閉塞，十二指腸狭窄及び結腸腺癌を発現し，死亡した。

Clinical Course of Event 1:

投与 14 日目，被験者はウイルス性上気道感染を発現した。発現前，被験者は同様の軽度のウイルス感染の症状を数日前から有する家族（配偶者）と接触していた。症状は，発熱，咳嗽，鼻漏，嗜眠及び脱力であった。3 日後，被験者は入院した。胸部 X 線画像で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。微生物学的検査の結果は得られなかった。入院の翌日，被験者は退院した。治療薬として，roxythromycin 及びオーグメンチン配合錠が投与された。関連する併用薬は，MTX 及び Seretide であった。投与 18～22 日目，ウイルス性上気道感染のため治験薬の投与は中断された。投与 45 日目，ウイルス性上気道感染は消失したと判断された。治験責任医師は，ウイルス性上気道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，ウイルス性上気道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，配偶者からのウイルス感染を挙げ，MTX の常用による免疫不全状態でなくとも一般的に起こりうることであるとした。

Clinical Course of Event 2:

投与 42 日目，ウイルス性上気道感染が継続中で，roxythromycin 及びオーグメンチン配合錠による治療を受けていた被験者は，口腔カンジダ症（1 回目）を発現した。関連する併用薬は，MTX 及び Seretide であった。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（1 回目）のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 71 日目，口腔カンジダ症（1 回目）は消失したと判断された。

治験責任医師は，口腔カンジダ症（1 回目）は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Clinical Course of Event 3:

投与 220 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は再発口腔カンジダ症を発現した。被験者は先行して口腔カンジダ症（1 回目，消失）を発現していた。治療薬として，ナイスタチンが投与された。関連する併用薬は，MTX 及び Seretide であった。口腔カンジダ症（2 回目）のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 225 日目，口腔カンジダ症（2 回目）は消失したと判断された。

治験責任医師は，口腔カンジダ症（2 回目）は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Clinical Course of Events 4, 5 and 6:

投与 260 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は右結腸腺癌を発現した。被験者は先行して倦怠感を発現していた。投与 291 日目，被験者は再発腸閉塞を合併する腺癌のため，入院した。主な症状として，腰痛（直後の腹痛を伴って右腸骨窩に広がり，2～3 週間，足への放散痛を伴う），間欠熱，時折の嘔吐，腸蠕動低下が認められたが，体重の変化はなかった。コンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査の結果，盲腸炎，右腎の解剖学的異常及び尿管の変形が認められた。投与 302 日目（最終投与後 5 日目），被験者は栄養欠乏による十二指腸狭窄と診断された。腺癌及び十二指腸狭窄のため治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 297 日目）。非経口完全栄養が開始された。追加療法として，血糖値の管理のため，ブドウ糖-インスリン注入ポンプが行われた。投与 309 日目（最終投与後 12 日目），開腹による右半結腸切除術及び単孔式回腸瘻造設術が行われた。組織病理学検査の結果，原発巣の直腸腺癌は TNM 病期分類が PT4 で，N2A のリンパ節転移を伴うため PN1B 以上と確認された。4 日後の血液及び尿の培養検査の結果ではサルモネラ菌が陽性で，糞便培養検査の結果ではクロストリジウム・ディフィシレが陽性であった。更に，再度実施した尿の培養検査の結果では大腸菌が陽性で，喀痰の培養検査の結果はシュードモナス菌が陽性であった。治療薬として，メロペネム及びセフトリアキソン（いずれも静脈内）が投与された。入院中に追加された治療薬として，血栓症予防のための enoxaparine，オメプラゾール，インスリン，hyoscine patch，アミトリプチリン及び経口栄養補給剤が投与された。投与 318 日目（最終投与後 21 日目），術後の CT 検査の結果，右腎からの尿漏出が認められた。開腹による右腎の診察を行い，閉塞している器官へ逆行性ステントを留置した。投与 338 日目（最終投与後 41 日目），被験者は退院し，緩和ケアを受けるためホスピスに転院した。投与 365 日目（最終投与後 68 日目），被験者は死亡した。

治験責任医師及び治験依頼者は，結腸腺癌は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，結腸腺癌の発現前に治験薬が投与された期間は 10 ヵ月未満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。リスク因子には被験者の年齢が含まれる。

治験責任医師及び治験依頼者は，腸閉塞は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，右結腸腺癌の合併を挙げた。

治験責任医師及び治験依頼者は，十二指腸狭窄は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，右結腸腺癌の合併及び腸閉塞の再発を挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Lymphocytes Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^9/L	Neutrophils Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^9/L
Day 1	1.36	6.64
Day 15	0.78	5.34
Day 17	Not provided	7.70 (reference range: 1.90 - 7.50 × 10^9/L)
Day 29	0.94	9.78
Day 57	0.63	5.94
Day 85	1.01	6.00
Day 171	0.96	8.43
Day 255	0.82	14.60

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
気管支炎		X		
間質性肺疾患	X			

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

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, P20Y 1 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

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

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
FOLIC ACID	15 MG	EVERY WEEK	-344	ONGOING
ESOMEPRAZOLE	20 MG	QD	-306	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	2 MG	QD	-219	ONGOING

METHOTREXATE	17.5 MG	EVERY WEEK	-138	85
COLECALCIFEROL	1 OTHER	QD	-61	ONGOING
MELOXICAM	15 MG	QD	-61	ONGOING
B-CAL-DM	1 OTHER	QD	-40	ONGOING
AMBROXOL	30 MG	QD	86	89
AUGMENTIN	1 G	BID	90	105

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

Event Description	BRONCHITIS
Preferred term	気管支炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 71
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	133 (49 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	63 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	INTERSTITIAL LUNG DISEASE
Preferred term	間質性肺疾患
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 91 (7 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	132 (48 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	42 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	IN COURSE OF RA
Discontinued Study Drug 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。元喫煙者（1 箱／日を 20 年間，20[redacted] 年に禁煙）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び潜伏結核（スクリーニング時より予防薬としてイソニアジドを投与）であった。スクリーニング時の胸部 X 線検査は正常であった。ベースライン時にメチルプレドニゾロン（20[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。被験者は気管支炎及び間質性肺疾患を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 71 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は中等度の気管支炎を発現し，治療薬としてアンブロキソール及びオーグメンチン配合錠が投与された。投与 91 日目（最終投与後 7 日目），胸部 X 線検査で右肺に小結節性病変が認められた。コンピュータ断層撮影検査で両肺の間質性肥厚及び炎症性変化が認められた。投与 133 日目（最終投与後 49 日目），被験者は無症状であったが，精査のために入院した。気管支肺胞洗浄液検査での組織病理学検査で問題は認められず，気管支肺胞洗浄液検査の培養検査で α 溶血性レンサ球菌が陽性であった。関連する臨床検査値を下表に示す。被験者は間質性肺疾患及び慢性閉塞性肺疾患と診断された。気管支炎の治療薬としてクラリスロマイシンが投与され，慢性閉塞性肺疾患の治療薬としてグリコピロニウムが投与された。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。基礎治療の MTX の投与は中止された。気管支炎のため治験薬の投与は中止され（最終投与日は投与 84 日目），被験者は試験を中止した。投与 132 日目（最終投与後 48 日目），間質性肺疾患は消失したと判断された。投与 133 日目（最終投与後 49 日目），気管支炎は消失したと判断された。

治験責任医師は，気管支炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

治験責任医師及び治験依頼者は，間質性肺疾患は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，関節リウマチ又は喫煙歴（20 年間）を挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Lymphocytes Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^9/L	Neutrophils Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^9/L
Day 1	1.75	7.75
Day 57	3.1	5.75
Day 85 (Post-Treatment Day 1)	2.18	11.88
Day 104 (Post-Treatment Day 20)	3.89	7.36
Day 133 (Post-Treatment Day 49)	2.43 (reference range: 1.1 - 6.5 × 10^9/L)	6.5 (reference range: 1.8 - 7.7 × 10^9/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
リンパ節炎	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
DIABETES MELLITUS	20[redacted]
EMPHYSEMA/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: SLIGHT EMPHYSEMA DIAGNOSED ON [redacted] 20[redacted] (CHEST X-RAY). NOT CLINICALLY SIGNIFICANT.	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
MYOCARDIAL INFARCTION	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
ANGIOPLASTY AND STENT IMPLANTATION	[redacted]20[redacted]
ISCHEMIC HEART DISEASE	20[redacted]
LYMPHADENITIS	[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	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 68	68

