# 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 1
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.1.1 製剤組成 3
2.7.1.1.2 分析法 6
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 6
2.7.1.2.1 M20-017 試験 6
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 10
2.7.1.3.1 食事の影響 10

表一覧

表 2.7.1-1. ウパダシチニブの臨床試験用製剤の組成 4
表 2.7.1-2. ウパダシチニブの市販用製剤の組成 5
表 2.7.1-3. 臨床試験で使用したヒト血漿中ウパダシチニブ濃度測定法 6
表 2.7.1-4. 絶食条件下及び高脂肪/高カロリー食摂取後における臨床試験用製剤に対する市販用製剤の相対的バイオアベイラビリティ（点推定値及び 90%信頼区間） 7
表 2.7.1-5. 用量で標準化した PK パラメータを用いた臨床試験 30 mg 用製剤に対する市販用 15 mg 製剤の相対的バイオアベイラビリティ（点推定値及び 90%信頼区間） 9

## 略語及び定義一覧

| 略語又は用語 | 省略していない表現又は説明（英語） | 省略していない表現又は説明（日本語） |
|---|---|---|
| AD | atopic dermatitis | アトピー性皮膚炎 |
| AUC | area under the plasma concentration-time curve | 血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{0\text{-}12}$ | area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 12 hours after dosing | 0 時間から投与後 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{0\text{-}12}/D$ | dose-normalized area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 12 hours after dosing | 用量で標準化した 0 時間から投与後 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{12\text{-}t}$ | area under the plasma concentration-time curve from 12 hours after dosing to time of last measurable concentration | 投与後 12 時間から最終測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{12\text{-}t}/D$ | dose-normalized area under the plasma concentration-time curve from 12 hours after dosing to time of last measurable concentration | 用量で標準化した投与後 12 時間から最終測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{inf}$ | area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity | 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{inf}/D$ | dose-normalized area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity | 用量で標準化した 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_t$ | area under the plasma concentration-time curve from time zero to time of last measurable concentration | 0 時間から最終測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_t/D$ | dose-normalized maximum area under the plasma concentration-time curve from time zero to time of last measurable concentration | 用量で標準化した 0 時間から最終測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| $C_{max}$ | maximum plasma concentration | 最高血漿中濃度 |
| $C_{max}/D$ | dose-normalized maximum plasma concentration | 用量で標準化した最高血漿中濃度 |
| ER | extended release | 徐放性 |

### 2.7.1.1 背景及び概観

ウパダシチニブ（ABT-494）は選択的なヤヌスキナーゼの阻害剤であり，既存治療で効果不十分な関節リウマチに対する治療薬として，国内，米国や欧州を含む世界各国で，承認されている。更に，本邦で 2020 年 6 月に乾癬性関節炎に対する治療薬として承認申請しているほか，潰瘍性大腸炎，クローン病，体軸性脊椎関節炎及び巨細胞性動脈炎などの炎症性疾患を対象としても開発中である。

本概要では，アトピー性皮膚炎（以下「AD」）の治療薬としてのウパダシチニブの開発及び申請に関連する製剤開発，生物薬剤学試験及び分析法の概要を示す。

本承認申請におけるウパダシチニブの用法・用量は，フィルムコーティングを施した徐放性（以下「ER」）製剤を用いた，15 mg 又は 30 mg の 1 日 1 回投与である。市販用製剤は，15 mg では紫色，30 mg では赤色の，いずれも商業用ロゴがある製剤で，Sligo（アイルランド）のアッヴィの製造施設で製造される。AD 患者を対象とした第 III 相試験は M16-045 試験，M18-891 試験，M16-047 試験及び M17-377 試験である。M16-045 試験は，ウパダシチニブ単独療法における，中等度から重症の青少年及び成人 AD 患者を対象とした，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験である。M16-047 試験及び M17-377 試験は，中等症から重症の青少年及び成人 AD 患者を対象とした，副腎皮質ステロイド外用薬併用下，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験である。なお，M17-377 試験は国内で実施した試験である。M18-891 試験は，M16-045 試験と同じデザインの試験であり，本邦の臨床薬理に関する評価においては母集団薬物動態解析にのみ使用した。これらの第 III 相試験では，15 mg 又は 30 mg の 1 日 1 回の用法・用量が検討され，臨床試験用 ER 製剤が使用された。この臨床試験用製剤は，シカゴ（米国）のアッヴィのパイロット製造施設で製造され，商業用ロゴはないものの，市販用製剤と素錠の組成が同一の黄色の製剤であった。第 III 相試験で使用した臨床試験用製剤と市販用製剤は，15 mg 及び 30 mg のいずれの含量においても，絶食下及び高脂肪/高カロリー食摂取後の相対的バイオアベイラビリティの 90%信頼区間は，生物学的同等性の基準の範囲内であった（第 I 相 M20-017 試験［5.3.1.2-1 項］）。

#### 2.7.1.1.1 製剤組成

AD 患者を対象とした第 III 相試験で使用した臨床試験用製剤及び市販用製剤の組成をそれぞれ表 2.7.1-1 及び表 2.7.1-2 に示す。臨床試験用製剤の組成は，フィルムコーティング処方を除くと（臨床試験用製剤：15 mg 及び 30 mg のいずれの含量においても黄色のコーティング，市販用製剤：15 mg 含量で紫色，30 mg 含量で赤色のコーティング），市販用製剤の組成と同一である。「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づくと，この処方変更水準は B 水準となる。溶出試験で類似性が示されたことから，臨床試験用製剤と市販用製剤は生物学的に同等な製剤であることが確認された（CTD3.2.P.2.2 項）。

表 2.7.1-1. ウパダシチニブの臨床試験用製剤の組成

| Component | Quality Standard | Function | 15 mg ER17Y | | 30 mg ER18Y | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Amount (mg)/Tablet | % in Tablet | Amount (mg)/Tablet | % in Tablet |
| **Tablet Core** | | | | | | |
| | | [redacted] | | | | |
| Upadacitinib Hemihydrate[a] | In house standard | Active | 15.4 | 3.20 | 30.7 | 6.40 |
| Microcrystalline Cellulose | [redacted] | | | | | |
| Hypromellose 2208, 3550 mPa·s | | | | | | |
| Water, Purified[c] | | | | | | |
| **Am** | | | | | | |
| | | | | | | |
| Microcrystalline Cellulose | | | | | | |
| Mannitol | | | | | | |
| Tartaric Acid (Powdered) | | | | | | |
| Hypromellose 2208, 3550 mPa·s | | | | | | |
| Colloidal Silicon Dioxide/Silica, Colloidal Anhydrous | | | | | | |
| Magnesium Stearate | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| Film-Coating Powder, Yellow 85F32450 | | | | | | |
| Water, Purified[c] | | | | | | |
| **Total Tablet Weight[b]** | | | 494 | | | |

Ph. Eur. = European Pharmacopoeia; NF = National Formulary; JP = Japanese Pharmacopeia; USP = United States Pharmacopeia

a. Equivalent amount of hemihydrate to free base tablet strength.

b. Any differences from totals due to rounding.

c. Removed during processing.

表 2.7.1-2. ウパダシチニブの市販用製剤の組成

| Component | Quality Standard | Function | 15 mg ER17 | | 30 mg ER18 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Amount (mg)/Tablet | % in Tablet | Amount (mg)/Tablet | % in Tablet |
| **Tablet Core** | | | | | | |
| | | [redacted] | | | | |
| Upadacitinib Hemihydrate[a] | In house standard | Active | 15.4 | 3.20 | 30.7 | 6.40 |
| Microcrystalline Cellulose | [redacted] | | | | | |
| Hypromellose 2208, 3550 mPa·s | | | | | | |
| Water, Purified[c] | | | | | | |
| **Am** | | | | | | |
| | | | | | | |
| Microcrystalline Cellulose | | | | | | |
| Mannitol | | | | | | |
| Tartaric Acid (Powdered) | | | | | | |
| Hypromellose 2208, 3550 mPa·s | | | | | | |
| Colloidal Silicon Dioxide/Silica, Colloidal Anhydrous | | | | | | |
| Magnesium Stearate | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| Opadry II Purple 85F100091 | | | | | | |
| Opadry II Red 85F150093 | | | | | | |
| Water, Purified[c] | | | | | | |
| **Total Tablet Weight[b]** | | | 494 | | | |

Ph. Eur. = European Pharmacopoeia; NF = National Formulary; JP = Japanese Pharmacopeia; USP = United States Pharmacopeia

a. Equivalent amount of hemihydrate to free base tablet strength.

b. Any differences from totals due to rounding.

c. Removed during processing.

#### 2.7.1.1.2 分析法

ヒト血漿中のウパダシチニブ濃度は，関節リウマチの承認申請時と同一の，バリデートされた高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法を用いて測定した。臨床試験で使用した測定法を表 2.7.1-3 に示した。

表 2.7.1-3. 臨床試験で使用したヒト血漿中ウパダシチニブ濃度測定法

| Validation Report [a] | Matrix | Report Site | Study |
|---|---|---|---|
| c-da-rd12654-val-lcms-pla<br>c-da-rd160683-update-lcms-plasma<br>c-da-rd181039-update-val-lcms-pla | Plasma | AbbVie | M16-045 |
| | | | M16-047 |
| | | | M16-048 |
| | | | M17-377 |
| | | | M18-891 |
| | | | M20-017 |
| c-da-17bas0220-val-lcms-pla<br>c-da-rd180266-xval-lcms-pla | Plasma | WuXi | M16-045 |

a. The validation reports were included in the regulatory dossier of the initial application for the RA indication.

### 2.7.1.2 個々の試験結果の要約

#### 2.7.1.2.1 M20-017 試験

M20-017 試験は，絶食下及び高脂肪/高カロリー食摂取後の条件下で，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg 含量臨床試験用製剤と市販用製剤の相対的バイオアベイラビリティを評価する，第 I 相，単回投与，非盲検，ランダム化，4 期，4 順序，2 パートのクロスオーバー試験である。

パート 1 では，39 名の健康被験者を対象として，絶食下及び高脂肪/高カロリー食摂取後における，ウパダシチニブ 15 mg 含量の市販用製剤（試験製剤）に対する臨床試験用製剤（標準製剤）の相対的バイオアベイラビリティを評価した。パート 2 では，40 名の健康被験者を対象として，絶食下及び高脂肪/高カロリー食摂取後におけるウパダシチニブ 30 mg 含量の市販用製剤（試験製剤）に対する臨床試験用製剤（標準製剤）の相対的バイオアベイラビリティを評価した。

線形混合効果解析により得られた相対的バイオアベイラビリティの点推定値及び 90%信頼区間を表 2.7.1-4 に示す。15 mg 及び 30 mg 含量の製剤のいずれについても，絶食下及び高脂肪/高カロリー食摂取後の相対的バイオアベイラビリティの 90%信頼区間は，生物学的同等性の基準である 0.8～1.25 の範囲内であった。

表 2.7.1-4. 絶食条件下及び高脂肪/高カロリー食摂取後における臨床試験用製剤に対する市販用製剤の相対的バイオアベイラビリティ（点推定値及び 90%信頼区間）

| Regimens Test vs. Reference | Pharmacokinetic Parameter(units) | Central Value | | Relative Bioavailability | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Test | Reference | Point Estimate | 90% Confidence Interval |
| Regimen B vs. A | $C_{max}$ (ng/mL) | 29.1 | 28.1 | 1.038 | 0.936 – 1.150 |
| | $AUC_t$ (ng•h/mL) | 250 | 256 | 0.973 | 0.919 – 1.031 |
| | $AUC_{inf}$ (ng•h/mL) | 254 | 265 | 0.960 | 0.907 – 1.015 |
| | $AUC_{0-12}$ (ng•h/mL) | 184 | 184 | 1.003 | 0.938 – 1.072 |
| | $AUC_{12-t}$ (ng•h/mL) | 62.7 | 70.3 | 0.892 | 0.823 – 0.968 |
| Regimen D vs. C | $C_{max}$ (ng/mL) | 47.4 | 48.4 | 0.980 | 0.915 – 1.049 |
| | $AUC_t$ (ng•h/mL) | 318 | 335 | 0.949 | 0.906 – 0.994 |
| | $AUC_{inf}$ (ng•h/mL) | 323 | 339 | 0.952 | 0.910 – 0.997 |
| | $AUC_{0-12}$ (ng•h/mL) | 267 | 281 | 0.949 | 0.897 – 1.004 |
| | $AUC_{12-t}$ (ng•h/mL) | 49.1 | 51.4 | 0.956 | 0.882 – 1.036 |
| Regimen F vs. E | $C_{max}$ (ng/mL) | 69.4 | 62.1 | 1.117 | 1.042 – 1.197 |
| | $AUC_t$ (ng•h/mL) | 513 | 499 | 1.029 | 0.971 – 1.091 |
| | $AUC_{inf}$ (ng•h/mL) | 524 | 509 | 1.029 | 0.971 – 1.091 |
| | $AUC_{0-12}$ (ng•h/mL) | 394 | 369 | 1.069 | 0.995 – 1.149 |
| | $AUC_{12-t}$ (ng•h/mL) | 113 | 121 | 0.931 | 0.837 – 1.036 |
| Regimen H vs. G | $C_{max}$ (ng/mL) | 94.7 | 94.9 | 0.998 | 0.930 – 1.070 |
| | $AUC_t$ (ng•h/mL) | 622 | 627 | 0.992 | 0.952 – 1.032 |
| | $AUC_{inf}$ (ng•h/mL) | 630 | 634 | 0.994 | 0.954 – 1.035 |
| | $AUC_{0-12}$ (ng•h/mL) | 511 | 514 | 0.993 | 0.946 – 1.043 |
| | $AUC_{12-t}$ (ng•h/mL) | 106 | 107 | 0.986 | 0.915 – 1.063 |

Regimen A: Single 15 mg dose of upadacitinib Phase 3 formulation (ER17Y) administered under fasting conditions (reference for B).

Regimen B: Single 15 mg dose of upadacitinib market-image formulation (ER17) administered under fasting conditions (test for A).

Regimen C: Single 15 mg dose of upadacitinib Phase 3 formulation (ER17Y) administered after a high fat/high calorie meal (reference for D).

Regimen D: Single 15 mg dose of upadacitinib market-image formulation (ER17) administered after a high fat/high calorie meal (test for C).

Regimen E: Single 30 mg dose of upadacitinib Phase 3 formulation (ER18Y) administered under fasting conditions (reference for F).

Regimen F: Single 30 mg dose of upadacitinib market-image formulation (ER18) administered under fasting conditions (test for E).

Regimen G: Single 30 mg dose of upadacitinib Phase 3 formulation (ER18Y) administered after a high fat/high calorie meal (reference for H).

Regimen H: Single 30 mg dose of upadacitinib market-image formulation (ER18) administered after a high fat/high calorie meal (test for G).

Cross reference: Study M20-017 Table 8, Table 11

また，用量で標準化した曝露量を用いて，絶食下及び高脂肪/高カロリー食摂取後におけるウパダシチニブ 15 mg 含量の市販用製剤（ER17，試験製剤）に対するウパダシチニブ 30 mg 含量の臨床試験用製剤（ER18Y，標準製剤）の相対的バイオアベイラビリティを評価した。相対的バイオアベイラビリティの点推定値及び 90%信頼区間を表 2.7.1-5 に示す。絶食下及び高脂肪/高カロリー食摂取後の相対的バイオアベイラビリティの 90%信頼区間は，生物学的同等性の基準である 0.8～1.25 の範囲内であった。したがって，15 mg 含量の製剤を 2 錠，又は，30 mg 含量の製剤を 1 錠投与したとき，同等のウパダシチニブの曝露量が得られると考えられる。

表 2.7.1-5. 用量で標準化した PK パラメータを用いた臨床試験 30 mg 用製剤に対する市販用 15 mg 製剤の相対的バイオアベイラビリティ（点推定値及び 90%信頼区間）

| | | | | Relative Bioavailability | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Pharmacokinetic Parameter(units) | Central Value | | Point Estimate | 90% Confidence Interval |
| Regimens Test vs. Reference | | Test | Reference | | |
| Regimen B vs. E | $C_{max}$/D (ng/mL/mg) | 1.94 | 2.07 | 0.936 | 0.817 – 1.072 |
| | $AUC_t$/D (ng•h/mL/mg) | 16.6 | 16.6 | 0.998 | 0.901 – 1.104 |
| | $AUC_{inf}$/D (ng•h/mL/mg) | 16.9 | 17.0 | 0.995 | 0.899 – 1.102 |
| | $AUC_{0-12}$/D (ng•h/mL/mg) | 12.3 | 12.3 | 0.999 | 0.893 – 1.119 |
| | $AUC_{12-t}$/D (ng•h/mL/mg) | 4.15 | 4.03 | 1.029 | 0.891 – 1.188 |
| Regimen D vs. G | $C_{max}$/D (ng/mL/mg) | 3.16 | 3.13 | 1.010 | 0.920 – 1.109 |
| | $AUC_t$/D (ng•h/mL/mg) | 21.2 | 20.8 | 1.020 | 0.945 – 1.102 |
| | $AUC_{inf}$/D (ng•h/mL/mg) | 21.5 | 21.0 | 1.025 | 0.949 – 1.107 |
| | $AUC_{0-12}$/D (ng•h/mL/mg) | 17.8 | 17.1 | 1.044 | 0.960 – 1.135 |
| | $AUC_{12-t}$/D (ng•h/mL/mg) | 3.27 | 3.55 | 0.923 | 0.816 – 1.045 |

Regimen B: Single 15 mg dose of upadacitinib market-image formulation (ER17) administered under fasting conditions with pharmacokinetic parameters normalized to 1 mg dose.
Regimen D: Single 15 mg dose of upadacitinib market-image formulation (ER17) administered after a high fat/high calorie meal with pharmacokinetic parameters normalized to 1 mg dose.
Regimen E: Single 30 mg dose of upadacitinib Phase 3 formulation (ER18Y) administered under fasting conditions with pharmacokinetic parameters normalized to 1 mg dose.
Regimen G: Single 30 mg dose of upadacitinib Phase 3 formulation (ER18Y) administered after a high fat/high calorie meal with pharmacokinetic parameters normalized to 1 mg dose.
Cross reference: Study M20-017 Appendix 14.2_5

### 2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

M20-017 試験において，ウパダシチニブの市販用製剤と AD 患者を対象とした第 III 相試験に使用した臨床試験用製剤の相対的バイオアベイラビリティの 90%信頼区間は，生物学的同等性の基準の範囲内であった。その他のバイオアベイラビリティ試験又は生物学的同等性試験は実施していない。

#### 2.7.1.3.1 食事の影響

関節リウマチの承認申請時に実施した，健康被験者を対象とした第 I 相試験（M15-878 試験）から，ウパダシチニブ市販用製剤を投与後の血漿中 $C_{max}$ 及び $AUC_{inf}$ は，高脂肪/高カロリー食の摂取によってそれぞれ 39%及び 29%増加するものの，臨床的に意味のない程度の影響であることが示されている（関節リウマチ申請時 CTD2.7.1.5.3）。そのため，AD を対象とした開発において，食事の影響を評価するための追加の試験は実施しておらず，AD 患者を対象とした臨床試験では，食事の有無にかかわらずウパダシチニブを投与した。

M20-017 試験の結果より，AD 患者を対象とした第 III 相試験で使用した臨床試験用製剤は，市販用製剤と生物学的に同等な製剤であることが確認されている。そのため，臨床試験用製剤と市販用製剤での食事の影響は同様と考えられる。

2.7.2 臨床薬理試験

目次

2.7.2 臨床薬理試験 ..... 1
2.7.2.1 背景及び概観 ..... 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 ..... 4
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 6
2.7.2.3.1 AD 患者における母集団薬物動態 ..... 6
2.7.2.3.2 ウパダシチニブの薬物動態に及ぼす内因性及び外因性要因の影響 ..... 9
2.7.2.3.2.1 患者集団の影響（AD 患者及び RA 患者） ..... 9
2.7.2.3.2.2 体重の影響 ..... 10
2.7.2.3.2.3 年齢の影響 ..... 11
2.7.2.3.2.4 性別，人種及び地域の影響 ..... 11
2.7.2.3.2.5 肝機能障害の影響 ..... 12
2.7.2.3.2.6 腎機能障害の影響 ..... 13
2.7.2.3.2.7 その他の併用薬との薬物相互作用 ..... 13
2.7.2.4 曝露－反応解析 ..... 14
2.7.2.4.1 有効性に関する曝露－反応解析 ..... 14
2.7.2.4.2 安全性に関する曝露－反応解析 ..... 17
2.7.2.4.3 曝露－反応解析の結論及び申請用量の妥当性 ..... 19
2.7.2.4.4 特殊集団及び併用投与における用法・用量の妥当性 ..... 20

表一覧

表 2.7.2-1. RA の承認申請時に実施した第 I 相臨床薬理試験 ..... 5
表 2.7.2-2. AD 患者を対象としてウパダシチニブの薬物動態，有効性及び安全性を評価した第 II 相及び III 相試験 ..... 6
表 2.7.2-3. AD 患者及び RA 患者における定常状態でのウパダシチニブの血漿中曝露量（モデル推定値） ..... 7
表 2.7.2-4. 成人及び青少年 AD 患者におけるウパダシチニブの血漿中曝露量（モデル推定値） ..... 7
表 2.7.2-5. 日本人及び非日本人 AD 患者におけるウパダシチニブの血漿中曝露量（モデル推定値） ..... 8
表 2.7.2-6. 単独療法において日本人 AD 患者に 1 日 1 回プラセボ又はウパダシチニブ 15 mg，30 mg を投与したときの 16 週時の有効性のモデル予測値 ..... 17
表 2.7.2-7. 副腎皮質ステロイド外用薬併用療法において日本人 AD 患者に 1 日 1 回プラセボ又はウパダシチニブ 15 mg，30 mg を投与したときの 16 週時の有効性のモデル予測値 ..... 17