Other Medications - Medications 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	75 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
GLICLAZIDE	60 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
HUMAN MIXTARD	16 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METOPROLOL	50 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
RAMIPRIL	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
HUMAN MIXTARD	14 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CELECOXIB	100 MG	QD	-342	ONGOING
METHOTREXATE	20 MG	EVERY WEEK	-342	ONGOING
TIZANIDINE	4 MG	QD	-106	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	CHRONIC UNSPECIFIED LYMPHADENITIS
Preferred term	リンパ節炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 1
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	37
Duration of AE	37 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	TB PROPHYLAXIS
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにプラセボ群にランダム化された。関連する病歴は，糖尿病，リンパ節炎（スクリーニング時～）であった。スクリーニング時のクォンティフェロン検査が陽性であり，結核予防薬を使用中であった。被験者はリンパ節炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 1 日目，プラセボ投与期間中，被験者は左腋窩リンパ節腫大が認められたため，胸部コンピュータ断層撮影検査を受けた。その結果，両側のリンパ節腫大及び後肺底区の線維性変化が認められた。活動性結核の徴候は認められなかった。2 週間後，追跡調査の腹部及び両腋窩の超音波検査でリンパ節の病的腫大（24 × 13 mm）が認められた。以前と比べて大きな変化はなかった。乳房撮影検査の所見は正常であった。投与 36 日目，被験者は入院し，左腋窩リンパ節の切除術及び生検が行われた。生検の所見は，詳細不明の慢性リンパ節炎であった。本事象に対する治療薬は報告されなかった。関連する併用薬は，イソニアジドであった。投与 37 日目，本事象は消失したと判断された。投与 38 日目，被験者は退院した。投与 18～60 日目，本事象のため治験薬（プラセボ）の投与は中断され，治験薬の不遵守により投与 68 日目に中止された。被験者は試験を中止した。

治験責任医師及び治験依頼者は，リンパ節炎は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，非特異性炎症反応を挙げた。被験者には感染を示す所見は認められず，治験薬の初回投与前に発現しており，時間的な関連性は考えにくい。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
口腔カンジダ症				X
骨粗鬆症性骨折	X			

Investigator	Subject	Treatment Group	Age at Study Start	Sex	Race
[redacted]	[redacted]	ABT-494 30 MG QD	3[redacted]	FEMALE	WHITE

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
BAASTRUP'S SYNDROME	[redacted]20[redacted]
SCOLIOSIS OF THE LUMBAR SPINE	[redacted]20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (BEFORE, P20Y 1 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 82	82
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 83		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
MARVELON	0,15 MG + 0,02 MG TABLETS MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

FOLIC ACID	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-99	ONGOING
CLINDAMYCIN	600 MG	BID	77	78
METAMIZOLE	500 MG	QD	77	78
CLARITHROMYCIN	500 MG	BID	79	83
FLUCONAZOLE	100 MG	QD	79	83
LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS	1 OTHER	TID	79	83
CALCIUM CARBONATE	1000 MG	BID	435	ONGOING
COLECALCIFEROL	2000 IU	QD	435	ONGOING
IBANDRONIC ACID	150 MG	OTHER (EVERY MONTH)	436	497
OXYCODONE	10MG/1ML MG	OTHER (ONCE)	481	481
LORNOXICAM	8 MG	OTHER (UNK)	481	485

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	ORAL CANDIDIASIS DUE TO ANTIBIOTIC TREATMENT
Preferred term	口腔カンジダ症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 79
Age at AE Onset	3[redacted]
AE Stopped Rx Day	83
Duration of AE	5 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*

Event Description	WORSENING OF OSTEOPOROSIS WITH PATHOLOGICAL FRACTURES OF RIGHT SIDE OF RIBS
Preferred term	骨粗鬆症性骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 481
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	485

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	OSTEOPOROSIS
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，3[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。元喫煙者（1 箱／日を 20 年間，20[redacted] 年に禁煙）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び腰椎側弯症であった。ベースライン時にメトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は口腔カンジダ症及び骨粗鬆症性骨折を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 79 日目，被験者は抗生物質の投与によるとされる口腔カンジダ症を発現した。被験者は先行して上気道感染（消失）を発現していた。また，咽頭炎（未消失）を併発しており，治療薬としてクリンダマイシン及びクラリスロマイシンを投与していた。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。併用関節リウマチ治療薬は，MTX 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 83 日目，口腔カンジダ症は消失したと判断された。

治験責任医師は，口腔カンジダ症は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Clinical Course of Event 2:

投与 481 日目，被験者は右肋骨の骨粗鬆症性骨折が重症化して入院した。投与 422 日目から，被験者（発現時の年齢 4[redacted] 歳）は第 4～7 肋骨の骨粗鬆症性骨折を発現していた。主な症状として，右側の胸痛が認められた。骨密度測定検査で T スコアは 2.5 であった。胸部及び腰仙椎部の X 線検査では，脊椎に関連する所見は認められなかった。治療薬として，カルシウム，コレカルシフェロール，イバンドロン，ロルノキシカム，ultracet 及びオキシコドンが投与された。併用関節リウマチ治療薬は，MTX であった。骨粗鬆症性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 485 日目，被験者は退院し，骨粗鬆症性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，骨粗鬆症性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，喫煙歴（20 年間）を挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Lymphocytes Reference Range: 0.91 - 4.28 × 10^9/L	Neutrophils Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^9/L
Day 1	2.29	7.83
Day 56	2.09	2.86
Day 83	2.15	6.69

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study	Death	Event of Interest
手首関節骨折	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
DEGENERATIVE DISC DISEASE: DEGENERATIVE DISEASE OF THE LUMBAL SPINE	[redacted]20[redacted]
DEGENERATIVE DISC DISEASE: DEGENERATIVE DISEASE OF THE THORACIC SPINE	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
NEPHROLITHIASIS: NEPHROLITHIASIS	20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
VARICOSE VEINS	19[redacted]
OTHER BODY SYSTEM: CHOLECYSTECTOMY	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (NEVER)
CIGARETTES (NEVER)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units and Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 83	83
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	ORAL	[redacted]20[redacted] / 84	/	

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
BCG VACCINE			Y:	ONGOING
FOLIC ACID	15 MG	EVERY WEEK	Y: 19[redacted]	ONGOING
RAMIPRIL	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
TRIMETAZIDINE	35 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
BISOPROLOL	2.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	75 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALCIUM D3	1 OTHER	QD	-107	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-107	ONGOING
PHOSPHOLIPIDS	300 MG	TID	-107	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	FRACTURE OF BONES OF THE WRIST
Preferred term	手首関節骨折
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 38
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	78
Duration of AE	41 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	FALL
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, 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。関連する病歴は，骨粗鬆症であった。被験者は手首関節骨折を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 38 日目，被験者は転倒し，右手首の疼痛のため入院した。X 線検査で右橈骨遠位端の骨折及び骨粗鬆症が認められた。右手首をギプスで固定し，翌日，被験者は退院した。投与 38 日目，本事象のため治験薬の投与が中断され，投与 45 日目に再開された。投与 78 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，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，転倒及び骨粗鬆症を挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
丹毒	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
CHOLECYSTITIS: CHOLECYSTECTOMY	[redacted]20[redacted]
DEGENERATIVE DISC DISEASE: DISCOPATHY C4-C7 AND L3-L5	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING, LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (ONGOING, P46Y 0.5 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 252	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	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
PHOSPHOLIPIDS	300 MG	TID	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-349	ONGOING

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

Event Description	ERYSIPELAS OF THE FACE
Preferred term	丹毒
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 165
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	176
Duration of AE	12 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，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 46 年間）であった。ベースライン時にメトトレキサート（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 165 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は発熱及び顔面皮疹を発現し，2 日後に入院した。関連する臨床検査値を下表に示す。治療として，セフロキシム，セフタジジム，ケトプロフェン，octenisept，クレマスチン，allantoin，paracetamol，ロラタジン及び輸液（静脈内）が投与された。併用関節リウマチ治療薬は，MTX であった。投与 165～192 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 176 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，丹毒は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Lymphocytes Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^9/L	Neutrophils Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^9/L
Day 1	1.08	3.04
Day 142	1.61	3.48
Day 192	2.68	3.51

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
悪性黒色腫	X	X		X

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

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
GENITOURINARY: HISTERECTOMY	[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	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 99	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
GABAPENTIN	300 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