図一覧

図 2.7.2-1. モデル予測によるウパダシチニブの $C_{max}$ 及び $AUC_{24}$ に対する共変量の影響 ..... 9
図 2.7.2-2. 最終投与後からの時間ごとにプロットした AD 患者及び RA 患者におけるウパダシチニブの血漿中濃度 ..... 10
図 2.7.2-3. ウパダシチニブの薬物動態パラメータ（CL/F 及び $V_c$/F）に対する人種及び地域の影響 ..... 12
図 2.7.2-4. 単独療法におけるウパダシチニブの曝露量（$C_{avg}$）に対する各有効性評価項目の実測値とモデル予測値 ..... 15
図 2.7.2-5. 副腎皮質ステロイド外用薬併用療法におけるウパダシチニブの曝露量（$C_{avg}$）に対する各有効性評価項目の実測値とモデル予測値 ..... 16
図 2.7.2-6. ウパダシチニブ曝露量（$C_{max}$）の四分位別に集計した投与 16 週時の安全性の結果 ..... 19

## 略語及び定義一覧

| 略語又は用語 | 省略していない表現又は説明（英語） | 省略していない表現又は説明（日本語） |
|---|---|---|
| AD | atopic dermatitis | アトピー性皮膚炎 |
| ALT | alanine aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| AST | aspartate aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| AUC | area under the plasma concentration-time curve | 血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{24}$ | area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours after dosing | 投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{inf}$ | Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity | 投与後 0 時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| $C_{avg}$ | average plasma concentration over a dosing interval | 投与間隔中の平均血漿中濃度 |
| CI | Confidence interval | 信頼区間 |
| $C_{max}$ | maximum plasma concentration | 最高血漿中濃度 |
| $C_{min}$ | minimum plasma concentration | 最低血漿中濃度 |
| CL/F | apparent total clearance | 見かけのクリアランス |
| CrCL | creatinine clearance | クレアチニンクリアランス |
| CYP | cytochrome P450 | チトクロム P450 |
| EASI | Eczema Area and Severity Index | 湿疹面積重症度指数 |
| EASI 75/90 | 75%/90% reduction in Eczema Area and Severity Index | 湿疹面積重症度指数スコアのベースラインからの 75%/90%以上の低下 |
| IGA 0/1 | Validated Investigator's Global Assessment for Atopic Dermatitis response of 0 (clear) or 1 (almost clear) with at least 2 grades of reduction from baseline | バリデートされた治験責任（担当）医師による包括的評価－アトピー性皮膚炎が 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上の改善 |
| NRS | numerical rating scale | 数値評価尺度 |
| OATP | organic anion transporting polypeptide | 有機アニオン輸送ポリペプチド |
| PK | pharmacokinetics | 薬物動態 |
| PPK | population pharmacokinetics | 母集団薬物動態 |
| QD | Once daily | 1 日 1 回 |
| RA | rheumatoid arthritis | 関節リウマチ |
| TCS | topical corticosteroids | 副腎皮質ステロイド外用薬 |
| Vc/F | apparent volume of distribution of central compartment | 見かけの中央コンパートメントの分布容積 |
| vIGA-AD | validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis | バリデートされた治験責任（担当）医師による包括的評価－アトピー性皮膚炎 |

### 2.7.2.1 背景及び概観

ウパダシチニブ（ABT-494）は選択的なヤヌスキナーゼの阻害剤であり，既存治療で効果不十分な関節リウマチ（以下「RA」）に対する治療薬として，国内，米国や欧州を含む世界各国で，承認されている。更に，本邦で 2020 年 6 月に乾癬性関節炎に対する治療薬として承認申請しているほか，潰瘍性大腸炎，クローン病，体軸性脊椎関節炎，及び巨細胞性動脈炎などの炎症性疾患を対象としても開発中である。

ウパダシチニブを単回及び反復投与したときの薬物動態，吸収，分布，代謝及び排泄，薬物相互作用及び特殊集団における薬物動態の評価を目的とした第 I 相試験は，RA の承認申請時に実施しており，アトピー性皮膚炎（以下「AD」）を対象とした開発において新たな第 I 相臨床薬理試験は実施していない。ウパダシチニブの市販用製剤と AD 患者を対象とした第 III 相試験に使用した臨床試験用製剤のバイオアベイラビリティを評価した第 I 相生物薬剤学試験（M20-017 試験）を実施し，詳細は 2.7.1.2.1 項に記載した。

AD 患者を対象とした第 III 相試験では，徐放性製剤を用いて 15 mg 又は 30 mg のウパダシチニブが 1 日 1 回投与された。M16-045 試験は，ウパダシチニブ単独療法における，中等度から重症の青少年及び成人 AD 患者を対象とした，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験である。M16-047 試験及び M17-377 試験は，中等症から重症の青少年及び成人 AD 患者を対象とした，副腎皮質ステロイド外用薬併用下，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験である。なお，M17-377 試験は国内で実施した試験である。M18-891 試験は，M16-045 試験と同じデザインの試験であり，本邦の臨床薬理に関する評価においては母集団薬物動態（以下「PPK」）解析にのみ使用した。

第 III 相試験の用量は，ウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 及び 30 mg の有効性・安全性（曝露－反応解析含む）を評価した第 IIb 相 M16-048 試験の結果に基づき設定した。

### 2.7.2.2 個々の試験結果の要約

本承認申請にあたり，新たな第 I 相臨床薬理試験は実施していない。RA の承認申請時に実施した第 I 相臨床薬理試験 14 試験の要約を表 2.7.2-1 に示す。PPK 解析及び曝露－反応解析に使用した第 IIb 相 M16-048 試験及び第 III 相 M16-045 試験，M16-047 試験，M18-891 試験及び M17-377 試験の要約を表 2.7.2-2 に示す。なお，海外第 III 相 M18-891 試験は，日本人のデータが得られていないため，PPK 解析のみに使用し，日本人 AD 患者における曝露－反応解析に使用しなかった。

表 2.7.2-1. RA の承認申請時に実施した第 I 相臨床薬理試験

| Study | Description | Upadacitinib Formulation Used in the Study |
|---|---|---|
| **Single and Multiple Dose Studies** | | |
| M13-401 – Substudy 1 | Single-ascending dose in healthy subjects | Immediate-release capsules |
| M13-845 | Multiple-ascending dose in healthy subjects and multiple dose in subjects with RA | Immediate-release capsules |
| M14-680 | Single- and multiple-dose assessment of upadacitinib extended-release formulation compared to the immediate-release formulation | Immediate-release capsules and extended-release tablets |
| **ADME Study** | | |
| M13-548 | Radiolabeled upadacitinib ADME study | Immediate-release solution |
| **Intrinsic Factor Studies** | | |
| M13-543 | Single- and multiple-dose study in healthy Asian subjects | Immediate-release capsules |
| M15-558 | Multiple-dose study in healthy Chinese subjects | Extended-release tablets |
| M13-539 | Hepatic impairment study | Extended-release tablets |
| M13-551 | Renal impairment study | Extended-release tablets |
| **Extrinsic Factor Studies** | | |
| M13-401 – Substudy 2 | Effect of multiple doses of ketoconazole on upadacitinib pharmacokinetics (and effect of high-fat meal on the immediate-release formulation) | Immediate-release capsules |
| M13-540 | Effect of single and multiple doses of rifampin on upadacitinib pharmacokinetics | Immediate-release capsules |
| M14-624 | Effect of multiple doses of upadacitinib on the pharmacokinetics of sensitive substrates of different cytochrome P450 enzymes (Cocktail Drug Interaction Study) | Extended-release tablets |
| M14-625 | Effect of multiple doses of upadacitinib on the pharmacokinetics of ethinylestradiol and levonorgestrel | Extended-release tablets |
| M13-541 | Effect of multiple doses of upadacitinib on the pharmacokinetics of rosuvastatin and atorvastatin | Extended-release tablets |
| M17-221 | Effect of multiple doses of upadacitinib on the pharmacokinetics of bupropion | Extended-release tablets |
| M14-680 – Part 2 | Effect of high-fat meal on upadacitinib Phase 3 formulation (and bioavailability evaluation of the extended-release relative to the immediate-release formulation) | Extended-release tablets (and immediate-release capsules) |
| M15-878 | Effect of high-fat meal on upadacitinib market-image formulation (and bioequivalence evaluation of the Phase 3 and market-image formulations) | Extended-release tablets |

表 2.7.2-2. AD 患者を対象としてウパダシチニブの薬物動態，有効性及び安全性を評価した第 II 相及び III 相試験

| Study | Description | Upadacitinib Formulation Used in the Study |
|---|---|---|
| **Phase 2b** | | |
| M16-048[a] | Comparison of upadacitinib to placebo in adult subjects with moderate-to-severe AD | Extended-release tablets |
| **Phase 3** | | |
| M16-045[a] | Comparison of upadacitinib to placebo in adolescent and adult subjects with moderate-to-severe AD | Extended-release tablets |
| M16-047[a] | Comparison of upadacitinib combined with TCS to placebo combined with TCS in adolescent and adult subjects with moderate-to-severe AD | Extended-release tablets |
| M17-377[a,b] | Comparison of upadacitinib combined with TCS to placebo combined with TCS in adolescent and adult Japanese subjects with moderate-to-severe AD | Extended-release tablets |
| M18-891[a,c] | Comparison of upadacitinib to placebo in adolescent and adult subjects with moderate-to-severe AD | Extended-release tablets |

a. Sparse blood samples were collected for population pharmacokinetic analyses.
b. Not included in global exposure-response analyses (R&D/20/0642).
c. Not included in Japanese exposure-response analyses (R&D/20/0643).

### 2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

第 IIb 相 M16-048 試験及び第 III 相 M16-045 試験，M16-047 試験，M17-377 試験及び M18-891 試験で得られたデータを用いた PPK 解析により，AD 患者におけるウパダシチニブの薬物動態を評価した（R&D/20/0641［5.3.3.5-1 項］）。AD 患者におけるウパダシチニブの薬物動態の概要を 2.7.2.3.1 項に，AD 患者と RA 患者のウパダシチニブの薬物動態の比較を 2.7.2.3.2.1 項に示す。また，M16-048 試験，M16-045 試験，M16-047 試験及び M17-377 試験で得られたデータを用いて，曝露－反応解析を実施し，ウパダシチニブの血漿中曝露量と有効性及び安全性の関係を評価した（R&D/20/0643［5.3.5.4-2 項］）。その結果の概要を 2.7.2.4.1 項及び 2.7.2.4.2 項に示す。本申請における用法・用量の妥当性については，2.7.2.4.3 項に詳述する。

#### 2.7.2.3.1 AD 患者における母集団薬物動態

成人及び青少年の AD 患者におけるウパダシチニブの薬物動態は，ラグタイムを有する 0 次及び 1 次混合吸収過程で，2-コンパートメントモデルにより適切に記述された。ウパダシチニブの見かけのクリアランス（以下「CL/F」）において，患者集団（AD 患者と健康被験者），性別及びクレアチニンクリアランス（以下「CrCL」）が統計学的に有意な共変量として特定された。

年齢（成人と青少年を含む），体重，人種及び地域（日本や中国等）など，その他の共変量については，ウパダシチニブの薬物動態に影響を与えないことが示唆された。

第 IIb 相及び第 III 相試験で AD 患者にウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg を 1 日 1 回投与したときの血漿中曝露量のモデル推定値（$C_{avg}$，$C_{min}$ 及び $C_{max}$）について，これまでに得られた RA 患者でのモデル推定値と併せて表 2.7.2-3 に示す。この結果，ウパダシチニブの血漿中曝露量は，AD 患者と RA 患者で類似していることが示された。

表 2.7.2-3. AD 患者及び RA 患者における定常状態でのウパダシチニブの血漿中曝露量（モデル推定値）

| Population | Treatment | $C_{avg}$ (ng/mL) Median (90% CI) | $C_{max}$ (ng/mL) Median (90% CI) | $C_{min}$ (ng/mL) Median (90% CI) |
|---|---|---|---|---|
| AD | 15 mg QD | 14.7 (9.55 – 28.2) | 35.5 (25.6 – 43.7) | 3.76 (1.57 – 23.5) |
| | 30 mg QD | 29.0 (19.6 – 53.4) | 71.5 (55.0 – 87.8) | 7.46 (3.13 – 43.4) |
| RA | 15 mg QD | 15.1 (9.0 – 32.7) | 41.1 (28.2 – 56.0) | 3.82 (1.28 – 21.3) |
| | 30 mg QD | 30.0 (18.1 – 63.8) | 82.0 (57.7 – 117) | 7.74 (2.49 – 40.5) |

$C_{avg}$ = average plasma concentrations over a dosing interval; $C_{min}$ = minimum plasma concentration; $C_{max}$ = maximum plasma concentration; AD = Atopic dermatitis; RA = Rheumatoid arthritis; QD = once daily; CI = confidence interval

Cross reference: R&D/20/0641, R&D/18/0165

第 IIb 相及び第 III 相試験で AD 患者にウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg を 1 日 1 回投与したときの，成人及び青少年患者における血漿中曝露量のモデル推定値を表 2.7.2-4 に示す。ウパダシチニブの血漿中曝露量は，いずれの投与量においても，成人と青少年患者で類似していることが示された。

表 2.7.2-4. 成人及び青少年 AD 患者におけるウパダシチニブの血漿中曝露量（モデル推定値）

| Treatment | Population | $C_{avg}$ (ng/mL) Median (90% CI) | $C_{max}$ (ng/mL) Median (90% CI) | $C_{min}$ (ng/mL) Median (90% CI) |
|---|---|---|---|---|
| 15 mg QD | Adolescent | 14.7 (9.63 – 22.3) | 37.7 (27.3 – 43.6) | 3.52 (1.62 – 13.7) |
| 15 mg QD | Adult | 14.6 (9.54 – 29.2) | 35.3 (25.5 – 44.0) | 3.90 (1.56 – 23.9) |
| 30 mg QD | Adolescent | 29.2 (20.1 – 53.5) | 73.4 (56.0 – 81.9) | 7.85 (3.61 – 40.4) |
| 30 mg QD | Adult | 29.0 (19.6 – 52.8) | 70.8 (54.4 – 88.7) | 7.38 (3.09 – 43.5) |

$C_{avg}$ = average plasma concentrations over a dosing interval; $C_{min}$ = minimum plasma concentration; $C_{max}$ = maximum plasma concentration; QD = once daily; AD = Atopic dermatitis; CI = confidence interval

Cross reference: R&D/20/0641

更に，第 IIb 相及び第 III 相試験で AD 患者にウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg を 1 日 1 回投与したときの，日本人及び非日本人患者における血漿中曝露量のモデル推定値を表 2.7.2-5 に示す。ウパダシチニブの血漿中曝露量は，いずれの投与量においても，日本人と非日本人患者で類似していることが示された。

表 2.7.2-5. 日本人及び非日本人 AD 患者におけるウパダシチニブの血漿中曝露量（モデル推定値）

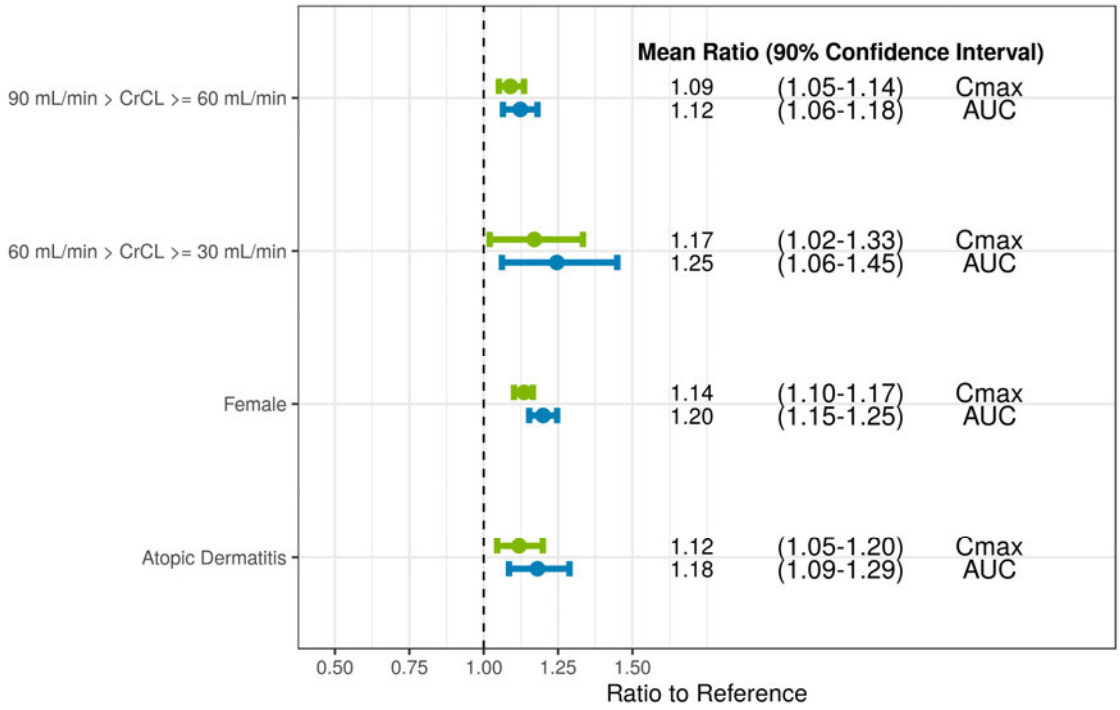
| Treatment | Population | $C_{avg}$ (ng/mL) Median (90% CI) | $C_{max}$ (ng/mL) Median (90% CI) | $C_{min}$ (ng/mL) Median (90% CI) |
|---|---|---|---|---|
| 15 mg QD | Non-Japanese | 14.6 (9.54 - 29.2) | 35.5 (25.6 - 44.0) | 3.73 (1.56 - 23.8) |
| 15 mg QD | Japanese | 15.4 (9.63 - 22.3) | 34.8 (24.9 - 43.4) | 4.32 (1.57 - 14.4) |
| 30 mg QD | Non-Japanese | 29.5 (19.7 - 53.4) | 71.5 (54.4 - 87.8) | 7.69 (3.21 - 43.5) |
| 30 mg QD | Japanese | 26.8 (17.6 - 47.2) | 72.6 (57.6 - 85.2) | 6.06 (2.55 - 35.4) |

$C_{avg}$ = average plasma concentrations over a dosing interval; $C_{min}$ = minimum plasma concentration; $C_{max}$ = maximum plasma concentration; QD = once daily; AD = Atopic dermatitis; CI = confidence interval

Cross reference: R&D/20/0641

PPK 解析で特定された統計的に有意な共変量について，ウパダシチニブの定常状態における $C_{max}$ 及び $AUC_{24}$ に対する各共変量の影響を評価し，その結果を図 2.7.2-1 に示す。PPK 解析に基づくウパダシチニブの薬物動態に及ぼす内因性要因の影響については，2.7.2.3.2 項で考察する。

図 2.7.2-1. モデル予測によるウパダシチニブの $C_{max}$ 及び $AUC_{24}$ に対する共変量の影響




Dots and error bars represent median and 90% prediction interval of median model-predicted exposure ratios relative to reference covariate value. The vertical dashed line shows the exposure ratio of 1 relative to the reference group. Normal creatinine clearance (≥ 90 mL/min), male subjects and healthy subjects were chosen as reference covariate categories. AUC denotes $AUC_{24}$.

Cross reference: R&D/20/0641

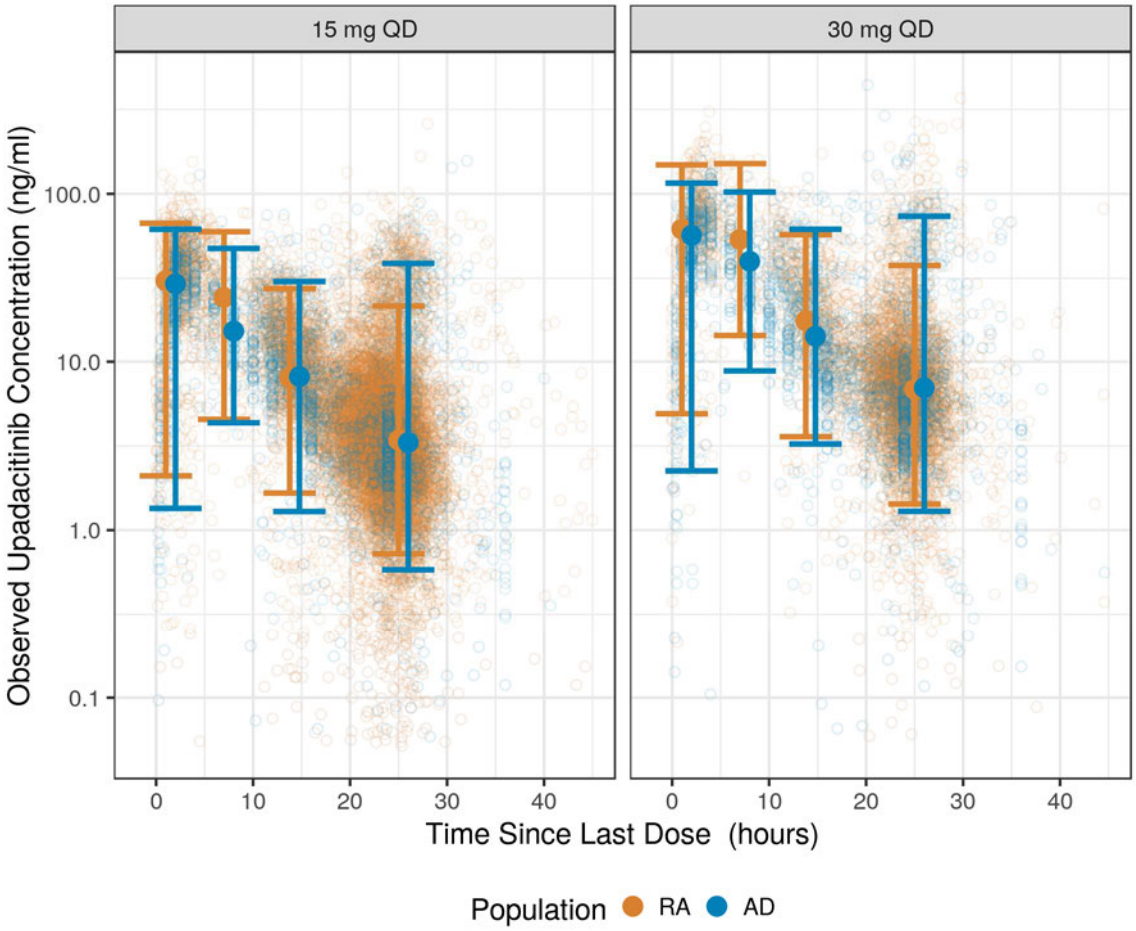
### 2.7.2.3.2 ウパダシチニブの薬物動態に及ぼす内因性及び外因性要因の影響

#### 2.7.2.3.2.1 患者集団の影響（AD 患者及び RA 患者）

AD 患者におけるウパダシチニブの血漿中濃度の実測値を最終投与後からの時間ごとにプロットして，過去に得られた RA 患者における血漿中濃度と比較したところ，AD 患者と RA 患者の血漿中濃度は類似していた（図 2.7.2-2）。更に，PPK 解析に基づくウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg を 1 日 1 回投与したときの血漿中曝露量のモデル推定値は，AD 患者と RA 患者で同程度であった（表 2.7.2-3）。以上のことから，AD 患者と RA 患者の患者集団の違いは，ウパダシチニブの薬物動態に顕著な影響を及ぼさないことが示唆された。

また，PPK 解析の結果から，ウパダシチニブの曝露量は健康被験者と AD 患者の間でわずかな差しか見られないことから（$C_{max}$ で 12%及び $AUC_{24}$ で 18%，図 2.7.2-1），健康被験者と AD 患者におけるウパダシチニブの薬物動態は類似していることが示唆された。

図 2.7.2-2. 最終投与後からの時間ごとにプロットした AD 患者及び RA 患者におけるウパダシチニブの血漿中濃度




Orange circles represent observed upadacitinib concentrations from subjects with RA with extended-release formulation (Studies M13-542, M13-545, M13-549, M14-465, M14-663, M15-555). Blue circles represent observed upadacitinib concentrations from subjects with AD (Studies M16-045, M16-047, M16-048, M17-377, M18-891). Closed circles and error bars represent median and 5th and 95th percentiles for binned observed data.

Cross reference: R&D/20/0641

### 2.7.2.3.2.2 体重の影響

PPK 解析の結果，体重は AD 患者におけるウパダシチニブの CL/F 及び Vc/F に対する統計学的に有意な共変量とならなかった（R&D/20/0641）。PPK 解析，並びに有効性及び安全性に関する曝露－反応解析（2.7.2.4 項）の結果から，AD 患者の治療において体重に基づく用量調節は不要と考えられる。なお，第 III 相試験に参加した青少年 AD 患者の体重は 40 kg 以上であり，40 kg を下回る青少年 AD 患者に対するウパダシチニブの有効性及び安全性は評価していない。

#### 2.7.2.3.2.3 年齢の影響

成人（18 歳～75 歳）及び青少年（12～17 歳，体重 40 kg 以上）AD 患者から得られたデータを用いて PPK 解析を実施し，ウパダシチニブの曝露量に対する年齢の影響を評価した（R&D/20/0641）。その結果，年齢は，連続変数及び離散変数（成人と青少年）のいずれの変数とした場合でも，ウパダシチニブの CL/F 及び Vc/F に対する統計学的に有意な共変量とならなかった。また，ウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg を 1 日 1 回投与したときの血漿中曝露量のモデル推定値は，成人と青少年 AD 患者で類似していることが示された（表 2.7.2-4）。

PPK 解析並びに曝露－反応解析（2.7.2.4 項）の結果から，ウパダシチニブの薬物動態，並びに有効性及び安全性に関する曝露－反応において，成人及び青少年の間に統計学的に有意な差は認められなかった。

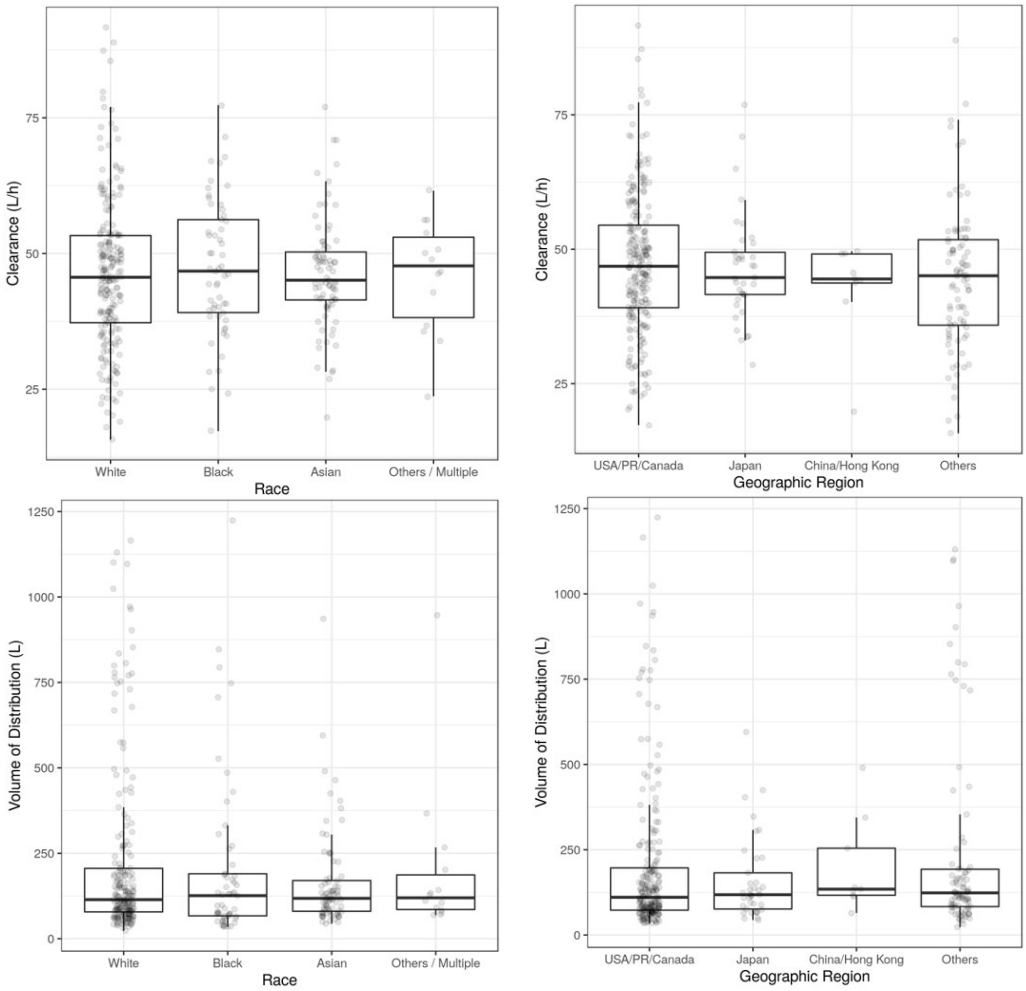
#### 2.7.2.3.2.4 性別，人種及び地域の影響

AD 患者から得られたデータを用いた PPK 解析を実施し，ウパダシチニブの曝露量に対する性別，人種及び地域の影響を評価した（R&D/20/0641）。モデル予測したウパダシチニブの曝露量（$C_{max}$ 及び AUC）における性別の差は 20%以内とわずかであったことから（図 2.7.2-1），性別は臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられる。人種及び地域は，ウパダシチニブの薬物動態に対し統計的に有意な共変量とならず（図 2.7.2-3），また，AD 患者にウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg を 1 日 1 回投与したときの曝露量のモデル推定値は，日本人及び非日本人で同程度であった（表 2.7.2-5）。

これらの結果より，性別，人種及び地域は，ウパダシチニブの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられる。なお，RA の承認申請時に実施した第 I 相 M13-543 試験及び M15-558 試験において，ウパダシチニブの用量で標準化した $C_{max}$ 及び AUC は，アジア人（日本人及び中国人）と欧米人で同程度（約 30%以内）であったことが示されている。

以上より，AD の治療において，性別，人種及び地域に基づく用量調節は不要と考えられる。

図 2.7.2-3. ウパダシチニブの薬物動態パラメータ（CL/F 及び $V_c$/F）に対する人種及び地域の影響




Cross reference: R&D/20/0641

### 2.7.2.3.2.5 肝機能障害の影響

RA 承認申請時に実施した第 I 相 M13-539 試験において，軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者にウパダシチニブ 15 mg を単回投与したときの AUC（中心値）は，正常肝機能被験者と比較してそれぞれ，28%及び 24%高かった。また，軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者における $C_{max}$（中心値）は，正常肝機能被験者と比較してそれぞれ，同程度及び 43%高かった。

PPK 解析を用いて，AD 患者におけるウパダシチニブの薬物動態パラメータ（CL/F 及び Vc/F）とベースラインのアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」），アスパラギン酸アミノ

トランスフェラーゼ（以下「AST」）及び血清ビリルビン濃度の関係について，グラフによる視覚的な検討を行ったところ，いずれについても明らかな関連は認められなかった（R&D/20/0641）。また，AD 患者における安全性に関する曝露－反応解析を実施した結果，明確な曝露量依存的な有害事象は認められなかった（2.7.2.4 項）。

以上，M13-539 試験及び安全性に関する曝露－反応解析の結果から，ウパダシチニブを軽度又は中等度の肝機能障害を有する AD 患者に投与する際，用量調節は不要と考えられる。重度肝機能障害を有する被験者を対象としたウパダシチニブの試験は実施していない。

#### 2.7.2.3.2.6 腎機能障害の影響

RA の承認申請時に実施した第 I 相 M13-551 試験において，軽度，中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者において，ウパダシチニブの $C_{max}$（中心値）は正常腎機能被験者と同程度であったものの，$AUC_{inf}$（中心値）は正常腎機能被験者と比較してそれぞれ 18%，33%及び 44%高かった。

PPK 解析において，CrCL はウパダシチニブの CL/F に対する統計学的に有意な共変量であった。PPK モデルに基づくシミュレーションを実施して，AD 患者におけるウパダシチニブの血漿中曝露量に及ぼす腎機能障害の影響を評価したところ，軽度（CrCL が 60～<90 mL/min）又は中等度（CrCL が 30～<60 mL/min）の腎機能障害を有する被験者では，腎機能が正常な被験者と比較して AUC がそれぞれ約 12%及び 25%高かった（$C_{max}$ はそれぞれ約 9%及び 17%高かった）（図 2.7.2-1）。この結果は，健康被験者及び RA 患者のデータから得られている過去の知見とおおむね一致している（M13-551 試験及び R&D/18/0165）。また，AD 患者における安全性に関する曝露－反応解析を実施した結果，明確な曝露量依存的な有害事象は認められなかった（2.7.2.4 項）。

以上の結果及び安全性に関する曝露－反応解析の結果から，ウパダシチニブを軽度又は中等度の腎機能障害を有する AD 患者に投与する際，用量調節は不要と考えられる。一方，重度の腎機能障害を有する患者については，ウパダシチニブの曝露量（$AUC_{inf}$）が正常腎機能被験者と比較して 44%上昇することから，1 日 1 回 15 mg の投与が推奨される。

#### 2.7.2.3.2.7 その他の併用薬との薬物相互作用

RA の承認申請時に実施した臨床薬物相互作用試験（表 2.7.2-1）において，ウパダシチニブの $C_{max}$ 及び AUC は，強い CYP3A 阻害薬との併用によってそれぞれ約 70%及び 75%増加し，強い CYP3A 誘導薬との併用によっていずれも約 50%減少することが示されている。一方，メトトレキサート，強い CYP2D6 阻害薬，OATP1B 阻害薬，pH 調整剤，スタチン系薬剤については，これらの薬剤との併用はウパダシチニブの曝露量に影響を及ぼさないことが示されている。

また，ウパダシチニブは，メトトレキサート，エチニルエストラジオール，レボノルゲストレル，ロスバスタチン，アトルバスタチン並びに CYP1A2，CYP2B6，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP3A4 で代謝される薬物の曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示

されており，これらの薬剤においては，ウパダシチニブとの併用による用量調節は不要と考えられる。

併用薬に関する推奨投与法の更なる詳細は 2.7.2.4.4 項に示す。

### 2.7.2.4 曝露－反応解析

第 IIb 相 M16-048 試験，第 III 相 M16-045 試験，M16-047 試験及び国内第 III 相 M17-377 試験で得られたデータを用いて，曝露 - 反応解析を実施し，日本人 AD 患者におけるウパダシチニブの血漿中曝露量と有効性及び安全性との関係性について検討した（R&D/20/0643）。日本人と非日本人における曝露－反応関係の違いは，共変量解析により評価した。日本人 AD 患者における各投与レジメンでの有効性は，最終ロジスティック回帰モデルを用いて推定した。なお，本曝露－反応解析における AD 患者の曝露量の指標には，PPK 解析（R&D/20/0641）での経験ベイズ推定により得られた $C_{avg}$ の個別推定値を用いた。

#### 2.7.2.4.1 有効性に関する曝露－反応解析

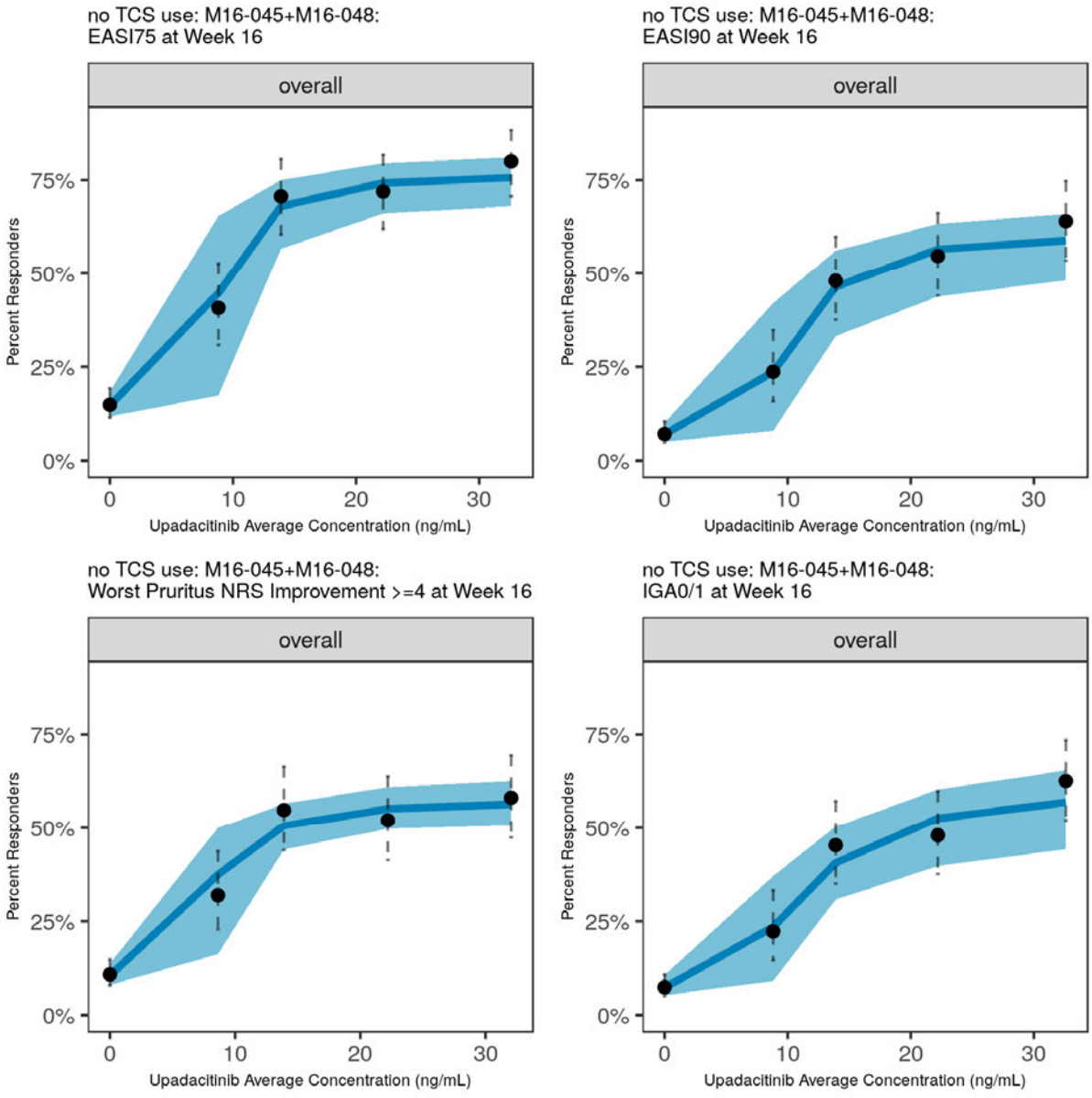
以下の有効性に関する評価項目を用いて曝露－反応解析を実施した。

- 投与 16 週時に湿疹面積重症度指数スコアの 75%以上の低下（以下「EASI 75」）及び 90%以上の低下（以下「EASI 90」）を達成した被験者の割合
- 投与 16 週時にバリデートされた治験責任（担当）医師による包括的評価－アトピー性皮膚炎が 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した（以下「IGA 0/1」）被験者の割合
- 投与 16 週時に最悪のかゆみの数値評価尺度（以下「NRS」）がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合

海外臨床試験データを用いた曝露－反応解析（R&D/20/0642［5.3.5.4-3 項］））が先行して実施されていたため，日本人 AD 患者を対象とした解析（R&D/20/0643）では，海外データを用いた解析で構築した最終ロジスティック回帰モデルを元に，解析データセットに国内第 III 相 M17-377 試験データを含めてモデルを更新した。

ロジスティック回帰モデルを用いて，ウパダシチニブ単独療法における曝露量と有効性の関係について検討したところ，投与 16 週時の EASI 75，EASI 90，IGA 0/1 及び最悪のかゆみの NRS の有効性評価項目に対し，統計学的に有意な関係性が認められた。また，各有効性評価項目における投与 16 週時の実測値とモデル予測値はよく当てはまった（図 2.7.2-4）。

図 2.7.2-4. 単独療法におけるウパダシチニブの曝露量（$C_{avg}$）に対する各有効性評価項目の実測値とモデル予測値

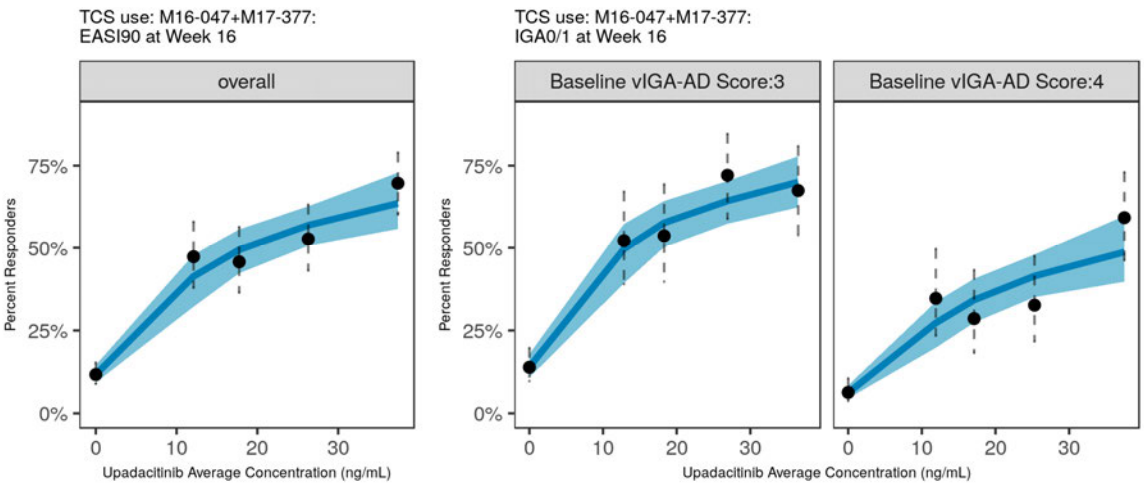



Note: The black dots denote observed responses within upadacitinib average plasma concentrations quartiles, blue solid lines denote median predicted responses within upadacitinib average plasma concentrations quartiles, and the blue shaded areas denote the 5th and 95th percentile of the predictions.