PANTOPRAZOLE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PREDNISOLONE	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
ATORVASTATIN	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALCIUM CARBONATE	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	25 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
PARACETAMOL W/TRAMADOL	37.5 + 325 MG	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
IBANDRONIC ACID	150 MG	OTHER (MONTHLY)	Y: 20[redacted]	ONGOING
CARVEDILOL	6.25 MG	BID	-308	ONGOING
LERCANIDIPINE	10 MG	QD	-308	ONGOING
ZESTORETIC	20 + 12.5 MG	QD	-308	ONGOING

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

Event Description	MALIGNANT MELANOMA
Preferred term	悪性黒色腫
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 91
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	LIFE THREATENING
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	PREVIOUS DISEASE (RHEUMATOID ARTHRITIS)NON PROBABLE DRUG RELATED
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 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。ヒドロキシクロロキン（20[redacted]～20[redacted] 年）及び sulfasalazine（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，ベースライン時にプレドニゾロン及びメトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は悪性黒色腫を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 91 日目，被験者は悪性黒色腫を発現し，生検で診断された。また，背部のメラノサイト性母斑（未消失）を併発していた。投与 95 日目，皮膚科医によって既存の母斑は切除された。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。本事象のため治験薬の投与が中止され（最終投与日は投与 99 日目），被験者は試験を中止した。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，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，他の病因として，治験薬が投与された期間は 12 週間のみ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。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
B 型肝炎	X	X		X

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

Medical History*	Onset Date
ASTHMA	19[redacted]
CHOLELITHIASIS: CHOLECYSTECTOMY	[redacted]20[redacted]
HEPATITIS: ACUTE B HEPATITIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING, LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (ONGOING, P25Y 0.25 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 438	354

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
SERETIDE	125 UG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
TIOTROPIUM	18 UG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEFLUNOMIDE	20 MG	QD	-137	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	8 MG	QD	-137	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	-137	ONGOING

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

Event Description	CHRONIC HEPATITIS WITH HBV CYTOLYTIC FLARE - REACTIVATION UNDER BIOLOGICAL THERAPY FOR RA
Preferred term	B 型肝炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 421
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	ONGOING
Duration of AE	ONGOING
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。飲酒者（2 杯未満／日）であった。関連する病歴は，胆石症，胆嚢切除及び急性 B 型肝炎（20[redacted] 年）であった。スクリーニング時の B 型肝炎コア抗体検査及び B 型肝炎表面抗体検査は陽性であったが，B 型肝炎ウイルス（以下「HBV」）DNA 測定検査及び B 型肝炎表面抗原（以下「HbsAg」）検査は陰性であった。ベースライン時にメチルプレドニゾロン及びレフルノミド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は B 型肝炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 421 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は基準値上限の 8 倍を超えるアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」）の高値が認められた。当初は無症状としたが，後に悪心があったことを報告した。関連する臨床検査値を下表に示す。2 週間後，再検査で ALT 及び AST は低下したが，HBsAg 検査が陽性であった。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 438 日目）。HBV ウイルス量検査が緊急に行われ，肝臓専門医による評価が行われた。投与 451 日目（最終投与後 13 日目），B 型肝炎表面抗体は 81.6 mUI/mL（基準範囲：0.0～8.0 mUI/mL）であった。投与 456 日目（最終投与後 18 日目），HBV DNA 測定検査は陽性（170,000,000 IU/mL 超）で，トランスアミナーゼが著しく上昇した。投与 463 日目（最終投与後 25 日目），被験者は食後悪心，黄疸，暗色尿及び腹痛を発現し，入院した。身体検査では，被験者の腹部は軟らかく，上腹部の触診でわずかに疼痛を訴えた。腹部超音波検査は正常であった。HBV 細胞融解性フレア再燃を伴う慢性肝炎と診断されたと報告された。治療薬として，エンテカビル，アルギニン，リン脂質，aminoplasmal 及びウルソデオキシコール酸が投与された。併用関節リウマチ治療薬は，レフルノミド及びメチルプレドニゾロンであった。投与 485 日目（最終投与後 47 日目），被験者は状態が改善し，退院した。抗ウイルス薬の治療は継続した。最終診察時点で，本事象は未消失と判断された。被験者は試験を中止した。

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

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Alanine aminotransferase Reference Range: 6 - 34 U/L	Aspartate aminotrasnsferase Reference Range: 9 - 34 U/L	Bilirubin Reference Range: 3 - 21 umol/L	Alkaline phosphatase Reference Range: 35 - 123 U/L	International normalized ratio Reference Range: 0.8 - 1.2
Day 1	19	15	11	57	Not provided
Day 337	18	21	9	50	Not provided
Day 421	588	375	11	52	Not provided
Day 435	222	121	8	47	0.9
Day 456 (Post-Treatment Day 18)	928	658	20	180	Not provided
Day 464 (Post-Treatment Day 26)	Not provided	1355 (reference range: 2 - 40 IU/L)	Not provided	Not provided	Not provided
Day 466 (Post-Treatment Day 28)	1556 (reference range: 2 - 41 IU/L)	Not provided	225	Not provided	Not provided
Day 485 (Post-Treatment Day 47)	123 (reference range: 9 - 52 U/L)	74 (reference range: 14 - 36 U/L)	67 (reference range: 0 - 17 umol/L)	Not provided	Not provided
Day 498 (Post-Treatment Day 30)	29	29	35	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
心不全				X
虚血性脳卒中	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	[redacted]20[redacted]
NEPHROLITHIASIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date

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

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 86	86
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 87	[redacted]20[redacted] / 330	244

Other Medications - Medications 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	20 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
ENALAPRIL	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	330
PREDNISOLONE	7.5 MG	QD	-359	330
ATORVASTATIN	20 MG	QD	330	ONGOING
CANDESARTAN	16 MG	QD	330	ONGOING
MAGNESIUM SULFATE	10 MG	OTHER (5 DAYS)	330	334
SODIUM CHLORIDE	0.9 %	OTHER (5 DAYS)	330	334
ACETYLSALICYLIC ACID	20 MG	QD	330	344
ENALAPRIL	10 MG	BID	330	344
GLYCINE	0.5 MG	BID	330	344

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	HEART FAILURE
Preferred term	心不全
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 330
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 #2: SERIOUS ADVERSE EVENT, AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG, EVENT OF INTEREST*

Event Description	ISHEMIC STROKE
Preferred term	虚血性脳卒中
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 330
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	344 (14 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	15 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	?YPERTENSION
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，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 27.8，喫煙者（1 箱／日を 25 年間）であった。関連する病歴は，高血圧及び関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。メトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）及びプレドニゾロン（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は虚血性脳卒中及び心不全を発現した。

Clinical Course of Events 1 and 2:

投与 330 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は虚血性脳卒中及び心不全を発現した。被験者はのぼせ，悪心，嘔吐，右腕の運動能力消失及び／又は感覚消失，並びに歩行変化を訴え，入院した。心電図検査の結果，不完全右脚ブロックを伴う洞調律が認められ，心拍数は 65 拍/分であった。頭頸部の超音波検査の結果，内頸動脈のアテローム性動脈硬化，右総頚動脈 25%～30%の狭窄，並びに内頸動脈及び椎骨動脈の頭蓋外変形が認められた。胸部 X 線検査の結果，肺の血管増生，心影像の左側の拡張，並びに胸膜及び心膜の癒着が認められた。眼底検査の結果，血管硬化が認められた。脳の核磁気共鳴画像法検査の結果，くも膜下腔の中等度の萎縮変化が認められた。脳のコンピュータ断層撮影検査の結果，内部 lyvoric spaces の拡張が認められた。心臓バイオマーカーは測定されなかった。1 週間後の心エコー検査の結果，駆出率は 64%であり，上行大動脈のアテローム性動脈硬化，並びに大動脈弁及び僧帽弁の線維輪に尖が認められた。治療薬として，グリシン，エナラプリル，acetylsalicylic acid，カンデサルタン，マグネシウム，塩化ナトリウム，cytoflavin，アトルバスタチン，magnyl 及び choline alfoscerate 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。虚血性脳卒中のため，治験薬の投与は中止され（最終投与日は投与 330 日目），試験は中止された。投与 344 日目（最終投与後 14 日目），被験者は退院し，虚血性脳卒中は消失したと判断された。最終診察時点で，心不全は未消失と判断された。