Cross reference: R&D/20/0643

同様に，副腎皮質ステロイド外用薬併用療法におけるウパダシチニブの曝露量と有効性の関係について検討したところ，投与 16 週時の EASI 90 及び IGA 0/1 に対し，統計学的に有意な関係性が認められた。また，投与 16 週時の EASI 90 及び IGA 0/1（ベースラインの vIGA-AD スコア別）の実測値とモデル予測値はよく当てはまった（図 2.7.2-5）。

図 2.7.2-5. 副腎皮質ステロイド外用薬併用療法におけるウパダシチニブの曝露量（$C_{avg}$）に対する各有効性評価項目の実測値とモデル予測値




Note: The black dots denote observed responses within upadacitinib average plasma concentrations quartiles, blue solid lines denote median predicted responses within upadacitinib average plasma concentrations quartiles, and the blue shaded areas denote the 5th and 95th percentile of the predictions.

Cross reference: R&D/20/0643

共変量解析の結果，ウパダシチニブ単独療法及び副腎皮質ステロイド外用薬併用療法のいずれにおいても，曝露量と有効性の関係に対し，日本人と非日本人で有意な差は認められなかった。これは，海外臨床試験データを用いて実施した曝露－反応解析においても，人種が有意な影響を与える因子と特定されなかった結果と矛盾しなかった（R&D/20/0642）。更に，年齢（成人と青少年）及び体重についても曝露量と有効性の関係に対し統計学的に有意な影響を与える因子と特定されなかったことから，年齢（成人と青少年）及び体重は，曝露量と有効性の関係に影響を及ぼさないことが示唆された。

ウパダシチニブ単独療法時及び副腎皮質ステロイド外用薬併用療法時において，日本人 AD 患者に 1 日 1 回ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg を投与したときの 16 週時の有効性を最終曝露－反応モデルを用いて予測した結果をそれぞれ表 2.7.2-6 及び表 2.7.2-7 に示す。単独療法において，30 mg 投与時では 15 mg 投与時と比べ，EASI 75，EASI 90，IGA 0/1 及び最悪のかゆみの NRS スコアの予測奏効率がそれぞれ 8%，11%，15%及び 6%高く，副腎皮質ステロイド外用薬併用療法においても EASI 90 及び IGA 0/1 の予測奏効率がそれぞれ 12%及び 11%高かった。この結果より，

単独療法及び副腎皮質ステロイド外用薬併用療法のいずれにおいても，15 mg 投与時と比べ 30 mg 投与時により高い臨床的なベネフィットが得られることが示唆された。

表 2.7.2-6. 単独療法において日本人 AD 患者に 1 日 1 回プラセボ又はウパダシチニブ 15 mg, 30 mg を投与したときの 16 週時の有効性のモデル予測値

| Clinical Efficacy Response Variable | Placebo | 15 mg QD | 30 mg QD |
|---|---|---|---|
| EASI 75 | 15% (11% – 21%) | 67% (56% – 74%) | 75% (65% – 81%) |
| EASI 90 | 7% (4% – 11%) | 47% (36% – 55%) | 58% (43% – 66%) |
| IGA 0/1 | 7% (4% – 12%) | 41% (32% – 49%) | 56% (45% – 64%) |
| Improvement in Worst Pruritus NRS ≥ 4 | 10% (7% – 15%) | 50% (43% – 57%) | 56% (48% – 63%) |

Note: Results presented as median percentage of subjects achieving response (and the 5th and 95th percentile) from 300 replicates with 300 subjects/dose group in each replicate

QD = once daily; EASI = Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator's Global Assessment; NRS = Numerical Rating Scale

Cross reference: R&D/20/0643

表 2.7.2-7. 副腎皮質ステロイド外用薬併用療法において日本人 AD 患者に 1 日 1 回プラセボ又はウパダシチニブ 15 mg，30 mg を投与したときの 16 週時の有効性のモデル予測値

| Clinical Efficacy Response Variable | Placebo | 15 mg QD | 30 mg QD |
|---|---|---|---|
| EASI 90 | 12% (8% – 16%) | 46% (38% – 52%) | 58% (50% – 65%) |
| IGA 0/1 | 10% (7% – 14%) | 42% (35% – 50%) | 53% (45% – 61%) |

Note: Results presented as median percentage of subjects achieving response (and the 5th and 95th percentile) from 300 replicates with 300 subjects/dose group in each replicate.

QD = once daily; EASI = Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator's Global Assessment; TCS = topical corticosteroids

Cross reference: R&D/20/0643

### 2.7.2.4.2 安全性に関する曝露－反応解析

以下の有害事象及び臨床検査値異常について，ウパダシチニブの曝露量との関係を検討した。

- グレード 2 以上の貧血
- ヘモグロビン値が 8 g/dL 未満
- ヘモグロビン値がベースラインから 2 g/dL 超減少
- グレード 3 以上のリンパ球減少症
- グレード 4 のリンパ球減少症
- グレード 3 以上の好中球減少症

- ざ瘡
- すべての感染症
- 帯状疱疹
- 肺炎

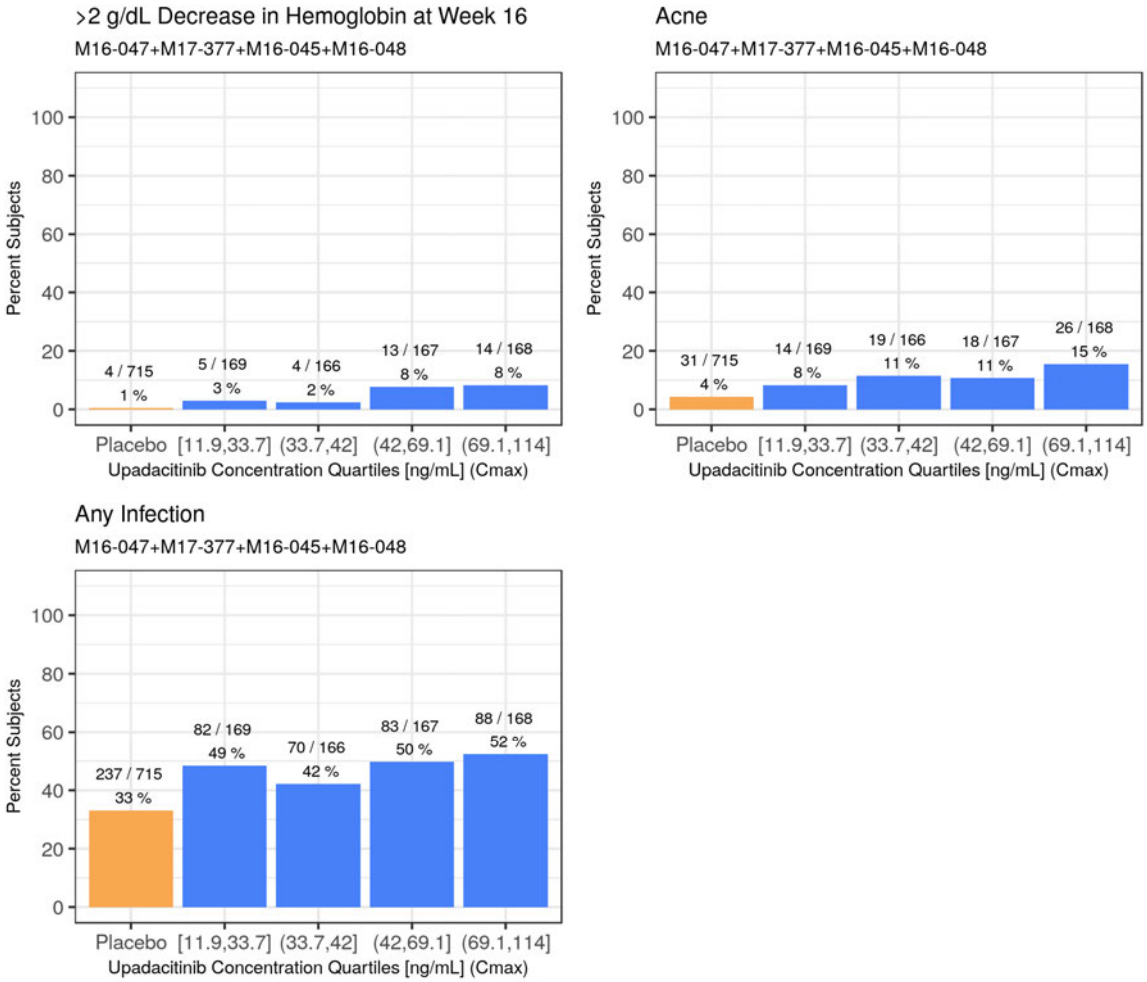
これらの安全性評価項目のうち，曝露－反応関係を適切に評価するのに十分な発現件数が認められたものは，ざ瘡，ヘモグロビン値がベースラインから 2 g/dL 超減少及びすべての感染症の 3 項目であった。その他の安全性評価項目については発現割合が少なく，意味のある曝露－反応解析を実施できなかった。上述した 3 項目の安全性の結果をウパダシチニブの曝露量（$C_{max}$）の四分位別に集計した結果を図 2.7.2-6 に示す。

ざ瘡の発現割合は，ウパダシチニブの曝露量の上昇により増加する傾向が見られたため，ロジスティック回帰分析を実施した。その結果，プラセボ投与群とウパダシチニブ投与群のざ瘡の発現確率に統計的に有意な差が認められたものの，統計的に有意な曝露量依存性は認められなかった。

ヘモグロビン値のベースラインからの 2 g/dL 超の減少が認められた割合は，ウパダシチニブの曝露量の上昇によりわずかに増加する傾向が見られた。この傾向は，RA 患者の曝露－反応解析においても同様に認められていた（RA 申請時 CTD2.7.2.3.8.4.2 項）。増加傾向がわずかであること（いずれの四分位別曝露量群を通して約 5%）及び RA 患者において安全性に関する曝露－反応解析を詳細に評価していることから，本解析ではロジスティック回帰分析は実施しなかった。

すべての感染症の発現割合は，ウパダシチニブの曝露量と関係性がある傾向は見られなかった。そのため，ロジスティック回帰分析は実施しなかった。

図 2.7.2-6. ウパダシチニブ曝露量（$C_{max}$）の四分位別に集計した投与 16 週時の安全性の結果




Cross reference: R&D/20/0643

### 2.7.2.4.3 曝露－反応解析の結論及び申請用量の妥当性

曝露－反応解析から，成人及び青少年の日本人 AD 患者の治療に対し，単独療法又は副腎皮質ステロイド外用薬併用療法のいずれにおいても，1 日 1 回ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg 投与により臨床的に意義のあるベネフィットが得られることが示された。これは，海外臨床試験のデータを用いて実施した曝露－反応解析と同様の結果であった（R&D/20/0642）。また，15 mg 投与時と比べて 30 mg 投与時では，16 週時までの有害事象の発現割合が臨床的に意味のある程度に増加することなく，皮膚症状やかゆみの有効性評価項目に対してより高い臨床的ベネフィ

ットが得られることが示された。これは，単独療法又は副腎皮質ステロイド外用薬併用療法に関わらず同様であった。

本曝露－反応解析の結果は，成人（18 歳以上）の AD 患者にウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg を 1 日 1 回投与するという本申請用量を支持するものであった。また，青少年患者（12 歳以上かつ 18 歳未満）については，ウパダシチニブの薬物動態，並びに有効性及び安全性に関する曝露－反応関係は，成人と青少年で類似していたものの，現時点では 15 mg のみの適応とし，十分な安全性データが集積された時点で 30 mg の適切性について判断を行いたいと考える（2.7.3.4 項）。

#### 2.7.2.4.4 特殊集団及び併用投与における用法・用量の妥当性

ウパダシチニブの薬物動態は，AD 患者と RA 患者で類似していた（2.7.2.3.2.1 項）。また，AD 患者から得られたデータを用いて安全性に関する曝露－反応解析を実施した結果，これまでに RA 患者で認められていなかった新たな曝露量依存的な有害事象及び臨床検査値異常は特定されなかった。そのため，既承認の RA 患者の治療における推奨と同様に，軽度又は中等度の腎機能障害，軽度又は中等度の肝機能障害，体重，性別，人種に基づく用量調節は，AD の治療においても不要と考えられる。重度の肝機能障害を有する患者については，臨床試験において除外されているため，投与しないこととする。強い CYP3A 誘導薬（リファンピシン等）との併用については，ウパダシチニブの曝露量が減少することが報告されており（M13-540 試験），治療効果を減弱させる可能性があるため，強い CYP3A 誘導薬の併用は推奨しない。RA における特殊集団及び併用投与における用法・用量の妥当性についての詳細は，RA 承認申請時の CTD2.7.2.3.8.4.5 に記載している。

AD 患者の治療における 1 日 1 回 30 mg の用法・用量に関するその他の推奨について，以下に記載する。

**青少年（12 歳以上かつ 18 歳未満）患者**

ウパダシチニブの薬物動態，並びに有効性及び安全性に関する曝露－反応関係は，成人（18 歳以上）と青少年（12 歳以上かつ 18 歳未満）で類似していたものの，青少年患者についての用法・用量は，現時点では 1 日 1 回 15 mg のみの適応とし，十分な安全性データが集積された時点で 30 mg の適切性について判断を行いたいと考える。

**腎機能障害**

重度の腎機能障害を有する被験者にウパダシチニブを投与したときの曝露量（AUC）は，正常腎機能被験者と比較して 44%高かったことが報告されている（M13-551 試験）。そのため，重度の腎機能障害を有する患者には，1 日 1 回 15 mg の用量が推奨される。

### 強い CYP3A 阻害薬の併用投与

強い CYP3A 阻害薬であるケトコナゾールと併用したとき，ウパダシチニブの曝露量（AUC）が 75%上昇したことが報告されている（M13-401 試験）。そのため，強い CYP3A 阻害薬を継続的に投与中の患者には，1 日 1 回 15 mg の用量が推奨される。

2.7.3 臨床的有効性

目次

2.7.3 臨床的有効性 ..... 1
2.7.3.1 背景及び概観 ..... 10
2.7.3.1.1 有効性の評価に用いた臨床試験 ..... 10
2.7.3.1.2 有効性の評価項目 ..... 12
2.7.3.1.2.1 主要評価項目 ..... 12
2.7.3.1.2.2 副次評価項目 ..... 12
2.7.3.1.3 解析対象集団 ..... 21
2.7.3.1.3.1 個々の試験の解析対象集団 ..... 21
2.7.3.1.3.2 日本人部分集団 ..... 22
2.7.3.1.4 統計解析 ..... 22
2.7.3.1.4.1 M16-045 試験 ..... 22
2.7.3.1.4.2 M16-047 試験 ..... 24
2.7.3.1.4.3 M17-377 試験 ..... 24
2.7.3.1.4.4 M16-048 試験 ..... 25
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 ..... 27
2.7.3.2.1 M16-045 試験 ..... 36
2.7.3.2.2 M16-047 試験 ..... 52
2.7.3.2.3 M17-377 試験 ..... 64
2.7.3.2.4 M16-048 試験 ..... 71
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 77
2.7.3.3.1 試験対象集団 ..... 77
2.7.3.3.1.1 M16-045 試験 ..... 77
2.7.3.3.1.2 M16-047 試験 ..... 107
2.7.3.3.1.3 M17-377 試験 ..... 145
2.7.3.3.1.4 M16-048 試験 ..... 157
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 ..... 176
2.7.3.3.2.1 試験対象集団 ..... 176
2.7.3.3.2.1.1 人口統計学的特性 ..... 176
2.7.3.3.2.1.2 ベースラインのその他の基準値の特性 ..... 177
2.7.3.3.2.1.3 被験者の内訳 ..... 178
2.7.3.3.2.2 有効性の結果 ..... 179
2.7.3.3.2.2.1 EASI ..... 179

2.7.3.3.2.2.2 IGA ..... 195
2.7.3.3.2.2.3 かゆみの NRS ..... 200
2.7.3.3.2.2.4 POEM ..... 202
2.7.3.3.2.2.5 DLQI ..... 202
2.7.3.3.2.2.6 SCORAD ..... 204
2.7.3.3.2.2.7 HADS ..... 205
2.7.3.3.2.2.8 ADerm-IS 及び ADerm-SS ..... 206
2.7.3.3.2.2.9 アトピー性皮膚炎罹患 BSA ..... 209
2.7.3.3.2.2.10 HECSI ..... 209
2.7.3.3.2.2.11 DIS ..... 210
2.7.3.3.2.2.12 WPAI:AD ..... 210
2.7.3.3.2.2.13 EQ-5D-5L ..... 210
2.7.3.3.2.2.14 SF-36 ..... 211
2.7.3.3.2.2.15 PGIS, PGIC, PGIT ..... 211
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 ..... 213
2.7.3.3.3.1 日本人集団及び全体集団の結果の一貫性 ..... 213
2.7.3.3.3.1.1 M16-045 試験 ..... 213
2.7.3.3.3.1.1.1 試験対象集団 ..... 213
2.7.3.3.3.1.1.2 主要評価項目 ..... 214
2.7.3.3.3.1.1.3 副次評価項目 ..... 216
2.7.3.3.3.1.2 M16-047 試験 ..... 220
2.7.3.3.3.1.2.1 試験対象集団 ..... 220
2.7.3.3.3.1.2.2 主要評価項目 ..... 221
2.7.3.3.3.1.2.3 副次評価項目 ..... 223
2.7.3.3.3.2 部分集団別の有効性解析 ..... 225
2.7.3.3.3.2.1 M16-045 試験 ..... 225
2.7.3.3.3.2.2 M16-047 試験 ..... 226
2.7.3.3.3.2.3 M16-048 試験 ..... 228
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 ..... 228
2.7.3.4.1 用法・用量（案） ..... 228
2.7.3.4.2 用法・用量設定の根拠 ..... 228
2.7.3.4.2.1 第 III 相比較試験のための用法・用量の設定根拠 ..... 228
2.7.3.4.2.2 第 III 相比較試験の結果 ..... 229
2.7.3.4.2.2.1 M16-045 試験成績 ..... 229
2.7.3.4.2.2.2 M16-047 試験成績 ..... 231

2.7.3.4.2.2.3 M17-377 試験成績 ..... 232
2.7.3.4.2.3 有効性の曝露-反応関係 ..... 233
2.7.3.4.2.4 まとめ ..... 233
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 ..... 234
2.7.3.5.1 EASI ..... 234
2.7.3.5.2 IGA ..... 236
2.7.3.5.3 かゆみの NRS ..... 238
2.7.3.5.4 POEM ..... 240
2.7.3.5.5 DLQI ..... 241
2.7.3.5.6 SCORAD ..... 243
2.7.3.5.7 HADS ..... 244
2.7.3.5.8 ADerm-IS 及び ADerm-SS ..... 244
2.7.3.5.9 アトピー性皮膚炎罹患 BSA ..... 248
2.7.3.5.10 HECSI ..... 248
2.7.3.5.11 DIS ..... 249
2.7.3.5.12 WPAI:AD ..... 249
2.7.3.5.13 EQ-5D-5L ..... 249
2.7.3.5.14 SF-36 ..... 250
2.7.3.5.15 PGIS，PGIC，PGIT ..... 250
2.7.3.5.16 臨床反応の喪失 ..... 252
2.7.3.6 付録 ..... 253

表一覧

表 2.7.3-1. 有効性評価に用いた臨床試験の一覧 ..... 10
表 2.7.3-2. 各試験の主要評価項目 ..... 12
表 2.7.3-3. 各臨床試験の副次評価項目（その他の評価項目及び探索的評価項目を含む） ..... 14
表 2.7.3-4. 各試験の解析対象集団 ..... 21
表 2.7.3-5. 臨床的有効性試験の要約（評価資料） ..... 28
表 2.7.3-6. 米国当局 / FDA の規制に対する主要評価項目及び重要な副次評価項目（ITT_M 集団）：M16-045 試験 ..... 42
表 2.7.3-7. 欧州当局 / EMA の規制に対する主要評価項目及び重要な副次評価項目（ITT_M 集団）：M16-045 試験 ..... 46
表 2.7.3-8. 投与 16 週時の主要評価項目及び重要な副次評価項目（青少年，ITT_M 集団）：M16-045 試験 ..... 52
表 2.7.3-9. 推奨されるステロイド外用薬の強度レベル*：M16-047 試験 ..... 53

表 2.7.3-10. 推奨されるレスキューステロイド外用薬の強度レベル*：M16-047 試験 ..... 54
表 2.7.3-11. 米国当局 / FDA の規制に対する主要評価項目及び重要な副次評価項目（ITT_M 集団）：M16-047 試験 ..... 58
表 2.7.3-12. 欧州当局 / EMA の規制に対する主要評価項目及び重要な副次評価項目（ITT_M 集団）：M16-047 試験 ..... 61
表 2.7.3-13. 投与 16 週時の主要評価項目及び重要な副次評価項目（青少年，ITT_M 集団）：M16-047 試験 ..... 64
表 2.7.3-14. 推奨されるステロイド外用薬の強度レベル*：M17-377 試験 ..... 65
表 2.7.3-15. 推奨されるレスキューステロイド外用薬の強度レベル*：M17-377 試験 ..... 66
表 2.7.3-16. 投与 16 週時のその他の探索的評価項目（ITT 集団）：M17-377 試験 ..... 70
表 2.7.3-17. 投与 16 週時のその他の探索的評価項目（青少年，ITT 集団）：M17-377 試験 ..... 71
表 2.7.3-18. 主要評価項目：投与 16 週時の EASI スコア（LOCF，第 1 ピリオドの ITT 集団）：M16-048 試験 ..... 73
表 2.7.3-19. 第 1 ピリオドの重要な副次評価項目（第 1 ピリオドの ITT 集団）：M16-048 試験 ..... 76
表 2.7.3-20. 人口統計学的特性の要約（ITT_M 集団）：M16-045 試験 ..... 78
表 2.7.3-21. 人口統計学的特性の要約（青少年，ITT_M 集団）：M16-045 試験 ..... 81
表 2.7.3-22. ベースラインのその他の基準値の特性の要約（ITT_M 集団）：M16-045 試験 ..... 84
表 2.7.3-23. ベースラインのその他の基準値の特性の要約（青少年，ITT_M 集団）：M16-045 試験 ..... 95
表 2.7.3-24. 人口統計学的特性の要約（ITT_M 集団）：M16-047 試験 ..... 108
表 2.7.3-25. 人口統計学的特性の要約（青少年，ITT_M 集団）：M16-047 試験 ..... 112
表 2.7.3-26. ベースラインのその他の基準値の特性の要約（ITT_M 集団）：M16-047 試験 ..... 116
表 2.7.3-27. ベースラインのその他の基準値の特性の要約（青少年，ITT_M 集団）：M16-047 試験 ..... 130
表 2.7.3-28. 人口統計学的特性の要約（ITT 集団）：M17-377 試験 ..... 145
表 2.7.3-29. 人口統計学的特性の要約（青少年，ITT 集団）：M17-377 試験 ..... 147
表 2.7.3-30. ベースラインのその他の基準値の特性の要約（ITT 集団）：M17-377 試験 ..... 151
表 2.7.3-31. ベースラインのその他の基準値の特性の要約（青少年，ITT 集団）：M17-377 試験 ..... 152

表 2.7.3-32. 人口統計学的特性の要約（第 1 ピリオドの ITT 集団）：M16-048 試験 ..... 158
表 2.7.3-33. 人口統計学的特性の要約（第 2 ピリオドの ITT 集団）：M16-048 試験 ..... 161
表 2.7.3-34. ベースラインのその他の基準値の特性の要約（第 1 ピリオドの ITT 集団）：M16-048 試験 ..... 164
表 2.7.3-35. ベースラインのその他の基準値の特性の要約（第 2 ピリオドの ITT 集団）：M16-048 試験 ..... 170
表 2.7.3-36. 人口統計学的特性（ITT_M 集団［M16-045 試験，M16-047 試験］，ITT 集団［M17-377］，第 1 ピリオドの ITT 集団［M16-048 試験］）：第 IIb 相比較試験及び第 III 相比較試験 ..... 177
表 2.7.3-37. ベースラインのその他の基準値の特性（ITT_M 集団［M16-045 試験，M16-047 試験］，ITT 集団［M17-377］，第 1 ピリオドの ITT 集団［M16-048 試験］）：第 IIb 相比較試験及び第 III 相比較試験 ..... 178
表 2.7.3-38. 主要評価時点の EASI 75 を達成した被験者の割合（ITT_M 集団［M16-045 試験，M16-047 試験］，ITT 集団［M17-377］，第 1 ピリオドの ITT 集団［M16-048 試験］）：第 IIb 相比較試験及び第 III 相比較試験 ..... 183
表 2.7.3-39. 主要評価時点の EASI 50 を達成した被験者の割合（ITT_M 集団［M16-045 試験，M16-047 試験］，ITT 集団［M17-377］，第 1 ピリオドの ITT 集団［M16-048 試験］）：第 IIb 相比較試験及び第 III 相比較試験 ..... 184
表 2.7.3-40. 主要評価時点の EASI 90 を達成した被験者の割合（ITT_M 集団［M16-045 試験，M16-047 試験］，ITT 集団［M17-377］，第 1 ピリオドの ITT 集団［M16-048 試験］）：第 IIb 相比較試験及び第 III 相比較試験 ..... 185
表 2.7.3-41. 主要評価時点の EASI 100 を達成した被験者の割合（ITT_M 集団［M16-045 試験，M16-047 試験］，ITT 集団［M17-377］，第 1 ピリオドの ITT 集団［M16-048 試験］）：第 IIb 相比較試験及び第 III 相比較試験 ..... 186
表 2.7.3-42. 主要評価時点の EASI のベースラインからの変化率（%）（ITT_M 集団［M16-045 試験，M16-047 試験］，ITT 集団［M17-377］，第 1 ピリオドの ITT 集団［M16-048 試験］）：第 IIb 相比較試験及び第 III 相比較試験 ..... 187
表 2.7.3-43. 主要評価時点の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合（ITT_M 集団［M16-045 試験，M16-047 試験］，ITT 集団［M17-377］，第 1 ピリオドの ITT 集団［M16-048 試験］）：第 IIb 相比較試験及び第 III 相比較試験 ..... 196

表 2.7.3-44. 投与 16 週時に EASI 75 を達成した被験者の割合，並びに投与 16 週時の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合の全体の試験対象集団及び日本人部分集団の比較（NRI-C，ITT_M 集団，日本人部分集団）：M16-045 試験 ..... 215
表 2.7.3-45. 日本人部分集団での最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合（NRI-C，ITT_M 集団，日本人部分集団）：M16-045 試験 ..... 218
表 2.7.3-46. 投与 16 週時に EASI 75 を達成した被験者の割合，並びに投与 16 週時の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合の全体の試験対象集団及び日本人部分集団の比較（NRI-C，ITT_M 集団，日本人部分集団）：M16-047 試験 ..... 222
表 2.7.3-47. 日本人部分集団での最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合（NRI-C，ITT_M 集団，日本人部分集団）：M16-047 試験 ..... 224

図一覧

図 2.7.3-1. 試験デザインの概略：M16-045 試験 ..... 37
図 2.7.3-2. 試験デザインの概略：M16-047 試験 ..... 55
図 2.7.3-3. 試験デザインの概略：M17-377 試験 ..... 67
図 2.7.3-4. 試験デザインの概略：M16-048 試験 ..... 72
図 2.7.3-5. 二重盲検投与期の来院時別の EASI 75 を達成した被験者の割合（NRI-C，ITT_M 集団）：M16-045 試験 ..... 189
図 2.7.3-6. 二重盲検投与期の来院時別の EASI 90 を達成した被験者の割合（NRI-C，ITT_M 集団）：M16-045 試験 ..... 190
図 2.7.3-7. 二重盲検投与期の来院時別の EASI 100 を達成した被験者の割合（NRI-C，ITT_M 集団）：M16-045 試験 ..... 191
図 2.7.3-8. 二重盲検投与期の来院時別の EASI 75 を達成した被験者の割合（NRI-C，ITT_M 集団）：M16-047 試験 ..... 192
図 2.7.3-9. 二重盲検投与期の来院時別の EASI 90 を達成した被験者の割合（NRI-C，ITT_M 集団）：M16-047 試験 ..... 193
図 2.7.3-10. 二重盲検投与期の来院時別の EASI 100 を達成した被験者の割合（NRI-C，ITT_M 集団）：M16-047 試験 ..... 194
図 2.7.3-11. 二重盲検投与期の来院時別の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合（NRI-C，ITT_M 集団）：M16-045 試験 ..... 198

図 2.7.3-12. 二重盲検投与期の来院時別の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合（NRI-C，ITT_M 集団）：M16-047 試験 ..... 199

## 略語及び定義一覧

| 略語又は用語 | 省略していない表現又は説明（英語） | 省略していない表現又は説明（日本語） |
|---|---|---|
| ADerm-IS | Atopic Dermatitis Impact Scale | アトピー性皮膚炎の影響の評価尺度 |
| ADerm-SS | Atopic Dermatitis Symptom Scale | アトピー性皮膚炎症状の尺度 |
| ANCOVA | analysis of covariance | 共分散分析 |
| BMI | body mass index | 体容量指数 |
| BSA | body surface area | 体表面積 |
| CDLQI | Children's Dermatology Life Quality Index | 小児皮膚疾患の QOL 評価尺度 |
| CMH | Cochran-Mantel-Haenszel | -- |
| COVID-19 | coronavirus disease 2019 | 新型コロナウイルス感染症 |
| DIS | Dermatologic Intimacy Scale | 親密な人間関係への皮膚疾患影響度評価尺度 |
| DLQI | Dermatology Life Quality Index | 皮膚科関連 QOL 評価指標 |
| EASI | Eczema Area and Severity Index | 湿疹面積重症度指数 |
| EASI 50/75/90 | 50%/75%/90% reduction in Eczema Area and Severity Index | 湿疹面積重症度指数スコアのベースラインからの 50%/75%/90%以上の低下 |
| EASI 100 | 100% reduction in Eczema Area and Severity Index | 湿疹面積重症度指数スコアのベースラインからの 100%の低下 |
| EMA | European Medicines Agency | 欧州医薬品庁 |
| EQ-5D-5L | EuroQol 5 Dimensions 5 Levels | 健康評価 QOL スコア |
| FDA | Food and Drug Administration | 米国食品医薬品局 |
| HADS | Hospital Anxiety and Depression Scale | 一般外来患者用不安抑うつテスト |
| HADS-A | Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety | 一般外来患者用不安抑うつテスト-不安 |
| HADS-D | Hospital Anxiety and Depression Scale-depression | 一般外来患者用不安抑うつテスト-抑うつ |
| HECSI | hand eczema severity index | 手湿疹重症度指数 |
| hsCRP | high-sensitivity C Reactive Protein | 高感度 C-反応性蛋白 |
| IGA | Investigator's Global Assessment | 治験責任（担当）医師による包括的評価 |
| ITT | intent-to-treat | -- |
| ITT_M | intent-to-treat population for the main study | 主試験の ITT 集団 |
| LOCF | last observation carried forward | 最終観測値による欠測値補完法 |
| MCID | minimal clinically important difference | 臨床的に意義のある最小変化量 |
| MCMC | Markov Chain Monte Carlo | マルコフ連鎖モンテカルロ法 |
| MCP-Mod | multiple comparison-modeling approach | -- |
| MI | multiple imputation | 多重補完 |
| MMRM | mixed effect model repeat measurement | 混合効果・反復測定モデル |
| NRI | non-responder imputation | ノンレスポンダーインピュテーション |

| 略語又は用語 | 省略していない表現又は説明（英語） | 省略していない表現又は説明（日本語） |
|---|---|---|
| NRI-C | non-responder imputation while incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 | -- |
| NRI-NC | non-responder imputation with no special data handling for missing due to COVID-19 | -- |
| NRS | numerical rating scale | 数値評価尺度 |
| OC | observed cases | -- |
| PGIC | Patient Global Impression of Change | 全般的印象評価尺度－変化 |
| PGIS | Patient Global Impression of Severity | 全般的印象評価尺度－重症度 |
| PGIT | Patient Global Impression of Treatment | 全般的印象評価尺度－治療 |
| POEM | Patient Oriented Eczema Measure | 患者評価による湿疹重症度 |
| PP_M | Per-Protocol Population for the main study | 主試験の治験実施計画書に適合した集団 |
| SCORAD | Scoring Atopic Dermatitis | アトピー性皮膚炎の重症度分類 |
| SCORAD 50/75/90 | 50%/75%/90% reduction in Scoring Atopic Dermatitis | アトピー性皮膚炎の重症度分類スコアのベースラインからの 50%/75%/90%以上の低下 |
| SF-36 | Short Form Health Survey | Short Form 36 項目健康調査票 |
| TSS-7 | 7-item total symptom score | 7 項目合計症状スコア |
| TSS-11 | 11-item total symptom score | 11 項目合計症状スコア |
| VAS | visual analogue scale | 視覚アナログ尺度 |
| vIGA-AD | validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis | バリデートされた治験責任（担当）医師による包括的評価－アトピー性皮膚炎 |
| WPAI:AD | Work Productivity and Activity Impairment Index: Atopic Dermatitis | 仕事の生産性及び活動障害に関する質問票：アトピー性皮膚炎 |

## 2.7.3.1 背景及び概観

### 2.7.3.1.1 有効性の評価に用いた臨床試験

アトピー性皮膚炎患者を対象とした ABT-494（以下「ウパダシチニブ」）の有効性の評価には，第 III 相の 3 試験及び第 IIb 相の 1 試験を用いた。有効性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.3-1 に示す。

国際共同第 III 相比較試験の M16-045 試験（全体集団：5.3.5.1-1 項［16 週時報告書］，5.3.5.1-1-2 項［52 週時報告書］，日本人集団：5.3.5.1-2 項［16 週時］，5.3.5.1-2-2 項［52 週時］）及び M16-047 試験（全体集団：5.3.5.1-3 項［16 週時報告書］，5.3.5.1-3-2 項［52 週時報告書］，日本人集団：5.3.5.1-4 項［16 週時］，5.3.5.1-4-2 項［52 週時］），国内第 III 相比較試験の M17-377 試験（5.3.5.1-5 項［24 週時報告書］，5.3.5.1-5-2 項［52 週時報告書］），並びに国際共同第 IIb 相比較試験の M16-048 試験（5.3.5.1-6 項）の 4 試験を有効性の評価資料とした。M16-048 試験を除いた 3 試験は実施中である。

表 2.7.3-1. 有効性評価に用いた臨床試験の一覧

| 評価／<br>参考資料 | 試験番号<br>資料番号 | 国内／<br>海外試験 | 対象患者 | 試験の相 | 比較／<br>非盲検試験 | 試験の進行状況<br>報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 第 III 相比較試験 | | | | | | |
| 評価資料 | M16-045<br>5.3.5.1-1<br>（全体集団：16 週時報告書）<br>5.3.5.1-1-2<br>（全体集団：52 週時報告書）<br>5.3.5.1-2<br>（日本人集団：16 週時）<br>5.3.5.1-2-2<br>（日本人集団：52 週時） | 日本を含む国際共同試験 | 青少年及び成人の中等症から重症のアトピー性皮膚炎 | 第 III 相 | 比較試験 | 継続中<br>中間報告書<br>（16 週時報告書，<br>データカットオフ日：<br>20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 [a]，<br>52 週時報告書，<br>データカットオフ日：<br>20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日） |
| 評価資料 | M16-047<br>5.3.5.1-3<br>（全体集団：16 週時報告書）<br>5.3.5.1-3-2<br>（全体集団：52 週時報告書）<br>5.3.5.1-4<br>（日本人集団：16 | 日本を含む国際共同試験 | 青少年及び成人の中等症から重症のアトピー性皮膚炎 | 第 III 相 | 比較試験 | 継続中<br>中間報告書<br>（16 週時報告書，<br>データカットオフ日：<br>20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 [a]，<br>[redacted] 週時報告書，<br>データカットオフ日：<br>20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日） |

| 評価／<br>参考資料 | 試験番号<br>資料番号 | 国内／<br>海外試験 | 対象患者 | 試験の相 | 比較／<br>非盲検試験 | 試験の進行状況<br>報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 週時）<br>5.3.5.1-4-2<br>（日本人集団：52週時） | | | | | |
| 評価資料 | M17-377<br>5.3.5.1-5<br>（24 週時報告書）<br>5.3.5.1-5-2<br>（52 週時報告書） | 国内試験 | 日本人の青少年及び成人の中等症から重症のアトピー性皮膚炎 | 第 III 相 | 比較試験 | 継続中<br>中間報告書<br>（24 週時報告書，<br>データカットオフ日：<br>20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，<br>52 週時報告書，<br>データカットオフ日：<br>20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日） |
| 第 IIb 相比較試験 | | | | | | |
| 評価資料 | M16-048<br>5.3.5.1-6 | 日本を含む国際共同試験 | 成人の中等症から重症のアトピー性皮膚炎 | 第 IIb 相 | 比較試験 | 完了<br>完全な報告書 |

a. M16-045 試験及び M16-047 試験では，データカットオフ日後に得られた投与 16 週時（ただし，治験薬投与開始後 140 日以内に限る）のデータも解析対象とした（M16-045 試験の 3 名及び M16-047 試験の 5 名が該当）。

### 2.7.3.1.2 有効性の評価項目

#### 2.7.3.1.2.1 主要評価項目

各試験の主要評価項目を表 2.7.3-2 に示す。

表 2.7.3-2. 各試験の主要評価項目

| 試験番号 | 主要評価項目 |
|---|---|
| 第 III 相比較試験 | |
| M16-045 | 投与 16 週時にベースラインから EASI 75 を達成した被験者の割合<br>投与 16 週時の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合 |
| M16-047 | 投与 16 週時にベースラインから EASI 75 を達成した被験者の割合<br>投与 16 週時の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合 |
| M17-377 | － |
| 第 IIb 相比較試験 | |
| M16-048 | 投与 16 週時の EASI スコアのベースライン（投与 1 日目）からの変化率（%） |

EASI＝湿疹面積重症度指数，EASI 75＝EASI スコアの 75%以上の低下，vIGA-AD＝バリデートされた治験責任（担当）医師による包括的評価－アトピー性皮膚炎

各評価項目は以下のとおり定義した。評価シート見本を付録 A（湿疹面積重症度指数［以下「EASI」］スコア判定）及び付録 B（バリデートされた治験責任［担当］医師による包括的評価－アトピー性皮膚炎［以下「vIGA-AD」］）に示す。付録は 2.7.3.6 項に示す。

- EASI スコアのベースラインからの 75%以上の低下（以下「EASI 75」）を達成した被験者の割合：EASI は，アトピー性皮膚炎の重症度及び範囲を評価するバリデートされた尺度である（スコア範囲：0～72）。アトピー性皮膚炎の 4 つの疾患特性（発赤［紅斑，炎症］，肥厚化［硬結，丘疹，腫脹－急性湿疹］，引っ掻き［擦過傷］及び苔癬化［皮膚の割れ，結節性痒疹－慢性湿疹］）のそれぞれの重症度（0［なし］～3［重症］）及び患部の面積（0～6［90%～100%］）をスコア化し，身体領域（頭頸部，体幹部［生殖器周辺を含む］，上肢及び下肢［臀部を含む］）を考慮して最終スコアを算出する。
- vIGA-AD：vIGA-AD はアトピー性皮膚炎の重症度を 0（皮膚症状なし）から 4（重症）までの 5 段階で全般的に評価する。

#### 2.7.3.1.2.2 副次評価項目

各試験の副次評価項目（その他の評価項目及び探索的評価項目を含む）を表 2.7.3-3 に示す。

評価シート見本を付録 C（かゆみの数値評価尺度［以下「NRS」］），付録 D（アトピー性皮膚炎症状の尺度［以下「ADerm-SS」］の質問票），付録 E（アトピー性皮膚炎の影響の評価尺

度［以下「ADerm-IS」］の質問票），付録 F（皮膚科関連 QOL 評価指標［以下「DLQI」］），付録 G（小児皮膚疾患の QOL 評価尺度［以下「CDLQI」］），付録 H（患者評価による湿疹重症度［以下「POEM」］），付録 I（一般外来患者用不安抑うつテスト［以下「HADS」］），付録 J（仕事の生産性及び活動障害に関する質問票：アトピー性皮膚炎 v2.0［以下「WPAI:AD」］），付録 K（健康評価 QOL スコア［以下「EQ-5D-5L」］の質問票），付録 L（全般的印象評価尺度－重症度［以下「PGIS」］の質問票），付録 M（全般的印象評価尺度–変化［以下「PGIC」］の質問票），付録 N（全般的印象評価尺度–治療［以下「PGIT」］の質問票），付録 O（Short Form 36 項目健康調査票［以下「SF-36」］）及び付録 P（アトピー性皮膚炎の重症度分類［以下「SCORAD」］）に示す。ADerm-SS 及び ADerm-IS の質問票はアッヴィ社が作成した。本質問票の信頼性，測定特性及び臨床的に意義のある最小変化量（以下「MCID」）の基準値の根拠の詳細は COA Evidence Dossier（5.3.5.4-1 項）に示す。