治験責任医師は，心不全は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

治験責任医師及び治験依頼者は，虚血性脳卒中は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，高血圧，喫煙歴及び過体重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
細菌叢異常症	X			
感染性小腸結腸炎	X			X
エルシニア感染	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
CHOLELITHIASIS: CHOLECYSTECTOMY	[redacted]20[redacted]
DEGENERATIVE DISC DISEASE: INTERVERTEBRAL DISC PROTRUSION	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (ONGOING, LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (ONGOING, P15Y 0.5 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ETORICOXIB	90 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEFLUNOMIDE	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	QD	Y: 20[redacted]	315
INDAPAMIDE	2.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	422
VALSARTAN	160 MG	QD	Y: 20[redacted]	422
METOPROLOL	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
SPEKTRAMOX	1000 MG	BID	58	64
DIOSMECTITE	3 G	TID	73	78
PANCREATIN		TID	73	78
CIPROFLOXACIN	500 MG	BID	73	80
BACILLUS SUBTILIS	2 OTHER	QID	73	88
PANCREATIN	10000 OTHER	TID	79	85
ORNIDAZOLE	500 MG	QID	87	89
LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS	2 OTHER	TID	87	98
PANCREATIN	10000 OTHER	TID	87	98
CEFOPERAZONE	2 G	QD	87	100
OFLOXACIN	3 G	QD	87	108
DIOSMECTITE			111	114
BIFIDOBACTERIUM BIFIDUM			111	115
REHYDRON			111	115

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

Event Description	ENTEROCOLITIS INFECTIOUS
Preferred term	感染性小腸結腸炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 68
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	78
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	TRIP TO INDIA
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO

SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

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

Event Description	YERSINIOSIS
Preferred term	エルシニア感染
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 87
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	98
Duration of AE	12 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	TRIP TO INDIA
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

EVENT #3: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ANTIBIOTIC-ASSOCIATED DYSBIOSIS OF THE INTESTINE
Preferred term	細菌叢異常症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 111
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	115
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	ANTIBIOTICS ADMINISTRATION
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。喫煙者（0.5 箱／日を 15 年間）であった。関連する病歴は，高血圧及び関節リウマチ

（20[redacted] 年～）であった。ベースライン時にレフルノミド及びメチルプレドニゾロン（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は感染性小腸結腸炎，エルシニア感染及び細菌叢異常症を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 68 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は，感染性小腸結腸炎を発現し，39°C の発熱，胃痛，嘔吐，1 日 10～12 回の液状便及び無力症の症状を伴い 5 日後に入院した。被験者は先行して膿皮症（消失）の発現及びインドへの渡航歴（3 ヵ月前）を有していた。糞便培養の結果，アシネトバクター陽性であり，蟯虫，ウイルス感染又は蠕虫は陰性であった。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，シプロフロキサシン，diosmectite，bacillus subtilis 及びパンクレアチンが投与された。併用関節リウマチ治療薬は，レフルノミド及びメチルプレドニゾロンであった。投与 67～71 日目，感染性小腸結腸炎のため治験薬の投与は中断された。投与 78 日目，感染性小腸結腸炎は消失したと判断された。

治験責任医師は，感染性小腸結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，感染性小腸結腸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 87 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は，エルシニア感染を発現し，入院した。被験者は，先行して感染性小腸結腸炎（消失）の発現及びインドへの渡航歴（数ヵ月前）を有していた。主な症状として，軟便，発熱，腹痛及び無力症が認められた。糞便培養の結果，蠕虫，ウイルス感染及び腸内細菌叢は陰性であった。血液培養の結果，エルシニアの抗体価が 1：200 で陽性であった。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，セフォペラゾン（静脈内），パンクレアチン，オフロキサシン，ornidazole 及び lactobacillus acidophilus が投与された。併用関節リウマチ治療薬は，レフルノミド及びメチルプレドニゾロンであった。エルシニア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 98 日目，被験者は回復（解熱し，液状便は 1 日に 2～3 回）し，退院した。また，エルシニア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，エルシニア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，調理不十分な豚肉若しくは感染した肉，牛乳又は水による食中毒を挙げた。

Clinical Course of Event 3:

投与 111 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は，抗生物質による消化管細菌叢異常症を発現し，入院した。被験者は，先行して感染性小腸結腸炎及びエルシニア感染（いずれも消失）の発現，並びにインドへの渡航歴を有していた。主な症状として，発熱及び下痢が認められた。糞便培養の結果，ロタウイルス，クロストリジウム・ディフィシレ，チフス，パラチフス感染及び腸内細菌叢はいずれも陰性であった。血液培養の結果も陰性であった。関連する臨床検査値を下表に示す。胸部 X 線検査の結果は正常であった。腹部超音波検査の結果，胆嚢切除後の状態が認められた。治療薬として，ビフィズス菌，diosmectite，rehydron 及び furazolidone が投与された。併用関節リウマチ治療薬は，レフルノミド及びメチルプレドニゾロンであった。細

菌叢異常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 115 日目，被験者は退院し，細菌叢異常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，細菌叢異常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，感染性大腸炎に対する広域抗生物質の連続投与を挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Lymphocytes Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^9/L	Neutrophils Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^9/L	White Blood Cells Reference Range: 3.8 - 10.7 × 10^9/L
Day –28	2.53	6.21	9.6
Day 14	2.22	1.97	5.0
Day 30	1.79	4.34	6.7
Day 57	1.46	2.53	4.7
Day 74	Not provided	Not provided	11.2 (reference range: 4 - 9 × 10^9/L)
Day 88	Not provided	Not provided	8.1 (reference range: 4 - 9 × 10^9/L)
Day 94	Not provided	Not provided	5.9
Day 111	Not provided	Not provided	5.6

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Erythrocyte sedimentation rate Reference Range: 2 - 15 mm/h	Bilirubin Reference Range: 1.7 - 21 umol/L	Aspartate amino transferase Reference Range: 0 - 31 U/L	Alanine amino transferase Reference Range: 0 - 31 U/L
Day 1	25 (reference range: 0 - 30 mm/h)	6.0 (reference range: 3 - 21 umol/L)	15 (reference range: 9 - 34 U/L)	14 (reference range: 6 - 34 U/L)
Day 74	14	Not provided	Not provided	Not provided
Day 88	24	12.4	9	12
Day 94	11	Not provided	Not provided	Not provided
Day 111	15	7.9	18.6	14.3

Subject [redacted] ([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	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
DEGENERATIVE DISC DISEASE: LUMBAGO	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION: COMPLICATED BY LIGHT AORTIC AND MITRAL VALVULAR DISORDER	19[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]19[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
CHRONIC PYELONEPHRITIS	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	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
METHYLPREDNISOLONE	4 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
KETOROLAC	10 MG	BID	Y: 20[redacted]	170
LEFLUNOMIDE	20 MG	QD	-203	ONGOING
AMLODIPINE	10 MG	QD	-183	ONGOING
TENORETIC	100/25 OTHER	QD	-183	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	LEFT OVARIAN CYST
Preferred term	卵巣嚢胞
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 81
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	96
Duration of AE	16 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	INTRAUTERINE DEVICE ABOUT 40 YEARS!!!
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，第 1 ピリオドにプラセボ群，第 2 ピリオド（投与 85 日目）にウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。被験者は卵巣嚢胞を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 81 日目，プラセボ投与期間中，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は腹痛及び化膿性の性器分泌物を訴えた。外来でのコンピュータ断層撮影検査の結果，左卵巣嚢胞が認められた。投与 85 日目，被験者は第 2 ピリオドに移行し，ウパダシチニブの投与を開始した。投与 86 日目，被験者は入院し，卵巣摘出及び腹腔内洗浄を伴う根治的子宮摘出術を受けた。手術中，子宮留膿症，子宮平滑筋腫，及び 40 年前に挿入された子宮内器具が認められた。術後の合併症は認められなかった。追加の治療薬として，acetylsalicylic acid，セフトリアキソン，エノキサパリン，フ

ルコナゾール，ketorolac，メトロニダゾール，polygynax，schiwadex 40/kochsalzhaltig，グルコース，trimeperidine，ネオスチグミン及びリンゲル液が投与された。投与 87～90 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 96 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，卵巣嚢胞は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，閉経後の女性にみられる卵巣嚢胞の通常の原因（良性腫瘍，液性嚢胞）を挙げた。ウパダシチニブ及び他のヤヌスキナーゼ阻害は卵巣嚢胞の発現に関連がないとされている。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

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

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

Medical History*	Onset Date
CARDIAC ARRHYTHMIA: SUPRAVENTRICULAR BEATS AND SUPRAVENTRICULAR PAROXYSMAL ARRYTHMIA	[redacted]20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