表 2.7.3-3. 各臨床試験の副次評価項目（その他の評価項目及び探索的評価項目を含む）

| 試験番号 | 副次評価項目等 | |
|---|---|---|
| M16-045 | 欧州当局 / EMA の規制に対応する重要な副次評価項目 | ・最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合<br>・投与 16 週時に EASI 90 を達成した被験者の割合<br>・投与 16 週時の最悪のかゆみの NRS のベースラインからの変化率<br>・投与 16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率<br>・投与 2 週時に EASI 75 を達成した被験者の割合<br>・最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，投与 1 週時に最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合<br>・ベースライン時の POEM スコアが 4 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に POEM スコアがベースラインから 4 以上改善した被験者の割合<br>・ベースライン時の DLQI スコアが 4 以上であり，かつスクリーニング時に 16 歳以上であった被験者のうち，投与 16 週時に DLQI スコアがベースラインから 4 以上改善した被験者の割合<br>・最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，投与 2 日目に最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合（ウパダシチニブ 30 mg vs. プラセボ）<br>・最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，投与 3 日目に最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合（ウパダシチニブ 15 mg vs. プラセボ）<br>・二重盲検投与期に EASI スコアの臨床的に意義のある悪化を特徴とする再燃（定義：ベースライン時の EASI スコアが 65.4 以下であった被験者における EASI スコアのベースラインからの 6.6 以上の上昇）が認められた被験者の割合<br>・投与 16 週時の SCORAD スコアのベースラインからの変化率<br>・ベースライン時の HADS-A が 8 以上又は HADS-D が 8 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に HADS-A 8 未満及び HADS-D 8 未満を達成した被験者の割合<br>・ベースライン時の ADerm-IS の睡眠ドメインスコアが 12 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に ADerm-IS の睡眠ドメインスコアがベースラインから 12（MCID）以上改善した被験者の割合<br>・ベースライン時の ADerm-SS の皮膚の痛みスコアが 4 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に ADerm-SS の皮膚の痛みスコアがベースラインから 4（MCID）以上改善した被験者の割合<br>・ベースライン時の ADerm-SS TSS-7 が 28 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に ADerm-SS TSS-7 がベースラインから 28（MCID）以上改善した被験者の割合。ADerm-SS TSS-7 の定義は，ADerm-SS の項目 1～7 の回答の代数和とする。<br>・ベースライン時の ADerm-IS の精神状態ドメインスコアが 11 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に ADerm-IS の精神状態ドメインスコアがベースラインから 11（MCID）以上改善した被験者の割合<br>・ベースライン時の ADerm-IS の日常活動ドメインスコアが 14 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に ADerm-IS の日常活動ドメインスコアがベースラインから 14（MCID）以上改善した被験者の割合<br>・投与 16 週時に EASI 100 を達成した被験者の割合 |

| 試験番号 | 副次評価項目等 | |
|---|---|---|
| | | ・ベースライン時の DLQI スコアが 1 を超えており，かつスクリーニング時に 16 歳以上であった被験者のうち，投与 16 週時に DLQI スコア 0 又は 1 を達成した被験者の割合 |
| | 米国当局 / FDA の規制に対応する重要な副次評価項目 | ・最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，投与 16 週時における最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合<br>・投与 16 週時に EASI 90 を達成した被験者の割合<br>・最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，投与 4 週時に最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合<br>・投与 2 週時に EASI 75 を達成した被験者の割合<br>・最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，投与 1 週時に最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合<br>・最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，投与 2 日目に最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合（ウパダシチニブ 30 mg vs. プラセボ）<br>・最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，投与 3 日目に最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合（ウパダシチニブ 15 mg vs. プラセボ）<br>・二重盲検投与期に EASI スコアの臨床的に意義のある悪化を特徴とする再燃（定義：ベースライン時の EASI スコアが 65.4 以下であった被験者における EASI スコアのベースラインからの 6.6 以上の上昇）が認められた被験者の割合<br>・ベースライン時の ADerm-IS の睡眠ドメインスコアが 12 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に ADerm-IS の睡眠ドメインスコアがベースラインから 12（MCID）以上改善した被験者の割合<br>・ベースライン時の ADerm-SS の皮膚の痛みスコアが 4 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に ADerm-SS の皮膚の痛みスコアがベースラインから 4（MCID）以上改善した被験者の割合<br>・ベースライン時の ADerm-SS TSS-7 が 28 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に ADerm-SS TSS-7 がベースラインから 28（MCID）以上改善した被験者の割合<br>・ベースライン時の ADerm-IS の精神状態ドメインスコアが 11 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に ADerm-IS の精神状態ドメインスコアがベースラインから 11（MCID）以上改善した被験者の割合<br>・ベースライン時の ADerm-IS の日常活動ドメインスコアが 14 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に ADerm-IS の日常活動ドメインスコアがベースラインから 14（MCID）以上改善（低下）した被験者の割合<br>・投与 16 週時に EASI 100 を達成した被験者の割合 |
| | その他の評価項目 | ・EASI スコアのベースラインからの変化量<br>・最悪のかゆみの NRS のベースラインからの変化量<br>・投与 1 週時に EASI 50 を達成した被験者の割合<br>・ベースライン時の最悪のかゆみの NRS が 1 を超えていた被験者のうち，最悪のかゆみの NRS 0 又は 1 を達成した被験者の割合<br>・SCORAD 50/75/90 を達成した被験者の割合<br>・投与 16 週時以降に EASI スコアの臨床的に意義のある悪化を特徴とする再燃（定義：ベースライン時の EASI スコアが 65.4 以下であった被験者における臨床 |

| 試験番号 | 副次評価項目等 | |
|---|---|---|
| | | 的に意義のある悪化，すなわち EASI スコアのベースラインからの 6.6 以上の増加）が認められた被験者の割合（来院別）<br>・投与 16 週時のレスポンダーのうち，投与 16～52 週時にかけて治療効果の喪失が認められた被験者の割合（来院別及び全体）。治療効果の喪失の定義：EASI 改善率が投与 16 週時のベースラインからの改善率と比較し 50%以上低下，かつ vIGA-AD スコアが 2 以上。本評価項目におけるレスポンダーの定義：投与 16 週時に vIGA-AD スコアが 0 又は 1 かつベースラインから 2 グレード以上減少した上で，投与 16 週時に EASI 75 を達成した被験者。<br>・AD 罹患 BSA のベースラインからの変化量<br>・HADS-A のベースラインからの変化量及び変化率<br>・HADS-D のベースラインからの変化量及び変化率<br>・HADS 合計スコアのベースラインからの変化量及び変化率<br>・HECSI スコアのベースラインからの変化率<br>・ADerm-SS TSS-11 がベースラインで 44 以上であった被験者のうち，ADerm-SS TSS-11 がベースラインから 44（MCID）以上改善した被験者の割合。ADerm-SS TSS-11 の定義は，ADerm-SS の項目 1～11 の回答の代数和とする。<br>・ADerm-SS TSS-7，ADerm-SS TSS-11 及び皮膚の痛みスコアのベースラインからの変化量及び変化率<br>・ベースライン時の ADerm-SS の皮膚の痛みスコアが 0 を超えていた被験者のうち，ADerm-SS の皮膚の痛みスコア 0 を達成した被験者の割合<br>・ADerm-IS の睡眠ドメインスコア，精神状態ドメインスコア及び日常活動ドメインスコアのベースラインからの変化量及び変化率<br>・POEM スコアのベースラインからの変化量及び変化率<br>・ベースライン時の POEM 睡眠項目スコアが 0 を超えていた被験者のうち，POEM 睡眠項目スコア 0 を達成した被験者の割合<br>・スクリーニング時に 16 歳以上の被験者における，DLQI スコアのベースラインからの変化量及び変化率<br>・ベースライン時の CDLQI スコアが 1 を超えており，かつスクリーニング時に 16 歳未満であった被験者のうち，CDLQI スコア 0 又は 1 を達成した被験者の割合<br>・スクリーニング時に 16 歳未満の被験者における，CDLQI スコアのベースラインからの変化量及び変化率<br>・WPAI:AD ドメインスコア（常習的欠勤［アブセンティズム］，疾病就業［プレゼンティズム］，活動への影響，仕事への総合的な影響）のベースラインからの変化量及び変化率<br>・EQ-5D-5L スコアのベースラインからの変化量及び変化率<br>・SF-36 サマリースコア（身体的側面サマリー，精神的側面サマリー）及びスケールスコア（活力，身体機能，体の痛み，全体的健康感，日常役割機能［身体］，日常役割機能［社会］，心の健康）のベースラインからの変化量及び変化率<br>・PGIS スコアのベースラインからの変化量及び変化率<br>・ベースライン時に PGIS で症状が「ほとんどなし」又は「なし」以外であった被験者のうち，「ほとんどなし」又は「なし」に改善した被験者の割合<br>・PGIC で「非常に大きく改善した」又は「大きく改善した」であった被験者の割合 |

| 試験番号 | 副次評価項目等 | |
|---|---|---|
| | | ・ベースライン時に PGIT で「極めて満足」又は「非常に満足」以外であった被験者のうち，「極めて満足」又は「非常に満足」であった被験者の割合<br>・EASI 50 を達成した被験者の割合<br>・vIGA-AD スコアが 0 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合 |
| M16-047 | 欧州当局 / EMA の規制に対応する重要な副次評価項目 | ・最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合<br>・投与 16 週時に EASI 90 を達成した被験者の割合<br>・投与 16 週時の最悪のかゆみの NRS のベースラインからの変化率<br>・投与 16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率<br>・最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，投与 4 週時に最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合<br>・投与 4 週時に EASI 75 を達成した被験者の割合<br>・投与 2 週時に EASI 75 を達成した被験者の割合<br>・投与 4 週時に EASI 90 を達成した被験者の割合<br>・（30 mg 群）投与 16 週時に EASI 100 を達成した被験者の割合<br>・最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，投与 1 週時に最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合 |
| | 米国当局 / FDA の規制に対応する重要な副次評価項目 | ・最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合<br>・投与 16 週時に EASI 90 を達成した被験者の割合<br>・最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，投与 4 週時に最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合<br>・投与 4 週時に EASI 75 を達成した被験者の割合<br>・投与 2 週時に EASI 75 を達成した被験者の割合<br>・投与 4 週時に EASI 90 を達成した被験者の割合<br>・（30 mg 群）投与 16 週時に EASI 100 を達成した被験者の割合<br>・最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，投与 1 週時に最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合 |
| | その他の評価項目 | ・EASI スコアのベースラインからの変化量<br>・投与 2 週時に EASI 50 を達成した被験者の割合<br>・ベースライン時の POEM スコアが 4 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に POEM スコアがベースラインから 4 以上改善した被験者の割合<br>・スクリーニング時に 16 歳以上かつベースライン時の DLQI スコアが 4 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に DLQI スコアがベースラインから 4 以上改善した被験者の割合<br>・投与 16 週時の SCORAD スコアのベースラインからの変化率<br>・EASI 50 を達成した被験者の割合<br>・EASI 75 を達成した被験者が，投与 16 週時までに TCS の投与を中断した日数<br>・EASI 75 を達成した被験者が，投与 16 週時までに Medium 以上の強度の TCS の投与を中断した日数<br>・EASI 75 を達成した被験者が，投与 16 週時までに初めてすべての TCS の投与を中断するまでの期間（すべての TCS の投与中断は被験者が TCS 治療を 8 日以 |

| 試験番号 | 副次評価項目等 | |
|---|---|---|
| | | 上連続して中断したときと定義する）<br>・ベースライン時の最悪のかゆみの NRS が 1 を超えていた被験者のうち，最悪のかゆみの NRS 0 又は 1 を達成した被験者の割合<br>・最悪のかゆみの NRS のベースラインからの変化量<br>・SCORAD スコアのベースラインからの変化率<br>・SCORAD 50/75/90 を達成した被験者の割合<br>・AD 罹患 BSA のベースラインからの変化量<br>・二重盲検投与期に EASI スコアの臨床的に意義のある悪化を特徴とする再燃（定義：ベースライン時の EASI スコアが 65.4 以下であった被験者における臨床的に意義のある悪化，すなわち EASI スコアのベースラインからの 6.6 以上の増加）が認められた被験者の割合<br>・投与 16 週時以降に EASI スコアの臨床的に意義のある悪化を特徴とする再燃（定義：ベースライン時の EASI スコアが 65.4 以下であった被験者における臨床的に意義のある悪化，すなわち EASI スコアのベースラインからの 6.6 以上の増加）が認められた被験者の割合（来院別）<br>・投与 16 週時のレスポンダーのうち， 投与 16～52 週時にかけて治療効果の喪失が認められた被験者の割合（来院別及び全体）。治療効果の喪失の定義：EASI 改善率が投与 16 週時のベースラインからの改善率と比較し 50%以上低下，かつ vIGA-AD スコアが 2 以上。本評価項目におけるレスポンダーの定義：投与 16 週時で vIGA-AD スコアが 0 又は 1 かつベースラインから 2 グレード以上減少した上で，投与 16 週時で EASI 75 を達成した被験者。<br>・HADS スコア（合計スコア，HADS-A スコア，HADS-D スコア）のベースラインからの変化量及び変化率<br>・ベースライン時の HADS-A スコアが 8 以上又は HADS-D スコアが 8 以上であった被験者のうち，HADS-A スコア 8 未満及び HADS-D スコア 8 未満を達成した被験者の割合<br>・ベースライン時の ADerm-SS TSS-7 が 28 以上であった被験者のうち，ADerm-SS TSS-7 がベースラインから 28（MCID）以上改善した被験者の割合。ADerm-SS TSS-7 の定義は，ADerm-SS の項目 1～7 の回答の代数和とする。<br>・ADerm-SS TSS-11 がベースラインで 44 以上であった被験者のうち，ADerm-SS TSS-11 がベースラインから 44（MCID）以上改善した被験者の割合。ADerm-SS TSS-11 の定義は，ADerm-SS の項目 1～11 の回答の 代数和とする。<br>・ベースライン時の ADerm-SS の皮膚の痛みスコアが 4 以上であった被験者のうち，ADerm-SS の皮膚の痛みスコアがベースラインから 4（MCID）以上改善した被験者の割合<br>・ベースライン時の ADerm-SS の皮膚の痛みスコアが 0 を超えていた被験者のうち，ADerm-SS の皮膚の痛みスコア 0 を達成した被験者の割合<br>・ADerm-SS TSS-7，ADerm-SS TSS-11 及び皮膚の痛みスコアのベースラインからの変化量及び変化率<br>・ベースライン時の ADerm-IS 睡眠ドメインスコアが 12 以上であった被験者のうち，ADerm-IS 睡眠ドメインスコアがベースラインから 12（MCID）以上改善した被験者の割合<br>・ベースライン時の ADerm-IS の精神状態ドメインスコアが 11 以上であった被験者のうち，ADerm-IS の精神状態ドメインスコアがベースラインから 11（MCID）以上改善した被験者の割合 |

| 試験番号 | 副次評価項目等 | |
|---|---|---|
| | | ・ベースライン時の ADerm-IS の日常活動ドメインスコアが 14 以上であった被験者のうち，ADerm-IS の日常活動ドメインスコアがベースラインから 14（MCID）以上改善した被験者の割合<br>・ADerm-IS の睡眠ドメインスコア，精神状態ドメインスコア及び日常活動ドメインスコアのベースラインからの変化量及び変化率<br>・ベースライン時の POEM スコアが 4 以上であった被験者のうち，POEM スコアがベースラインから 4 以上改善した被験者の割合<br>・ベースライン時の POEM 睡眠項目スコアが 0 を超えていた被験者のうち，POEM 睡眠項目スコア 0 を達成した被験者の割合<br>・POEM スコアのベースラインからの変化量及び変化率<br>・ベースライン時の DLQI スコアが 4 以上であり，かつスクリーニング時に 16 歳以上であった被験者のうち，DLQI スコアが 4 以上改善した被験者の割合<br>・ベースライン時の DLQI スコアが 1 を超えており，かつスクリーニング時に 16 歳以上であった被験者のうち，DLQI スコア 0 又は 1 を達成した被験者の割合<br>・スクリーニング時に 16 歳以上の被験者における DLQI スコアのベースラインからの変化量及び変化率<br>・ベースライン時の CDLQI スコアが 1 を超えており，かつスクリーニング時に 16 歳未満であった被験者のうち，CDLQI スコア 0 又は 1 を達成した被験者の割合<br>・スクリーニング時に 16 歳未満の被験者における CDLQI スコアのベースラインからの変化量及び変化率<br>・WPAI:AD ドメインスコア（常習的欠勤［アブセンティズム］，疾病就業［プレゼンティズム］，活動への影響，仕事への総合的な影響）のベースラインからの変化量及び変化率<br>・EQ-5D-5 L スコアのベースラインからの変化量及び変化率<br>・成人での DIS スコアのベースラインからの変化量及び変化率<br>・PGIS スコアのベースラインからの変化量及び変化率<br>・ベースライン時の PGIS で症状が「ほとんどなし」又は「なし」以外であった被験者のうち，「ほとんどなし」又は「なし」であった被験者の割合<br>・PGIC で「非常に大きく改善した」又は「大きく改善した」であった被験者の割合<br>・ベースライン時の PGIT で「極めて満足」又は「非常に満足」以外であった被験者のうち，「極めて満足」又は「非常に満足」であった被験者の割合<br>・vIGA-AD スコアが 0 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合<br>注：全身療法のレスキューの開始からの日数は，TCS の投与を中断した日数とみなさない。 |
| M17-377 | その他の探索的評価項目 | ・vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合<br>・EASI 50/75/90 を達成した被験者の割合<br>・EASI スコアのベースラインからの変化量及び変化率<br>・最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合<br>・最悪のかゆみの NRS のベースラインからの変化量及び変化率 |

| 試験番号 | 副次評価項目等 | |
|---|---|---|
| M16-048 | 副次的評価項目 | ・投与 16 週時に EASI 75 を達成した被験者の割合<br>・投与 16 週時に IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合<br>・かゆみの NRS のベースラインから投与 2，8 及び 16 週時までの変化率<br>・EASI スコアのベースラインから投与 8 週時までの変化率<br>・SCORAD スコアのベースライン から投与 8 及び 16 週時までの変化率<br>・投与 8 及び 16 週時に EASI 50/75/90 を達成した被験者の割合<br>・投与 8 及び 16 週時に SCORAD 50/75/90 を達成した被験者の割合<br>・投与 8 及び 16 週時に DLQI スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合<br>・ベースラインから投与 8 及び 16 週時までの DLQI スコアの変化量<br>・すべての第 2 ピリオドの来院の投与 16 週時（再割付）からの EASI スコアの変化量と変化率<br>・投与 16 週時に EASI 75 レスポンダーとして再ランダム化された被験者のベースラインからの EASI50 反応の喪失時間<br>・投与 16 週時に EASI 75 ノンレスポンダーとして再ランダム化された被験者のすべての第 2 ピリオドの来院での EASI75 の概要 |
| | 探索的評価項目 | ・第 1 ピリオドで EASI 50/75/90 及び IGA 0 又は 1 を達成するまでの期間<br>・すべての来院時点で EASI 50/75/90/100 を達成した被験者の割合<br>・すべての来院時点で SCORAD 50/75/90 を達成した被験者の割合<br>・ベースラインから投与 16 週時までの POEM スコアの変化量<br>・医学的アウトカム研究睡眠スケールのベースラインから投与 16 週時までの変化量<br>・喘息症状に関する質問票のベースラインから投与 16 週時までの変化量<br>・日中の鼻症状質問票のベースラインから投与 16 週時までの変化量<br>・アクチグラフィにより測定した，一晩あたりの総睡眠時間（分），睡眠効率（%），途中覚醒時間，1 時間あたりの引っ掻き行動数，休息（睡眠）中の平均行動数のベースラインからの変化量<br>また，投与 88 週時までのすべての規定来院時点で主要評価項目と副次的評価項目の評価を行った。 |

ADerm-IS = アトピー性皮膚炎の影響の評価尺度，ADerm-SS = アトピー性皮膚炎症状の尺度，BSA = 体表面積，CDLQI = 小児皮膚疾患の QOL 評価尺度，DLQI = 皮膚科関連 QOL 評価指標，DIS = 親密な人間関係への皮膚疾患影響度評価尺度，EASI 50/75/90 = 湿疹面積重症度指数スコアのベースラインからの 50%/75%/90%以上の低下，EMA = 欧州医薬品庁，EQ-5D-5L = 健康評価 QOL スコア，FDA = 米国食品医薬局，HADS-A = 一般外来患者用不安抑うつテスト-不安，HADS-D = 一般外来患者用不安抑うつテスト-抑うつ，MCID = 臨床的に意義のある最小変化量，NRS = 数値評価尺度，PGIC = 全般的印象評価尺度－変化，PGIS = 全般的印象評価尺度－重症度，PGIT = 全般的印象評価尺度－治療，POEM = 患者評価による湿疹重症度，SCORAD 50/75/90 = アトピー性皮膚炎の重症度分類スコアのベースラインからの 50%/75%/90%以上の低下，SF-36 = Short Form 36 項目健康調査票，TCS = 副腎皮質ステロイド外用薬，TSS-7 = 7 項目合計症状スコア，TSS-11 = 11 項目合計症状スコア，vIGA-AD = バリデートされた治験責任（担当）医師による包括的評価－アトピー性皮膚炎，WPAI: AD = 仕事の生産性及び活動障害に関する質問票：アトピー性皮膚炎

#### 2.7.3.1.3 解析対象集団

本項では，2.7.3.2 項以降でデータを提示する解析対象集団について要約する。

##### 2.7.3.1.3.1 個々の試験の解析対象集団

M16-045 試験，M16-047 試験，M17-377 試験及び M16-048 試験の有効性の解析は，表 2.7.3-4 に定義した解析対象集団のうち，intent-to-treat（以下「ITT」）集団及び治験実施計画書に適合した集団（以下「PPS」）集団を用いて行った。M16-045 試験及び M16-047 試験では，日本人集団についても部分集団として別途解析した。

表 2.7.3-4. 各試験の解析対象集団

| 試験番号 | 解析対象集団 | 定義 |
|---|---|---|
| 第 III 相比較試験 | | |
| M16-045 | intent-to-treat（ITT） | ITT は試験全体のすべてのランダム化被験者から構成される。<br>ITT_M は主試験のすべてのランダム化被験者から構成される。<br>二重盲検投与期においてプラセボにランダム化され，盲検継続投与期に参加しない被験者は，盲検継続投与期の解析から除外する。 |
| | 治験実施計画書に適合した集団（per protocol set, PPS） | PP_M は，治験実施計画書からの重大な逸脱があった被験者を除外するために設定する。PPS から除外するべき被験者は，データベース固定及び盲検解除の前に最終化する。 |
| | 全ウパダシチニブ投与集団 | ALL_UPA は，ウパダシチニブ投与を本試験全体で 1 回以上受けたすべての被験者から構成される。<br>ALL_UPA_M は，ウパダシチニブ投与を主試験で 1 回以上受けたすべての被験者から構成される。 |
| M16-047 | M16-045 試験と同一 | M16-045 試験と同一 |
| M17-377 | ITT | ランダム化されたすべての被験者 |
| | 全ウパダシチニブ投与集団 | ランダム化され，ウパダシチニブ投与を 1 回以上受けたすべての被験者 |
| 第 IIb 相比較試験 | | |
| M16-048 | ITT | ランダム化されたすべての被験者。第 1 ピリオドでは，投与 1 日にランダム化されたすべての被験者とする。第 2 ピリオドでは，第 2 ピリオドの登録時に再度ランダム化されたすべての被験者とする。 |
| | PPS | 治験実施計画書からの重大な逸脱があった被験者を除外する必要があるときに設定する。除外するべき被験者は，データベース固定及び盲検解除に先立って確定する。 |