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

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE, LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (ONGOING, P42Y 0.5 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day

PREDNISOLONE	7.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	495
ACETYLSALICYLIC ACID	50 MG	QD	-110	ONGOING
INDAPAMIDE	2.5 MG	QD	-110	ONGOING
LOSARTAN	50 MG	QD	-110	439
LEFLUNOMIDE	20 MG	QD	-98	449
ALUDROX	1.0 OTHER	TID	333	ONGOING
PANCREATIN	1.0 OTHER	TID	333	ONGOING
COVERAM	5+5 MG	QD	409	ONGOING
HYDROCORTISONE	1 OTHER	QD	413	ONGOING

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	ANAL FISSURE - PLANNED SURGERY
Preferred term	裂肛
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 449
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	PREEXISTING 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，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，肛門痛及び関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。ベースライン時にプレドニゾロン（20[redacted] 年～）及びレフルノミド（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は裂肛を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 449 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は，裂肛が重症化した。被験者は先行して痔核（消失）を発現しており，裂肛を併発していた。被験者は肛門痛及び肛門出血を発現し，後方部の裂肛切除，内部痔節の硬化及び括約筋切離術のため，入院した。治療薬として，ヒドロコ

ルチゾン，trimeperidine，levomecol，ketorolac 及び capiven が投与された。併用関節リウマチ治療薬は，プレドニゾロン及びレフルノミドであった。本事象のため，併用療法のレフルノミドは中断された。投与 448～496 日目，本事象のため治験薬の投与は中断された。投与 458 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，裂肛は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，既存の疾患及び一般集団でよくみられることを挙げた。なお，全体の発現率は 1000 人年あたり 1.1 で，平均生涯リスクは 7.8%であり，裂肛はよくみられる事象であることが報告されている（Mapel, DW. The Epidemiology and Treatment of Anal Fissure in a Population-Based Cohort. BMC Gastroenterology 2014; 14:129）。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
脂肪肝				X
低酸素症	X	X		
浸潤性乳癌	X			X
意識消失	X	X		
発熱	X	X		

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

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: SECONDARY IN CHRONIC DISEASE	
CHOLELITHIASIS: CHOLECYSTECTOMY	
EYE DISEASE/DISORDER: AMAUROSIS LEFT EYE	
HYPERLIPIDEMIA: HYPERCHOLESTEROLEMIA	20[redacted]
HYPERTENSION	20[redacted]
KIDNEY DISORDER: KIDNEY INSUFFICIENCY	[redacted]20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
PERIPHERAL VASCULAR DISEASE-VENOUS: VARICES	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
COPD	
HIGH URIC ACID IN BLOOD	20[redacted]
VERTEBRAL PAIN 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	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 98	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
PREDNISONE	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
CALCIUM	500 MG	QD	Y: 20[redacted]	100
METOPROLOL	25 MG	QD	Y: 20[redacted]	100
ALLOPURINOL	300 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	100
ALFACALCIDOL	400 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PRITORPLUS	1 TABLET MG	QD	Y: 20[redacted]	100
IBANDRONIC ACID	150 MG	OTHER (MONTH)	Y: 20[redacted]	100
NOREPINEPHRINE	UNKNOWN MG	QD	100	100
CLARITHROMYCIN	UNKNOWN MG	QD	100	111
FUROSEMIDE	UNKNOWN MG	QD	100	111
NADROPARIN	UNKNOWN ML	QD	100	111
ULTRACET	UNKNOWN MG	QD	100	111

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

Event Description	LOST CONSCIOUSNESS FOR 30 SECONDS, FEVER, HYPOXIA
Preferred term	低酸素症; 意識消失; 発熱
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 92
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	111 (13 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	20 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	BREAST CANCER
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

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

Event Description	BREAST CANCER OF LEFT CONFIRM BY BIOPSY ON [redacted] 20[redacted] IT IS CCB INVASIVE MIDDLE DIFERENCIATED CARCINOMA
Preferred term	浸潤性乳癌
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 106 (8 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	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 #3: EVENT OF INTEREST*

Event Description	HEPATIC STEATOSIS
Preferred term	脂肪肝
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 107 (9 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
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	NO
SAE Criteria	NONE

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。非喫煙者及び非飲酒者であった。関連する病歴は，高血圧，貧血，高脂血症，腎機能不全，骨粗鬆症，末梢血管疾患（静脈瘤），慢性閉塞性肺疾患，脊椎痛症候群，及び左眼黒内障であった。ヒドロキシクロロキン（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，ベースライン時に prednisone（20[redacted] 年～）及びメトトレキサート（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は意識消失，発熱，低酸素症，浸潤性乳癌，及び脂肪肝を発現した。

Clinical Course of Events 1, 2 and 3:

投与 92 日目，被験者は 30 秒間の意識消失，発熱及び低酸素症を発現した。被験者は先行して仙骨ブロックを要した背部痛を発現していた。投与 100 日目（最終投与後 2 日目），被験者は入院した。主な症状として，脱力，疲労，発熱（38ºC，2 日前から発現）及び虚脱が認められた。被験者の息子より，被験者は夜間トイレに行った際，意識を失ったと報告された。被験者は 3 回嘔吐した。頭部損傷，下痢，排尿障害，下肢浮腫及び直立体勢の不耐性は認められなかった。神経学的検査は正常であった。被験者は意識清明で，見当識障害もなく，発音は明瞭であった。また，息切れ及び落ち着きのなさが認められた。筋緊張及び皮膚ツルゴールは正常で，骨格変形は認められなかった。診察の結果，頻回心室応答を伴う発作性心房細動が認められた。追跡調査の心電図検査では，洞調律は 98～103 拍/分であり，等電位線上に ST 部分が認められ，T 波は V1～5 で陰性であった。胸部 X 線検査で問題となる所見は認められなかった。コンピュータ断層撮影（以下「CT」）検査の結果，左副腎の限局性病変，左乳房の推測性病変，及び尾側の椎骨第 12 胸椎の縮み（圧迫骨折の病歴あり）が認められた。肺塞栓症の徴候は認められなかった。血清グルコースは 12.13 mmol/L（基準範囲：4.0～6.0 mmol/L）であった。投与 106 日目（最終投与後 8 日目），マンモグラフィー検査で左乳房に病巣形成の疑いが認められた。左乳房の超音波検査の結果，18 × 13 mm の楕円型の低エコー病変，不均等な縁，背側の不規則な陰影及び管の拡張が認められた。最終的に，左乳首下の腫瘍は悪性腫瘍と判断された。脳の CT 検査の結果，両側基底核の梗塞が認められた。投与 107 日目（最終投与後 9 日目），腹部及び骨盤 CT 検査の結果，肝内胆管肥大を伴わない脂肪肝が認められた。脂肪肝の症状は認められなかった。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，ノルアドレナリン，酸素，クラリスロマイシン，フロセミド，Ultracet 及びヘパリンカルシウムが投与された。併用関節リウマチ治療薬は，prednisone 及び MTX であり，MTX の投与は中止された。投与 111 日目（最終投与後 13 日目），被験者は退院し，意識消失，発熱及び低酸素症は消失したと判断された。投与 141 日目（最終投与後 43 日目），生検の結果，左乳房に浸潤性の中等度分化型癌が認められた。播種の所見はなく，cT2cN0MX であった。被験者は癌専門医を受診し，外来手術を受けた。意識消失，発熱及び低酸素症のため，治験薬の投与は中止され（最終投与日は投与 98 日目），被験者は試験を中止した。最終診察時点で，浸潤性乳癌及び脂肪肝は未消失であった。

治験責任医師及び治験依頼者は，意識消失，発熱及び低酸素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，急性発熱性疾患，低血圧，乳癌，発作性心房細動及び既存の慢性閉塞性肺疾患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，浸潤性乳癌は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，他の病因として，時間的な関連性は考えにくいことを挙げた。マンモグラフィー検査で異常が認められた時点での治験薬の投与期間は 3.5 ヵ月であり，浸潤性乳癌は既に発生していた可能性が高いと考えた。

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 - 32 U/L	Aspartate aminotransferase Reference Range: 9 - 34 U/L	Bilirubin Reference Range: 3 - 21 umol/L	Alkaline phosphatase Reference Range: 35 - 123 U/L
Day 1	14	13	7	45
Day 15	15	18	4	39
Day 28	15	18	7	41
Day 57	22	20	10	36
Day 85	23	23	8	40
Day 132 (Post-Treatment Day 34)	68	52	5	103