#### 2.7.3.1.3.2 日本人部分集団

M16-045 試験及び M16-047 試験は，日本を含む国際共同第 III 相比較試験であり，日本人のデータのみを抽出した日本人部分集団を解析対象として部分集団解析を行った（M16-045 試験［16 週時］5.3.5.1-2 項及び 5.3.5.1-2-2 項［52 週時］，並びに M16-047 試験［16 週時］5.3.5.1-4 項及び 5.3.5.1-4-2 項［52 週時］）。また，日本人部分集団は，症例報告書に入力された治験実施医療機関が所在する国に基づいて設定した。

#### 2.7.3.1.4 統計解析

本項では，本臨床的有効性の概要でデータを提示する解析結果について，重要な解析方法（欠測データの取扱い，並びに検定方法及び有意水準）を要約する。解析方法の詳細は各試験の統計解析計画書に提示した。

#### 2.7.3.1.4.1 M16-045 試験

**欠測データの取扱い**

二重盲検投与期のレスキュー時点以降の欠測値及び来院では，カテゴリー変数はノンレスポンダーインピュテーション（以下「NRI」）法，連続変数は混合効果・反復測定モデル（以下「MMRM」）を用いた。なお，新型コロナウイルス感染症（以下「COVID-19」）による来院中止・延期を考慮し，主要評価項目では NRI-C 法を用いた。一方，感度分析として，COVID-19 を考慮しない NRI-NC 法を用いた解析も実施した。

投与中の被験者における長期（二重盲検投与期と盲検継続投与期を通じた）有効性の評価は，Observed Cases（以下「OC」）法により各来院ごとに要約した。欠測値の補完は行わず，治験薬中止前のすべての評価を使用した。ただし，特定の評価項目（例：EASI 75 を達成した被験者の割合，vIGA-AD スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合，最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合）の長期有効性解析では，多重補完（以下「MI」）法又は MMRM 法を用いた解析も実施した。

- NRI-C：NRI-C 解析では，事前に規定した来院日に欠測値（評価未実施，又は治験の早期中止による欠測値）がある被験者をノンレスポンダーに分類した。ただし，以下の場合，例外とした。1）規定した来院日の前後いずれもレスポンダーと判定されていた場合，その来院日ではレスポンダーに分類した。2）COVID-19 又は COVID-19 世界的流行に関連した物流制限による欠測値は MI 法を用いて補完した。また，レスキュー治療開始時点以降のすべての評価では NRI-C 法を用いず，被験者をノンレスポンダーとみなし，MI 法による補完を行わないこととした。
- NRI-NC：NRI-NC 解析では，COVID-19 又は COVID-19 世界的流行に関連した物流制限による欠測値はノンレスポンダーとみなした。それ以外は，NRI-C 法と同様の方法とした。二重盲検投与期にアトピー性皮膚炎が再燃した被験者の割合は，event-driven の評価であるため，NRI-C 法及び NRI-NC 法のいずれも適用しなかった。COVID-19 世界的流行はすべての被験者で投与 28 日を経過した後に始まったため，

投与 28 日後までの 1 日ごとの評価に基づくかゆみの評価項目には，NRI-C 法を適用しなかった。ベースラインが欠測したことにより，ベースラインからの変化率（%）及び変化量を算出できない被験者は，NRI-C 法及び NRI-NC 法のいずれでも，治験薬投与後のすべての来院時点でノンレスポンダーとみなした。

- MI：MI 解析は，主要評価項目の感度分析に用いた。マルコフ連鎖モンテカルロ（MCMC）法を用い，単調な欠測パターンにデータを拡大した後に，PROC MI を用いて回帰分析法により 30 のデータセットを作成した。代入モデルに含む変数として，投与群，主要な層別因子（vIGA-AD カテゴリー，該当する場合は年齢カテゴリー［青少年 / 成人］，及び地理的地域），性別，ベースライン値，及び解析期間の終了時点までの各来院日の測定値を用いた。MCMC 及び PROC MI のランダムなシード値は，M16-045 試験総括報告書［16 週時］16.1__9.1 の統計解析計画書 9.0 項に示した。治験薬投与後の代入値は，実測値と同じ精度で四捨五入し，レスポンダーの状況を確定した。MI 法により補完値を代入したデータセットに基づいて，被験者をレスポンダー又はノンレスポンダーに分類した。主要な層別因子（vIGA-AD カテゴリー，及び該当する場合は年齢カテゴリー［青少年 / 成人］）で調整した Cochran-Mantel-Haenszel（以下「CMH」）モデルを用い，評価項目の補完値を代入した 30 のデータセットの解析を実施した。また，SAS PROC MIANALYZE を用い，各ウパダシチニブ（以下「UPA」）群とプラセボ（以下「PBO」）群との間の最終的なリスク差を推定した。二重盲検投与期のレスキュー治療開始以降，MI 法を実施するまでは，測定値は欠測していると判断した。MI 法による補完値に関わらず，レスキュー治療を受けた被験者をノンレスポンダーとみなした。
- MMRM：MMRM 解析では，すべての来院日で観察された測定値（レスキュー治療後の測定値は除く）を含む混合モデルを用いた。混合モデルには，カテゴリー変数の固定効果として，投与群，来院日，投与群と来院日の交互作用，及びランダム化の主要な層別因子（vIGA-AD カテゴリー，及び該当する場合は年齢カテゴリー［青少年 / 成人］）を，連続変数の固定共変量として，ベースライン値を含めた。無構造の分散共分散行列を用いて解析した。モデルが収束しない場合，適切な共分散行列（1 次自己回帰構造，又は複合対称構造）を用いた。パラメータは，制限付き最尤法を用いて推定した。
- OC：OC 解析では，長期有効性の評価に用い，欠測したデータの補完は行わないこととした。したがって，予定来院日での評価結果がない被験者は，その来院日での OC 解析から除外することとした。OC 解析は，すべての変数に対して実施することとした。治験薬の投与を中止した翌日以降の値は，OC 解析に含めないこととした。

**検定方法及び有意水準**

主試験の有効性解析は，主試験の ITT（以下「ITT_M」）集団を対象とした。主試験の治験実施計画書に適合した集団（［以下「PP_M」］集団）は，有効性の主要評価項目の解析に使用した。被験者はランダム化された投与群に従って解析した。

二重盲検投与期では，カテゴリー変数は，vIGA-AD カテゴリー及び年齢カテゴリー（主試験の青少年と成人）で調整した CMH 検定を用いた。連続変数は，MMRM を用いた。

CMH 検定を用いて，有意水準を両側 0.05 で各 UPA 群と PBO 群との間で主要評価項目を比較した。NRI-C 法を主要な解析方法とし，NRI-NC 法，MI 法及び tipping point analysis を欠測値処理のための感度分析方法とした。

有効性の主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析では，事前に規定したグラフィカルアプローチによる多重検定法を用いて，全体の第 I 種の過誤率を両側 0.05 に制御した。グラフィカルアプローチの詳細は，M16-045 試験総括報告書［16 週時］16.1__9.1 の統計解析計画書 4.6 項に示した。

#### 2.7.3.1.4.2 M16-047 試験

**欠測データの取扱い**

二重盲検投与期の欠測値及び来院では，カテゴリー変数は NRI 法，連続変数は MMRM を用いた。この解析方法は，盲検継続投与期の評価項目の一部（すなわち，投与 16～52 週時の来院で評価される主要及び主な副次的変数）にも適用された。なお，COVID-19 による来院中止・延期を考慮し，主要評価項目では NRI-C 法を用いた。一方，感度分析として，COVID-19 を考慮しない NRI-NC 法を用いた解析も実施した。

投与中の被験者における長期（二重盲検投与期と盲検継続投与期を通じた）有効性の評価は，OC 法により各来院ごとに要約することとした。欠測値の補完は行わず，治験薬投与中止前のすべての評価を使用した。ただし，特定の評価項目（例：EASI 75 を達成した被験者の割合，vIGA-AD スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合，最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合）の長期有効性解析では，NRI-C 法，MI 法又は MMRM 法を用いた解析も実施した。

NRI-C 法，NRC-NC 法，MI 法，MMRM 法及び OC 法は，M16-045 試験（2.7.3.1.4.1 項）と同様の方法とした。

**検定方法及び有意水準**

M16-045 試験（2.7.3.1.4.1 項）と同様の手法を採用した。

有効性の主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析に用いたグラフィカルアプローチの詳細は，M16-047 試験総括報告書［16 週時］16.1__9.1 の統計解析計画書 4.6 項に示した。

#### 2.7.3.1.4.3 M17-377 試験

**欠測データの取扱い**

二重盲検投与期では，NRI 法で欠測値を補完した。連続変数は MMRM で解析した。盲検継続投与期では，投与中の被験者における長期有効性を OC 法により投与群ごとに要約することとし，欠測値の補完は行わないこととした。

- NRI：NRI 解析では，特定の来院日に欠測値がある被験者をノンレスポンダーに分類した。ただし，特定の来院日の前後いずれもレスポンダーと判定されていた場合，その来院日ではレスポンダーに分類し，同じ解析期間の実測値のみを用いた。NRI によるアプローチは，二重盲検投与期のカテゴリー変数の解析に対する主な解析法とした。
- MMRM：MMRM 解析では，すべての来院日で観察された測定値を含む混合モデルを用い，反復測定分析を実施した。混合モデルは，カテゴリー変数の固定効果として，投与群，来院日，投与群と来院日の交互作用，ランダム化の主要な層別因子（vIGA-AD カテゴリー，及び該当する場合は年齢カテゴリー［青少年 / 成人］）を用い，連続変数の固定共変量として，ベースライン値を用いた。無構造の分散共分散行列を用いて解析した。パラメータは，制限付き最尤法を用いて推定した。MMRM によるアプローチは，二重盲検投与期の連続変数に対する主な解析法とした。
- OC：OC 解析では，欠測したデータの補完は行わないこととした。したがって，予定来院日での評価結果がない被験者は，その来院日での OC 解析から除外することとした。治験薬の投与中止後の値は OC 解析に含めないこととした。OC 解析は，盲検継続期及び非盲検長期継続投与期のすべての評価項目で実施することとした。

**検定方法及び有意水準**

臨床的なアトピー性皮膚炎評価の要約を用いる。仮説検定は実施しなかった。二重盲検投与期では，カテゴリー変数は，vIGA-AD カテゴリー（4 未満 / 4）及び年齢カテゴリー（青少年 / 成人）で層別した CMH 検定を用いた。連続変数は，MMRM を用いた。

### 2.7.3.1.4.4 M16-048 試験

**欠測データの取扱い**

ITT を対象とした有効性の解析では，欠測データの補完は，以下の手法を用いて実施した。

- NRI：NRI 解析では，特定の来院日に欠測値がある被験者をノンレスポンダーに分類した。ただし，特定の来院日の前後いずれもレスポンダーと判定されていた場合，その来院日ではレスポンダーに分類し，同じ解析期間の実測値のみを用いた。試験を中止した被験者では，中止以降はノンレスポンダーとみなした。NRI によるアプローチは，2 値変数に対する主な解析法とした。
- 最終観測値による欠測値補完法（以下「LOCF」）：LOCF では，前回来院時に実施済みの評価結果を利用して，以後の来院時の欠測データを補完した。ベースライン以降の値のみ適用された。連続変数に対する主な解析法であり，カテゴリー変数に対する二次的な解析法とした。
- OC：OC 解析では，評価が欠測したデータの補完は行わないこととした。したがって，予定来院時に評価されなかった被験者は，その来院の OC 解析から除外した。OC 解析は，連続変数に対する二次的な解析法とした。
- MI：MI 解析では，適切なランダム変数のもとに欠測データを複数回補完し，複数回補完した見かけの完成したデータセットを作成した。解析結果は複数回補完したデ

ータセットの集合とし，単一補完法の欠点を補った。MI によるアプローチは，主要評価項目，投与 16 週時の IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合，並びに投与 16 週時に EASI 75 を達成した被験者の割合に対する感度分析法とした。

第 2 ピリオドにおいてウパダシチニブ 30 mg 又は副腎皮質ステロイドの外用剤によるレスキュー投与を受けた被験者，並びに第 1 ピリオドにおいて EASI スコアの悪化のために治験薬を中止した被験者の有効性パラメータは，レスキュー投与実施時点から補完した。カテゴリー変数には NRI を，連続変数には LOCF を用いた。

**検定方法及び有意水準**

有効性の解析は，ITT 集団を対象とした。

主要評価項目に関し，ウパダシチニブとプラセボを，Multiple comparison-modeling approach（以下「MCP-Mod」）法を用いて比較した。

適切なモデル及びモデルに含まれるベースラインの特性に関する項を用いて，有効性の主要評価項目を解析した。被験者数が少数となる可能性があるため，施設の効果はこのモデルに含めないこととした。

MCP-Mod 法を用いて，投与 16 週時の主要評価項目についてウパダシチニブの 3 つの投与群及び PBO 群における用量反応関係を評価した。本治験の解析に使用する MCP-Mod 法は，MCP と Mod の 2 つの主な段階で構成された。MCP 段階は，検討した用量範囲での効果の確認，すなわち，本治験で検討した臨床評価項目及び被験者集団での統計学的に有意な用量反応性のシグナル検出を主な目的とした。

Mod 段階では，用量反応関数の回帰曲線を，信頼帯と共にグラフに示した。

副次評価項目の解析では，2 値変数は，各投与群の頻度とパーセンテージ（%）で示した。各 UPA 群と PBO 群との群間比較は，層別因子で調整した，CMH 検定を用いて実施した。

連続変数は，各投与群の平均値，標準偏差，中央値及び範囲で示した。各 UPA 群と PBO 群との群間比較は，投与群を固定因子，ベースライン値及び層別因子を共変量として，共分散分析（以下「ANCOVA」）を用いて実施した。

事象発現までの期間の変数は，層別因子を調整した層別ログランク検定を用いて解析した。

投与 16 週時の EASI 75 を達成した被験者の割合及び投与 16 週時の IGA が「皮膚症状なし」又は「ほぼ皮膚症状なし」の被験者の割合の解析を，人口統計学的サブグループ（年齢，性別，体重，体容量指数［以下「BMI」］，人種，地理的地域）を対象として実施した。ベースラインの特性に基づく追加サブグループ解析を実施してもよいこととした。

他に規定しない限り，すべての解析の統計学的検定について有意水準は両側 5%とした。また，他に規定しない限り，P 値が 0.05 以下になった場合，その検定を有意差ありとみなした。連続

変数の記述統計量には，観測回数，平均値，中央値，標準偏差，最小値及び最大値を含めた。離散変数の場合，頻度とパーセンテージ（%）の記述統計量を計算した。

#### 2.7.3.2 個々の試験結果の要約

臨床的有効性試験の要約を表 2.7.3-5（評価資料）に示す。

表 2.7.3-5. 臨床的有効性試験の要約（評価資料）

| 試験番号/<br>施設数/<br>実施国/<br>実施期間 | 開始日/<br>登録状況/<br>終了日/<br>登録例数/<br>登録目標例数 | デザイン<br>対照の種類 | 治験薬及び<br>対照薬の用量<br>投与経路及び<br>投与方法 | 試験の目的 | 投与群ごとの<br>登録例数/<br>完了例数 | 性別：<br>男性/女性<br>年齢の中央値<br>（範囲） | 診断<br>選択基準 | 主要評価項目 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| M16-045/<br>5.3.5.1-1<br>（全体集団：16 週時報告書）<br>5.3.5.1-1-2<br>（全体集団：52 週時報告書）<br>5.3.5.1-2<br>（日本人集団：16 週時）<br>5.3.5.1-2-2<br>（日本人集団：52 週時）/<br>151/<br>アルゼンチン，オーストラリア，ボスニア・ヘルツェゴビナ，ブルガリア，カナダ，中 | 2018 年 8 月/<br>登録完了，<br>試験実施中/<br>847 / 810 | 第 III 相，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験 | グループ 1：ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回経口（二重盲検投与期）→ ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回経口（盲検継続投与期）<br><br>グループ 2：ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回経口（二重盲検投与期）→ ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回経口（盲検継続投与期）<br><br>グループ 3：プラセボ（二重盲 | 中等症から重症の青少年及び成人 AD 患者の治療でのウパダシチニブの有効性及び安全性をプラセボと比較する。 | 二重盲検投与期 [a]<br>ウパダシチニブ 15 mg 群：281 / 272<br>ウパダシチニブ 30 mg 群：285 / 271<br>プラセボ群：281 / 239<br><br>盲検継続投与期<br>ウパダシチニブ 15 mg / 15 mg 群：273 / 0<br>ウパダシチニブ 30 mg / 30 mg 群：273 / 0<br>プラセボ / ウパ | 456 / 391<br>30.0 歳<br>（12～75） | 12 歳以上 75 歳以下の男性及び女性，<br>慢性 AD の診断 [b]を受けてから 3 年以上経過，<br>スクリーニング及びベースライン来院時に EASI スコア 16 以上，vIGA-AD スコア 3 以上，AD 病変の体表面積 10%以上，<br>毎日の最悪のかゆみの NRS のベースライン時の週平均値 4 以上，<br>ベースライン来 | 投与 16 週時に EASI 75 を達成した被験者の割合<br><br>投与 16 週時の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインから 2 グレード以上改善した被験者の割合 |



28

| 試験番号/<br>施設数/<br>実施国/<br>実施期間 | 開始日/<br>登録状況/<br>終了日/<br>登録例数/<br>登録目標例数 | デザイン<br>対照の種類 | 治験薬及び<br>対照薬の用量<br>投与経路及び<br>投与方法 | 試験の目的 | 投与群ごとの<br>登録例数/<br>完了例数 | 性別：<br>男性/女性<br>年齢の中央値<br>（範囲） | 診断<br>選択基準 | 主要評価項目 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 国，コロンビア，クロアチア，デンマーク，エストニア，フィンランド，フランス，ドイツ，イタリア，日本，マレーシア，ニュージーランド，ルーマニア，ロシア連邦，スイス，トルコ，ウクライナ，イギリス，米国（プエルトリコを含む）/<br>二重盲検投与期<br>投与 16 週時まで<br>盲検継続投与期<br>投与 260 週時まで | | | 検投与期）→ ウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg 1 日 1 回経口（盲検継続投与期） | | ダシチニブ 15 mg 群：121 / 0<br>プラセボ / ウパダシチニブ 30 mg 群：123 / 0 | | 院前の少なくとも 7 日間，外用エモリエント（保湿剤）を 1 日 2 回使用している，<br>TCS 若しくは TCI で効果不十分，AD に対する全身療法歴を有する，又は外用療法が医学的に推奨できない | |



29

| 試験番号/<br>施設数/<br>実施国/<br>実施期間 | 開始日/<br>登録状況/<br>終了日/<br>登録例数/<br>登録目標例数 | デザイン<br>対照の種類 | 治験薬及び<br>対照薬の用量<br>投与経路及び<br>投与方法 | 試験の目的 | 投与群ごとの<br>登録例数/<br>完了例数 | 性別：<br>男性/女性<br>年齢の中央値<br>（範囲） | 診断<br>選択基準 | 主要評価項目 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| M16-047/<br>5.3.5.1-3<br>（全体集団：16 週時報告書）<br>5.3.5.1-3-2<br>（全体集団：52 週時報告書）<br>5.3.5.1-4<br>（日本人集団：16 週時）<br>5.3.5.1-4-2<br>（日本人集団：52 週時）/<br>171/<br>オーストラリア，オーストリア，ベルギー，カナダ，中国（香港を含む），チェコ共和国，フランス，ドイツ，ギ | 2018 年 8 月/<br>登録完了，<br>試験実施中/<br>901 / 810 | 第 III 相，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験 | TCS 併用下で，<br>グループ 1：ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回経口（二重盲検投与期）→ ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回経口（盲検継続投与期）<br><br>グループ 2：ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回経口（二重盲検投与期）→ ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回経口（盲検継続投与期）<br><br>グループ 3：プラセボ（二重盲検投与期）→ ウ | 中等症から重症の青少年及び成人 AD 患者の治療での TCS 併用下のウパダシチニブの有効性及び安全性をプラセボと比較する。 | 二重盲検投与期 a)<br>ウパダシチニブ 15 mg 群：300 / 287<br>ウパダシチニブ 30 mg 群：297 / 287<br>プラセボ群：304 / 280<br><br>盲検継続投与期<br>ウパダシチニブ 15 mg / 15 mg 群：290 / 0<br>ウパダシチニブ 30 mg / 30 mg 群：289 / 0<br>プラセボ / ウパダシチニブ 15 mg 群：144 / 0 | 547 / 354<br>30.0 歳<br>（12～75） | 12 歳以上 75 歳以下の男性及び女性，<br>慢性 AD の診断 b)を受けてから 3 年以上経過，<br>スクリーニング及びベースライン来院時に EASI スコア 16 以上，<br>vIGA-AD スコア 3 以上，AD 病変の体表面積 10%以上，<br>毎日の最悪のかゆみの NRS のベースライン時の週平均値 4 以上，<br>ベースライン来院前の少なくとも 7 日間，外用 | 投与 16 週時に EASI 75 を達成した被験者の割合。<br><br>投与 16 週時の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインから 2 グレード以上改善した被験者の割合。 |