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
脈絡網膜炎	X			X
網膜剥離	X			
食道静脈瘤				X

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

Medical History*	Onset Date
ANEMIA: ANEMIA OF CHRONIC DISEASES	[redacted]20[redacted]
DIABETES MELLITUS: II TYPE	[redacted]20[redacted]
EYE DISEASE/DISORDER: DIABETIC RETINOPATHY	20[redacted]
HYPERTENSION	[redacted]20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	[redacted]20[redacted]
OSTEOPOROSIS	[redacted]20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
OTHER BODY SYSTEM: HYSTERECTOMIA	[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	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 343	259

Other Medications - Medications 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	250 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
COLECALCIFEROL	2000 IU	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
IBANDRONIC ACID	150 MG	OTHER (EVERY MONTH)	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	10 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	10 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
ARTHROTEC	75/200 OTHER	OTHER (IF NECESSARY)	Y: 20[redacted]	ONGOING
BISOPROLOL	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVOTHYROXINE	50 UG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METFORMIN	500 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PYRIDOXINE	20 MG	OTHER (2-2-2 TBL. FOR 2 WEEKS)	Y: 20[redacted]	ONGOING
AKTIFERRIN COMP	113.85, 129.00, 50.0 MG	QD	316	ONGOING
CAPTOPRIL	25 MG	OTHER (ONCE THIS DAY)	343	343

EVENT #1: EVENT OF INTEREST*

Event Description	GASTROESOPHAGEAL VARICES
Preferred term	食道静脈瘤
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 134
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	134
Duration of AE	1 DAY
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	AMOTIO RETINAE
Preferred term	網膜剥離
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 343
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	346 (3 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
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	MOST LIKELY CAUSE OF THE EVENT WAS PROBABLY FALL IN THE BATHROOM, PATIENT IS ALSO DIABETIC PATIENT AS WELL WITH DIABETIC RETINOPATHY
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

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

Event Description	ACTIVE CHORIORETINITIS O.SIN.
Preferred term	脈絡網膜炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 344 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	346 (3 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	3 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	NO REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	SURGICAL INTERVENTION DUE TO AMOTIO RETINAE
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION, IMPORTANT MEDICAL OR SURGICAL INTERVENTION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，7[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。非飲酒者であった。関連する病歴は，2 型糖尿病，糖尿病網膜症，高血圧及び関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。prednisone（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，ベースライン時にメトトレキサート（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は，食道静脈瘤，網膜剥離及び脈絡網膜炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 134 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は食道静脈瘤を発現した。静脈瘤は結紮された。食道静脈瘤のため治験薬の投与が中断されることはなかった。追加の情報は提供されなかった。投与 134 日目，食道静脈瘤は消失したと判断された。

治験責任医師は，食道静脈瘤は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。

Clinical Course of Events 2 and 3:

投与 343 日目，被験者（発現時の年齢 7[redacted] 歳）は，霧視（1 週間前から発現）及び転倒を発現し，入院した。身体検査の結果，被験者は意識清明で，発熱はなかった。また，血圧上昇（193/75 mmHg）を発現しており，心拍数は 62 拍/分であった。被験者は左眼の網膜剥離と診断された。投与 344 日目（最終投与後 1 日目），被験者は左眼の急性脈絡網膜炎と診断された。投与 346 日目（最終投与後 3 日目），左眼の手術が行われた。治療薬として，メチルプレドニゾロン及びアシクロビルが投与された。血圧上昇に対する治療薬として，カプトプリル及び rilmenidine が投与された。投与 343 日目，治験薬の投与は中止され，被験者は同意を撤回した。投与 346 日目（最終投与後 3 日目），網膜剥離及び脈絡網膜炎は消失したと判断された。投与 356 日目（最終投与後 13 日目），被験者は退院した。

治験責任医師は，網膜剥離は治験薬との因果関係「関連なし」と判断した。治験依頼者は，網膜剥離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の特異的に発現する有害事象として網膜剥離の報告はないこと，一般的に関節リウマチの治療による免疫抑制によるものでもないことを挙げた。網膜剥離は，転倒，並びに既存の高血圧，糖尿病及び糖尿病網膜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，脈絡網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，脈絡網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，外傷による合併及び網膜剥離を挙げた。追加のリスク因子として糖尿病を挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Lymphocytes Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^9/L	Neutrophils Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^9/L
Day 1	1.69	3.58
Day 260	0.63	2.25
Day 337	0.54	2.61

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
敗血症	X	X		X

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

Medical History*	Onset Date
OSTEOARTHRITIS	[redacted]20[redacted]
PERIPHERAL NERVE DISORDER: SCIATICA	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
LYME BORRELIOSIS	20[redacted]
GASTROINTESTINAL: APENDECTOMY	19[redacted]

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

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 82	82
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 83	[redacted]20[redacted] / 307	225

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day

ACECLOFENAC	100 MG	BID	-254	ONGOING
FOLIC ACID	20 MG	EVERY WEEK	-254	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	-113	ONGOING
NAPROXEN	250 MG	BID	-81	ONGOING
OMEPRAZOLE	20 MG	QD	-81	ONGOING
SILYBUM MARIANUM	150 MG	BID	-81	ONGOING
PREDNISONE	5 MG	QD	-70	ONGOING

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

Event Description	SEPSIS OF UNKNOWN ETIOLOGY
Preferred term	敗血症
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 307
Age at AE Onset	5[redacted]
AE Stopped Rx Day	314 (7 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	8 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	IT IS REASONABLE POSSIBILITY
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。ヒドロキシクロロキン（20[redacted]～20[redacted] 年）の曝露歴があり，ベースライン時にメトトレキサート（以下「MTX」）及び prednisone（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 307 日目，被験者（発現時の年齢 5[redacted] 歳）は発熱（41.7°C）及び悪寒を発現し，翌日に入院した。血液培養検査の結果，高倍率視野（15 倍率の強拡大）で細胞要素が認められた。その他の臨床検査値を下表に示す。胸部 X 線検査，心電図検査及び腹部超音波検査は正常であった。泌尿器系の検査の結果，軽度の排尿困難が認められ，それ以外は正常であった。治療薬として，

シプロフロキサシン及びオーグメンチン配合錠が投与された。眼の検査の結果，左眼の急性角膜炎が認められ，治療薬（点眼薬）としてトロピカミド，レボフロキサシン及びパンテノールが投与された。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，治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 307 日目）。投与 314 日目（最終投与後 7 日目），被験者は退院し，敗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，敗血症は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Lymphocytes Reference Range: 0.91 - 4.28 × 10^9/L	Neutrophils Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^9/L	White blood cells Reference Range: 3.8 - 10.7 × 10^9/L	Erythrocyte sedimentation rate 0 - 20 mm/h
Day 1	2.02	8.30	11.2	54
Day 246	2.38	6.78	9.9	24
Day 308 (Post-Treatment Day 1)	Not provided	Not provided	8.6 (reference range: 4 - 10 × 10^9/L)	42 (reference range: 1 - 20 mm/h)
Day 333 (Post-Treatment Day 26)	2.97	6.23	10.5	105

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

Adverse Event Preferred Term(s)	Serious Adverse Event	Adverse Event Leading to Discontinuation of Study Drug	Death	Event of Interest
ウイルス性気管支炎	X			X

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

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
HYPERTENSION	19[redacted]
HYPOTHYROIDISM	20[redacted]
MENOPAUSE	19[redacted]
SECONDARY SJOGRENS 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	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 85	85
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 86		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ACETYLSALICYLIC ACID	81.00 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
ENALAPRIL	10.00 MG	QD	Y: 19[redacted]	ONGOING
LEVOTHYROXINE	125.00 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5.00 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15.00 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	ONGOING
ULTRACET	1.00 OTHER	PRN	Y: 20[redacted]	ONGOING
MELOXICAM	15.00 MG	QD	-84	ONGOING

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

Event Description	VIRAL BRONCHITIS
Preferred term	ウイルス性気管支炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 266
Age at AE Onset	7[redacted]
AE Stopped Rx Day	278
Duration of AE	13 DAYS
Severity	MILD
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	RESPIRATORY SYNCYTIAL 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，7[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，第 1 ピリオドにプラセボ群，第 2 ピリオド（投与 86 日目）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，潜伏結核，アンギナ及び関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。ベースライン時にメトトレキサート（20[redacted] 年～）の曝露歴があった。被験者はウイルス性気管支炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 266 日目，被験者は喘鳴及び息切れを発現した。3 日後，被験者はウイルス性気管支炎のため，入院した。喀痰培養の結果，グラム陽性桿菌及びグラム陽性球菌が陽性であった。胸部 X

線検査の結果，感染の徴候は認められなかった。治療薬として，モキシフロキサシン，pholtex，ヒドロコルチゾン及びオセルタミビルが投与された。関連する臨床検査値を下表に示す。本事象のため治験薬の投与が中断されることはなかった。投与 274 日目，被験者は退院した。投与 278 日目，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師は，ウイルス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，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	Lymphocytes Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^9/L	Neutrophils Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^9/L
Day 1	2.26	6.61
Day 86	2.32	6.24
Day 253	1.36	3.97
Day 340	2.13	6.31

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

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

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

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

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

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (NEVER)	ALCOHOL (BEFORE, LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (ONGOING, P20Y 1 PACK QD)	
CIGARS (NEVER)	
PIPES (NEVER)	

Study Drug Administration

Study Drug Dose/Units	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 30 MG PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 85	85
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 86	[redacted]20[redacted] / 113	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	5.00 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ULTRACET	1.00 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
OMEPRAZOLE	20.00 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
DICLOFENAC	100.00 MG	QD	-327	ONGOING
METHOTREXATE	25.00 MG	EVERY WEEK	-327	99
ACETYLSALICYLIC ACID	81.00 MG	QD	-215	ONGOING
ATORVASTATIN	10.00 MG	QD	-215	ONGOING
AMIKACIN	120.00 MG	QD	97	100
MOXIFLOXACIN	400.00 MG	QD	100	106
DORIPENEM	1.00 G	OTHER (8 HOURLY)	102	108
ZOLPIDEM	1.0 OTHER	QD	113	113
CLARITHROMYCIN	1000.0 MG	QD	113	118
PIP/TAZO	4.5 MG	OTHER (8 HOURLY)	113	118
PARACETAMOL	1.00 G	OTHER (6 HOURLY)	113	128
PARECOXIB	40.00 MG	BID	113	128

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

Event Description	PNEUMONIA
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 96
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	163 (50 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	68 DAYS
Severity	MODERATE
Relation to Study Drug by Investigator	NO REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	PATIENT HISTORY
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

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

Event Description	LEFT PLEURAL EFFUSION
Preferred term	胸水

AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 113
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	163 (50 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	51 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	PNEUMONIA
Discontinued Study Drug Due to the Event	YES
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，4[redacted] 歳（登録時）のアジア人男性であり，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 20 年間）であった。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），肺炎及び潜伏結核であった。prednisone（20[redacted] 年）の曝露歴があり，ベースライン時にメトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は肺炎及び胸水を発現した。

Clinical Course of Event 1 and 2:

投与 96 日目，被験者は発熱を発現し，翌日に入院した。胸部 X 線検査の結果，左肺葉に肺炎が認められた。関連する臨床検査値を下表に示す。治療薬として，アミカシン，モキシフロキサシン及びドリペネムが投与された。併用薬の MTX の投与は中断された。投与 108 日目，被験者は退院した。投与 113 日目，被験者は息切れのため，再入院した。胸部 X 線検査の結果，左側に胸水が認められ，肺炎は持続していた。治療薬として，タゾバクタム／ピペラシリン，クラリスロマイシン，parecoxib 及び paracetamol が投与された。5 日後の追跡調査で実施した胸部 X 線検査では，左肺葉の通気はわずかに改善していた。投与 99～107 日目，肺炎のため治験薬の投与は中断され，胸水のため中止された（最終投与日は投与 113 日目）。投与 128 日目（最終投与後 15 日目），被験者は退院した。投与 163 日目（最終投与後 50 日目），肺炎及び胸水は消失したと判断された。被験者は試験を中止した。

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。

治験責任医師は，胸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，胸水は治験薬との因果関係「関連あり」と判断した。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Lymphocytes Reference Range: 0.9 - 4.28 × 10^9/L	Neutrophils Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^9/L
Day 4	3.62	4.15
Day 86	3.88	6.19
Day 112	4.38	8.06
Day 151 (Post-Treatment Day 38)	3.52	5.62

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
頭痛	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	20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
FIBRIOMYALGIA	[redacted]20[redacted]
HERPES ZOSTER	[redacted]19[redacted]
GENITOURINARY: SURGICALLY STERILIZED	20[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT HIP FRACTURE, FIXATION SURICALLY	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT KNEE RECONSTRUCTION	19[redacted]
MUSCULOSKELETAL: LEFT KNEE RECONSTRUCTION	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	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
ABT-494 15 MG PERIOD 1 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 85	85
ABT-494 15 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 86		

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
LAMOTRIGINE	200 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
QUETIAPINE	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	129
FLUVOXAMINE	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	142
FOLIC ACID	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
PIROXICAM	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ROSUVASTATIN	20 MG	QD	-162	ONGOING
METHOTREXATE	25 MG	EVERY WEEK	-112	ONGOING
TRAMADOL	100 MG	QID	123	123
METOCLOPRAMIDE	10 MG	QD	123	124
PARECOXIB	40 MG	BID	123	124
PARACETAMOL	1 G	QD	123	125

EVENT #1: SERIOUS ADVERSE EVENT*

Event Description	SEVERE HEADACHE
Preferred term	頭痛
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 123
Age at AE Onset	4[redacted]
AE Stopped Rx Day	125
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	WORSENING OF DEPRESSION - STRES RELATED
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，4[redacted] 歳（登録時）の白人女性であり，ウパダシチニブ 15 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，うつ病及び線維筋痛であった。ベースライン時にメトトレキサート（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は頭痛を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 123 日目，被験者は高度の頭痛を発現し，入院した。その他の症状は，頭痛による身体痛及び嘔吐であった。バイタルサイン，血液学的検査及び電解質はいずれも正常であった。核磁気共鳴画像法検査の結果は正常であった。治療薬として，メトクロプラミド，paracetamol，parecoxib，トラマドール及びロルノキシカムが投与された。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 125 日目，本事象は消失し，被験者は退院した。

治験責任医師及び治験依頼者は，頭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，ヤヌスキナーゼ阻害と頭痛との関連を説明できる妥当な機序は存在しないことを挙げた。

Subject [redacted] ([redacted])

Reason for Narrative

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

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

Medical History*	Onset Date
DEPRESSION	20[redacted]
EMPHYSEMA/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	[redacted]20[redacted]
HYPERLIPIDEMIA	20[redacted]
HYPOTHYROIDISM	20[redacted]
RHEUMATOID ARTHRITIS	[redacted]20[redacted]

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
INSOMNIA	20[redacted]
POST MENOPAUSAL	20[redacted]
RAISED URIC ACID LEVELS	20[redacted]
TINEA VERSICOLOR	[redacted]20[redacted]
CARDIOVASCULAR: AORTIC VALVE REPLACEMENT	[redacted]20[redacted]
GENITOURINARY: HYSTERECTOMY	20[redacted]

Tobacco Use*	Alcohol Use
CHEWING TOBACCO (UNKNOWN)	ALCOHOL (ONGOING, LESS THAN 2 DRINKS QD)
CIGARETTES (ONGOING, P47Y 0.3 PACK QD)	
CIGARS (UNKNOWN)	
PIPES (UNKNOWN)	

Study Drug Administration

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

ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 84	[redacted]20[redacted] / 215	132

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ESTRADIOL	50 OTHER	OTHER (TWICE WEEKLY)	Y: 20[redacted]	ONGOING
CITALOPRAM	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
LEVOTHYROXINE	100 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ZOLPIDEM	10 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ACETYLSALICYLIC ACID	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
ALLOPURINOL	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FUROSEMIDE	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
POTASSIUM	600 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	5 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
MELOXICAM	15 MG	PRN	Y: 20[redacted]	253
LINDANE	10 MG	QD	42	ONGOING
METHOTREXATE	10 MG	EVERY WEEK	154	ONGOING

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

Event Description	LEFT LOWER LOB BRONCHO PNEUMONIA
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 215
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	219 (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	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 30 mg 群にランダム化された。喫煙者（0.3 箱／日を 47 年間）であった。関連する病歴は，肺気腫／慢性閉塞性肺疾患，潜伏結核（スクリーニング時）及び関節リウマチ（20[redacted] 年～）であった。ベースライン時にメトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は肺炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 215 日目，被験者は喀血を発現した。被験者は先行して非重篤な気管支炎（消失）を発現していた。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結果，左肺下葉に感染性の変化が認められた。翌日，被験者は入院した。喀痰のチール・ネールゼン染色は陰性であった。被験者は左気管支肺炎と診断され，治療薬としてテリスロマイシン，paracetamol 及びレボ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，治験薬の投与は中止された（最終投与日は投与 215 日目）。投与 219 日目（最終投与後 4 日目），被験者は退院し，本事象は消失したと判断された。

治験責任医師及び治験依頼者は，肺炎は治験薬との因果関係「関連あり」と判断された。治験依頼者は，他の病因として，被験者の年齢，喫煙歴（47 年間）及び先行して発現した気管支炎（消失）をリスク因子として挙げた。

Relevant Laboratory Values

Treatment Day	Lymphocytes Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^9/L	Neutrophils Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^9/L
Day 1	1.66	7.22
Day 170	1.91	6.89
Day 253 (Post-Treatment Day 38)	1.84	5.15

Subject [redacted] ([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]	PLACEBO TO ABT-494 30 MG QD	6[redacted]	FEMALE	ASIAN

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
EPIDURAL STEROID INJECTION	[redacted]20[redacted]
ISTHMIC SPONDYLOLISTHESIS	[redacted]20[redacted]
RT.SCIATICA	[redacted]20[redacted]
SPINAL STENOSIS	[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	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 82	82
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 83	[redacted]20[redacted] / 183	101

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

Medication Name (WHO Drug)	Dose/Units	Frequency	Start RX Day or Year	Stop RX Day
ATORVASTATIN	20 MG	QD	Y: 20[redacted]	183
HYZAAR	1 OTHER	QD	Y: 20[redacted]	183
DIAPRIDE FORTE	2/500 MG	QD	Y: 20[redacted]	183
MOSAPRIDE	1 OTHER	TID	Y: 20[redacted]	191
CALCIUM CITRATE W/COLECALCIFEROL	1 OTHER	BID	Y: 20[redacted]	183
FOLIC ACID	1 MG	QD	Y: 20[redacted]	183
RANITIDINE	300 MG	QD	Y: 20[redacted]	183
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	183
MELOXICAM	7.5 MG	QD	Y: 20[redacted]	183
HYDROXYCHLOROQUINE	200 MG	QD	Y: 20[redacted]	183
METHYLPREDNISOLONE	2 MG	QD	-155	185
HYDROCHLOROTHIAZIDE	25 MG	QD	-104	183
PYRIDOXINE	50 MG	QD	-22	239

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

Event Description	PNEUMONIA
Preferred term	肺炎
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 180
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	259 (76 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	80 DAYS
Severity	SEVERE
Relation to Study Drug by Investigator	REASONABLE POSSIBILITY
Relation to Study Drug by AbbVie	REASONABLE POSSIBILITY
Other Cause of Event	
Discontinued Study Drug Due to the Event	NO
SAE Criteria	HOSPITALIZATION OR PROLONGED HOSPITALIZATION

* INFORMATION PRESENTED VERBATIM AS PROVIDED BY THE INVESTIGATOR.

本被験者は，6[redacted] 歳（登録時）のアジア人女性であり，第 1 ピリオドにプラセボ群，第 2 ピリオド（投与 83 日目）にウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～），糖尿病及び潜伏結核であった。ベースライン時にメチルプレドニゾロン，ヒドロキシクロロキン及びメトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は肺炎を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 180 日目，被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は湿性咳嗽を発現し，4 日後に呼吸困難のため入院した。診察時，被験者は覚醒しており，体温は 37.8℃，脈拍数は 110 拍/分，血圧は 127/70 mmHg であった。関連する臨床検査値を下表に示す。胸部 X 線検査及びコンピュータ断層撮影検査の結果，融合性の硬化及び一部に小葉間中隔の肥厚を伴うすりガラス様陰影が認められた。気管及び中枢気道に限局性の壁肥厚及び閉塞性病変は認められなかった。縦隔及び両肺門部の非石灰化リンパ節腫大，並びに両肺の半胸郭の浸潤及び不規則な胸膜肥厚は認められなかった。投与 185 日目（最終投与後 2 日目），気管支鏡検査及び気管支肺胞上皮洗浄による細胞診では，気管支病変及び悪性細胞は認められなかった。血液，尿，鼻腔内の鼻咽頭液，喀痰及び抗酸菌の培養検査はいずれも陰性であった。気管支鏡検査後，被験者は両側気胸を発現した。胸腔チューブが挿入され，9 日後，両側気胸は消失した。入院中，被験者は低アルブミン血症（臨床症状はなし），便秘，胸腔チューブ挿入による両側腹部痛，挿管後の声帯麻痺及び消化不良と追加で診断された。治療薬として，ピペラシリン，メチルプレドニゾロン，アルブミン，Codena-s，Bactrim，レボフロキサシン，プレドニゾロン及びテイコプラニンが投与された。入院中，追加の治療薬としてインスリン，マクロゴール，モサプリド，メトクロプラミド，トラマドール，Ultracet，ファモチジン，麻酔薬，筋弛緩薬及び抗ヒスタミン薬が投与され，予防薬として抗血栓薬が投与された。併用関節リウマチ治療薬は，メチルプレドニゾロン，ヒドロキシクロロキン及び MTX であり，いずれも本事象のため中断された。投与 196 日目（最終投与後 13 日目），追跡調査の胸部 X 線検査では，以前の所見から漸進的な改善がみられ，気胸は認められなかった。投与 199 日目（最終投与後 16 日目），被験者は退院した。投与 183 日目，本事象のため治験薬の投与は中断され，被験者の希望により試験を中止した。投与 259 日目（最終投与後 76 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	Lymphocytes Reference Range: 0.80 - 3.00 × 10^9/L	Neutrophils Reference Range: 1.96 - 7.23 × 10^9/L
Day 1	2.15	9.98
Day 83	2.69	5.86
Day 176	1.39	7.93
Day 210 (Post-Treatment Day 27)	2.02	6.58
Day 240 (Post-Treatment Day 57)	6.51	5.75

Subject [redacted] ([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]	PLACEBO TO ABT-494 30 MG QD	6[redacted]	FEMALE	ASIAN

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

Other Medical History / Surgery*	Onset Date
VITAMIN D DEFICIENCY	[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	Frequency	Route	First Dose Date/Day	Last Dose Date/Day	Duration (Days)
PLACEBO INITIAL TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 1	[redacted]20[redacted] / 84	84
ABT-494 30 MG PERIOD 2 TREATMENT	QD	ORAL	[redacted]20[redacted] / 85	[redacted]20[redacted] / 175	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
CANDESARTAN	8 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING

PRAVASTATIN	40 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
TRIAMCINOLONE	2 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
METHOTREXATE	15 MG	EVERY WEEK	Y: 20[redacted]	175
CELECOXIB	200 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
FOLIC ACID	1 MG	BID	Y: 20[redacted]	ONGOING
REBAMIPIDE	100 MG	QD	Y: 20[redacted]	ONGOING
RISENEXPLUS	1 OTHER	EVERY WEEK	-362	ONGOING
VITAMINS NOS	5 ML	QD	176	184

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

Event Description	FEVER
Preferred term	発熱
AE Onset Date / Rx Day	[redacted]20[redacted] / 176 (1 DAY AFTER LAST TREATMENT)
Age at AE Onset	6[redacted]
AE Stopped Rx Day	184 (9 DAYS AFTER LAST TREATMENT)
Duration of AE	9 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）のアジア人女性であり，第 1 ピリオドにプラセボ群，第 2 ピリオド（投与 85 日目）にウパダシチニブ 30 mg 群にランダム化された。関連する病歴は，関節リウマチ（20[redacted] 年～）及び潜伏結核であった。ヒドロキシクロロキン（20[redacted] 年）の曝露歴があり，ベースライン時にメトトレキサート（以下「MTX」）（20[redacted] 年～）を使用中であった。被験者は発熱を発現した。

Clinical Course of Event 1:

投与 176 日目（最終投与後 1 日目），被験者（発現時の年齢 6[redacted] 歳）は発熱のため入院した。関連する臨床検査値を下表に示す。血液検査の結果，サイトメガロウイルス抗原が陽性であった。治療薬として，ビタミン剤，paracetamol，propacetamol，ピペラシリン，プレドニゾロン，レボフロキサシン，ドキシサイクリン及びシプロフロキサシンが投与された。抗ウイルス薬は投与されなかった。本事象のため，併用療法の MTX の投与は中断された。本事象のため，治験