30

| 試験番号/<br>施設数/<br>実施国/<br>実施期間 | 開始日/<br>登録状況/<br>終了日/<br>登録例数/<br>登録目標例数 | デザイン<br>対照の種類 | 治験薬及び<br>対照薬の用量<br>投与経路及び<br>投与方法 | 試験の目的 | 投与群ごとの<br>登録例数/<br>完了例数 | 性別：<br>男性/女性<br>年齢の中央値<br>（範囲） | 診断<br>選択基準 | 主要評価項目 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| リシャ，ハンガリー，アイルランド，イスラエル，イタリア，日本，オランダ，ニュージーランド，ノルウェー，スロバキア，スペイン，スウェーデン，イギリス，米国（プエルトリコを含む）/<br>二重盲検投与期<br>投与 16 週時まで<br>盲検継続投与期<br>投与 260 週時まで | | | パダシチニブ 15 mg 又は 30 mg 1 日 1 回経口（盲検継続投与期） | | プラセボ / ウパダシチニブ 30 mg 群：139 / 0 | | エモリエント（保湿剤）を 1 日 2 回使用している，<br>TCS 若しくは TCI で効果不十分，又は AD に対する全身療法歴を有する | |
| M17-377/<br>5.3.5.1-5<br>（24 週時報告書） | 2018 年 10 月/<br>登録完了，<br>試験実施中/<br>272 / 264 | 第 III 相，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験 | TCS 併用下で，<br>グループ 1：ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回経 | 日本人の中等症から重症の青少年及び成人 AD 患者の治療での | 二重盲検投与期 a)<br>ウパダシチニブ 15 mg 群：91 / 89 | 211 / 61<br>36.0 歳<br>（13～66） | 12 歳以上 75 歳以下の男性及び女性，<br>慢性 AD の診断 | － |

| 試験番号/<br>施設数/<br>実施国/<br>実施期間 | 開始日/<br>登録状況/<br>終了日/<br>登録例数/<br>登録目標例数 | デザイン<br>対照の種類 | 治験薬及び<br>対照薬の用量<br>投与経路及び<br>投与方法 | 試験の目的 | 投与群ごとの<br>登録例数/<br>完了例数 | 性別：<br>男性/女性<br>年齢の中央値<br>（範囲） | 診断<br>選択基準 | 主要評価項目 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.3.5.1-5-2<br>（52 週時報告書）<br>42/<br>日本/<br>二重盲検投与期<br>投与 16 週時まで<br>盲検継続投与期<br>投与 52 週時まで<br>非盲検長期継続投与期<br>投与 160 週時まで | | | 口（二重盲検投与期）→ ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回経口（盲検投与期及び非盲検長期継続投与期）<br><br>グループ 2：ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回経口（二重盲検投与期）→ ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回経口（盲検投与期及び非盲検長期継続投与期）<br><br>グループ 3：プラセボ（二重盲検投与期）→ ウ | TCS 併用下のウパダシチニブの安全性をプラセボと比較する。 | ウパダシチニブ 30 mg 群：91 / 88<br>プラセボ群：90 / 87<br><br>盲検継続投与期及び非盲検長期継続投与期<br>ウパダシチニブ 15 mg / 15 mg 群：89 / 0<br>ウパダシチニブ 30 mg / 30 mg 群：88 / 0<br>プラセボ / ウパダシチニブ 15 mg 群：42 / 0<br>プラセボ / ウパダシチニブ 30 mg 群：45 / 0 | | [b]を受けてから 3 年以上経過，<br>スクリーニング及びベースライン来院時に EASI スコア 16 以上，vIGA-AD スコア 3 以上，AD 病変の体表面積 10%以上，<br>毎日の最悪のかゆみの NRS のベースライン時の週平均値 4 以上，<br>ベースライン来院前の少なくとも 7 日間，外用エモリエント（保湿剤）を 1 日 2 回使用している， | |



32

| 試験番号/<br>施設数/<br>実施国/<br>実施期間 | 開始日/<br>登録状況/<br>終了日/<br>登録例数/<br>登録目標例数 | デザイン<br>対照の種類 | 治験薬及び<br>対照薬の用量<br>投与経路及び<br>投与方法 | 試験の目的 | 投与群ごとの<br>登録例数/<br>完了例数 | 性別：<br>男性/女性<br>年齢の中央値<br>（範囲） | 診断<br>選択基準 | 主要評価項目 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | パダシチニブ 15 mg 又は 30 mg 1 日 1 回経口（盲検投与期及び非盲検長期継続投与期） | | | | TCS 若しくは TCI で効果不十分，又は AD に対する全身療法歴を有する | |
| M16-048/<br>5.3.5.1-6<br>36/<br>オーストラリア，カナダ，フィンランド，ドイツ，日本，オランダ，スペイン及び米国/<br>第 1 ピリオド<br>投与 16 週時まで<br>第 2 ピリオド<br>投与 88 週時まで | 2016 年 10 月/<br>試験完了，<br>2019 年 1 月 31 日/<br>167 / 160 | 第 IIb 相，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験 | グループ 1：ウパダシチニブ 7.5 mg 1 日 1 回経口（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 7.5 mg 1 日 1 回経口又はプラセボ（第 2 ピリオド）<br><br>グループ 2：ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回経口（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 15 mg 1 | 中等症から重症の成人 AD 患者の治療でのウパダシチニブの有効性及び安全性をプラセボと比較する。 | 第 1 ピリオド[c)]<br>ウパダシチニブ 7.5 mg 群：42 / 31<br>ウパダシチニブ 15 mg 群：42 / 37<br>ウパダシチニブ 30 mg 群：42 / 38<br>プラセボ群：41 / 20<br><br>第 2 ピリオド[d)]<br>ウパダシチニブ 7.5 mg / 7.5 mg | 104 / 63<br>37.0 歳<br>（18～75） | 18 歳以上 75 歳以下の男性又は女性，<br>慢性 AD の診断[b)]を受けてから 1 年以上経過，<br>ベースライン時に EASI スコア 16 以上，BSA10% 以上，及び IGA スコア 3 以上，<br>TCS 若しくは TCI で効果不十分，又は外用療法が医学的に推 | 投与 16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率（%） |



33

| 試験番号/<br>施設数/<br>実施国/<br>実施期間 | 開始日/<br>登録状況/<br>終了日/<br>登録例数/<br>登録目標例数 | デザイン<br>対照の種類 | 治験薬及び<br>対照薬の用量<br>投与経路及び<br>投与方法 | 試験の目的 | 投与群ごとの<br>登録例数/<br>完了例数 | 性別：<br>男性/女性<br>年齢の中央値<br>（範囲） | 診断<br>選択基準 | 主要評価項目 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 日 1 回経口又はプラセボ（第 2 ピリオド）<br><br>グループ 3：ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回経口（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回経口又はプラセボ（第 2 ピリオド）<br><br>グループ 4：プラセボ（第 1 ピリオド）→ ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回経口又はプラセボ（第 2 ピリオド） | | 群：16 / 11<br>ウパダシチニブ 7.5 mg / プラセボ群：15 / 9<br><br>ウパダシチニブ 15 mg / 15 mg 群：18 / 12<br>ウパダシチニブ 15 mg / プラセボ群：19 / 14<br><br>ウパダシチニブ 30 mg / 30 mg 群：19 / 14<br>ウパダシチニブ 30 mg / プラセボ群：19 / 12<br><br>プラセボ / ウパダシチニブ | | 奨できない，<br>ベースライン前の少なくとも 7 日間，無添加，無刺激のエモリエント剤を 1 日 2 回使用している | |



34

| 試験番号/<br>施設数/<br>実施国/<br>実施期間 | 開始日/<br>登録状況/<br>終了日/<br>登録例数/<br>登録目標例数 | デザイン<br>対照の種類 | 治験薬及び<br>対照薬の用量<br>投与経路及び<br>投与方法 | 試験の目的 | 投与群ごとの<br>登録例数/<br>完了例数 | 性別：<br>男性/女性<br>年齢の中央値<br>（範囲） | 診断<br>選択基準 | 主要評価項目 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 30 mg 群：10 / 5<br>プラセボ / プラセボ群：10 / 8 | | | |

BSA = 体表面積，EASI = 湿疹面積重症度指数，EASI 75 = EASI のベースラインからの 75%以上の低下，NRS = 数値評価尺度，TCI = カルシニューリン阻害外用薬，TCS = 副腎皮質ステロイド外用薬，EMA = 欧州医薬品庁，EULAR = 欧州リウマチ学会，FDA = 米国食品医薬品局，LDA = 低疾患活動性，PMDA = 医薬品医療機器総合機構，vIGA-AD = バリデートされた治験責任（担当）医師による包括的評価–アトピー性皮膚炎

a. 投与 16 週時を完了した被験者数

b. Hanifin & Rajka の基準に基づく

c. 投与 16 週時の治験薬投与を完了した被験者数

d. 投与 88 週時の治験薬投与を完了した被験者数

#### 2.7.3.2.1 M16-045 試験

M16-045 試験は，副腎皮質ステロイド外用薬若しくはカルシニューリン阻害外用薬で効果不十分であった，アトピー性皮膚炎に対する全身療法歴を有する，又は外用療法が医学的に推奨できない中等症から重症の青少年及び成人アトピー性皮膚炎患者を対象に，ウパダシチニブの有効性及び安全性をプラセボと比較するランダム化，二重盲検，第 III 相試験であり，日本を含む国際共同試験である。試験デザインの概略を図 2.7.3-1 に示す。

二重盲検投与期では，PBO 群，UPA15 mg 群及び UPA30 mg 群（いずれも 1 日 1 回投与）にそれぞれ 1:1:1 の割合でランダムに被験者を割り付け，16 週間投与した。被験者 810 名の主試験への登録が完了した後は，青少年被験者のみを引き続き同一デザインの追加試験（青少年サブスタディ）に登録し，試験全体（主試験 + 青少年サブスタディ）で青少年被験者を 180 名登録することとした。主試験では，ベースライン疾患重症度（中等症［vIGA-AD スコア 3］，重症［vIGA-AD スコア 4］），地理的地域（米国・プエルトリコ・カナダ，日本，中国，その他），及び年齢（青少年［12～17 歳］，成人［18～75 歳］）を層別因子とした。青少年サブスタディでは，ベースライン疾患重症度（中等症［vIGA-AD スコア 3］，重症［vIGA-AD スコア 4］）及び地理的地域（米国・プエルトリコ・カナダ，その他）を層別因子とした。
投与 16 週時に盲検継続投与期へ移行し，二重盲検投与期で PBO 群に割り付けられた被験者を UPA 15 mg 群又は 30 mg 群（いずれも 1 日 1 回投与）に 1:1 の割合で再度ランダムに割り付け，投与 260 週時まで投与することとした（以下，それぞれ PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群と記載）。二重盲検投与期で UPA 15 mg 群又は 30 mg 群に割り付けられた被験者は，同じ用量で投与 260 週時まで継続投与することとした（以下，それぞれ UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群と記載）。

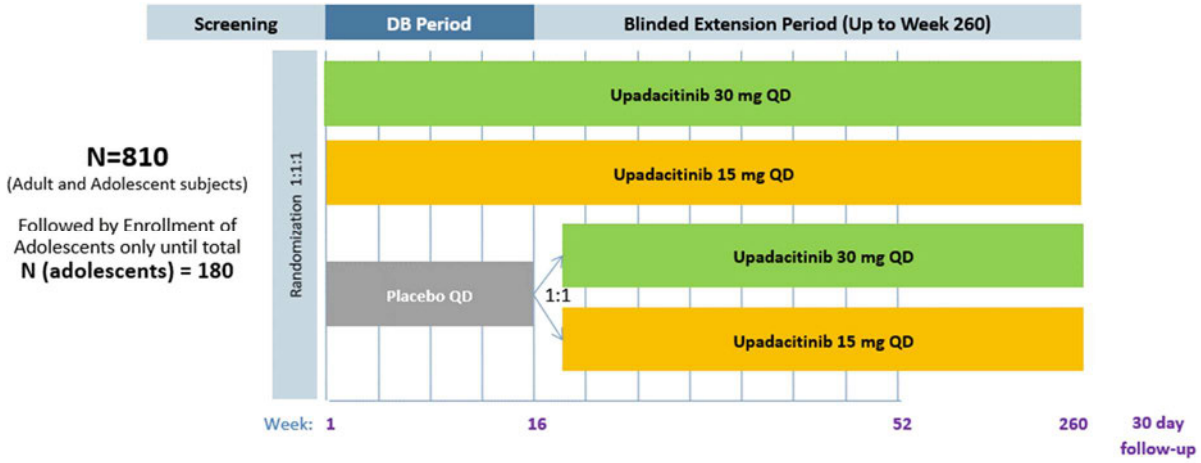
投与 4 週時以降，以下の条件を満たし，医学的に必要であると判断された場合は，アトピー性皮膚炎に対するレスキュー治療を実施することを可とした。

- 投与 4～24 週時：直近 2 回の規定来院時に EASI スコアのベースラインからの 50%以上の低下（以下「EASI 50」）を達成していない被験者
- 投与 24 週時以降：規定来院又は規定外来院時に EASI 50 を達成していない被験者

レスキュー治療の第 1 段階は外用療法にとどめ，全身療法の実施は 7 日以上の外用療法後に効果不十分な被験者に限定することとした。
投与 16 週時の来院以降，治験責任（担当）医師の判断でアトピー性皮膚炎に対する外用併用療法を行うことができ，レスキュー治療とはみなさないこととした。有効性の解析では，アトピー性皮膚炎に対する全身療法のみをレスキュー治療とした。

本承認申請では投与 16 週のデータカットオフ時の中間報告書を用いた。更新時に，投与 52 週のデータカットオフ時の中間報告書を用いた。

図 2.7.3-1. 試験デザインの概略：M16-045 試験




DB = double-blind; QD = once daily
Note：This schematic applies to both the main study and adolescent sub-study.

M16-045 試験の二重盲検投与期では，青少年 124 名を含む 847 名（UPA 15 mg 群 281 名，UPA 30 mg 群 285 名，PBO 群 281 名）がランダム化され，すべての被験者が治験薬の投与を受けた（付録 表 2.7.3.6-1）。盲検継続投与期の被験者の内訳は，M16-045 試験総括報告書（16 週時）Table 14.1　3.2.1 に示す。

M16-045 試験総括報告書（16 週時）のデータカットオフ日は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日又は最後の被験者の投与 16 週時来院日のいずれか遅い方（ただし，投与 16 週時来院日は治験薬投与開始 140 日目を超えない）とした。3 名の投与 16 週時来院日は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日以降であったが，治験薬投与開始 140 日目以内であったため，当該来院時のデータを解析に含めた。8 名の投与 16 週時来院日は，COVID-19 世界的流行により 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日かつ治験薬投与開始 140 日目以降となったため，当該来院時のデータを解析に含めなかった。

ITT_M 集団の人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性は，各 UPA 群と PBO 群で均衡していた。ITT_M 集団の男性の割合は 53.8%，年齢の範囲は 12～75 歳であった（表 2.7.3-20）。ベースライン時のアトピー性皮膚炎の罹病期間（平均値，以下同様）は 20.738 年，EASI スコアは 29.46，最悪のかゆみの NRS は 7.260 であり，vIGA-AD スコアはすべての被験者で 3（54.8%）又は 4（45.2%）であった（表 2.7.3-22）。

青少年の人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性は，アトピー性皮膚炎の罹病期間の平均値（12.670 年）を除き，ITT_M 集団全体と同様であった。



37

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

790 名（UPA 15 mg / UPA 15 mg 群 273 名，UPA 30 mg / UPA 30 mg 群 273 名，PBO / UPA 15 mg 群 121 名，PBO / UPA 30 mg 群 123 名）が盲検継続投与期に移行し，786 名（UPA 15 mg / UPA 15 mg 群 273 名，UPA 30 mg / UPA 30 mg 群 270 名，PBO / UPA 15 mg 群 120 名，PBO / UPA 30 mg 群 123 名）が盲検継続投与期に治験薬の投与を受けた（付録 表 2.7.3.6-2）。

ITT_M 集団の人口統計学的特性及びベースラインのその他の基準値の特性は，各投与群でおおむね均衡しており，投与 16 週時カットオフデータと同様の傾向が認められた（付録 表 2.7.3.6-3，表 2.7.3.6-4）。

M16-045 試験の米国当局 / 米国食品医薬品局（以下「FDA」）の規制に対する主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果を表 2.7.3-6 に，欧州当局 / 欧州医薬品庁（以下「EMA」）の規制に対する主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果を表 2.7.3-7 に示す。

**主要評価項目**

EASI

投与 16 週時に EASI 75 を達成した被験者の割合は，多重性の調整の下，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$，M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　2.1.1）。

vIGA-AD スコア

投与 16 週時の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合は，多重性の調整の下，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$，M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　3.1.1）。

投与 16 週時に EASI 75 を達成した被験者の割合，並びに投与 16 週時の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合は，いずれも UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で 10%以上高く，両 UPA 群の 95%信頼区間は重ならなかった（M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　2.1.1，Table 14.2　3.1.1）。

青少年被験者では，多重性を調整していないが，投与 16 週時の EASI 75 を達成した被験者の割合，並びに投与 16 週時の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合は，いずれも PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（いずれも UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$，表 2.7.3-8）。

青少年被験者の主要評価項目の結果は，ITT_M 集団全体の結果と一貫していた。

**重要な副次評価項目**

多重性の調整の下，すべての重要な副次評価項目で，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高い有効性が認められた。また，EASI 75 を達成した被験者の割合，及び最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合では，UPA 15 mg 群及び 30 mg 群は速やかな効果発現を示した。

EASI

投与 2 週時に EASI 75 を達成した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群及び 30 mg 群は速やかな効果発現を示した（M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　2.1.1）。

投与 16 週時に EASI スコアのベースラインからの 90%以上の低下（以下「EASI 90」）及び 100%の低下（以下「EASI 100」）を達成した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（いずれも UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった（M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　2.3.1，Table 14.2　2.4.1）。

かゆみの NRS

最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は，投与 1，4 及び 16 週時のいずれも，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（いずれも UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高く，改善効果は投与 4 週時でプラトーに達した（M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　4.1.1）。また，投与 2 日目に UPA 30 mg 群（$P < 0.001$）で，投与 3 日目に UPA 15 mg 群（$P < 0.001$）で，PBO 群と比較して統計学的に有意に高く，UPA 15 mg 群及び 30 mg 群は速やかな効果発現を示した（M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　4.2.1）。

POEM

ベースライン時の POEM スコアが 4 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に POEM スコアがベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（いずれも UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった（M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　5.1.1）。

DLQI

ベースライン時の DLQI スコアが 4 以上であり，かつスクリーニング時に 16 歳以上であった被験者のうち，投与 16 週時に DLQI スコアがベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は，

PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった（M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　6.1.1）。

SCORAD

投与 16 週時の SCORAD スコアのベースラインからの変化率（%）は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった（M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　8.4.1）。

HADS

ベースライン時の一般外来患者用不安抑うつテスト－不安（以下「HADS-A」）が 8 以上又は一般外来患者用不安抑うつテスト－抑うつ（以下「HADS-D」）が 8 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に HADS-A 8 未満及び HADS-D 8 未満を達成した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$，M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　9.1.1）。

ADerm-IS 及び ADerm-SS

ベースライン時の ADerm-IS の睡眠ドメインスコアが 12 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に ADerm-IS の睡眠ドメインスコアがベースラインから 12（MCID）以上改善した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった。ADerm-IS の精神状態ドメインスコア（MCID：11）及び日常活動ドメインスコア（MCID：14）についても，睡眠ドメインスコアと同様の結果であった（M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　10.1.1）。

ベースライン時の ADerm-SS の皮膚の痛みスコアが 4 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に ADerm-SS の皮膚の痛みスコアがベースラインから 4（MCID）以上改善した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった（M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　11.1.1）。

青少年被験者では，多重性を調整していないが，最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（UPA 15 mg 群：$P = 0.002$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$，表 2.7.3-8）。この結果を含めて，UPA 15 mg 群及び 30 mg 群は，大部分の重要な副次評価項目で，PBO 群と比較して統計学的に有意に高い有効性を示し，統計学的有意差が認められなかった評価項目でも数値的に高い有効性を

示した（M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2 2.1.1，Table 14.2 2.3.1，Table 14.2 2.4.1，Table 14.2 2.5.1，Table 14.2 2.6.1，Table 14.2 4.1.1，Table 14.2 4.2.1，Table 14.2 4.4.1，Table 14.2 5.1.1，Table 14.2 6.1.1，Table 14.2 6.2.1，Table 14.2 8.4.1，Table 14.2 9.1.1，Table 14.2 10.1.1，Table 14.2 11.1.1，Table 14.2 11.2.1）。

青少年被験者の重要な副次評価項目の結果は，ITT_M 集団全体の結果と一貫していた。

表 2.7.3-6. 米国当局 / FDA の規制に対する主要評価項目及び重要な副次評価項目（ITT_M 集団）：M16-045 試験

| Endpoint [A]<br>Treatment | N | Within Group<br>Point Estimate [95% CI] | Between Group Difference (UPA - PBO)<br>Point Estimate [95% CI] | Nominal P-value | Multiplicity Adjusted Results [B] |
|---|---|---|---|---|---|
| Proportion of Subjects Achieving EASI 75 at Week 16 | | | | | |
| Placebo | 281 | 16.3 [12.0, 20.7] | | | |
| UPA 15 mg QD | 281 | 69.6 [64.2, 75.0] | 53.3 [46.4, 60.2] | <0.001*** | Significant |
| UPA 30 mg QD | 285 | 79.7 [75.0, 84.4] | 63.4 [57.1, 69.8] | <0.001*** | Significant |
| Proportion of Subjects Achieving vIGA-AD of 0 or 1 with at Least Two Grades of Reduction from Baseline at Week 16 | | | | | |
| Placebo | 281 | 8.4 [5.2, 11.7] | | | |
| UPA 15 mg QD | 281 | 48.1 [42.3, 54.0] | 39.8 [33.2, 46.4] | <0.001*** | Significant |
| UPA 30 mg QD | 285 | 62.0 [56.4, 67.7] | 53.6 [47.2, 60.0] | <0.001*** | Significant |
| Proportion of Subjects Achieving an Improvement (Reduction) in Worst Pruritus NRS >= 4 from Baseline at Week 16 for Subjects with Worst Pruritus NRS >= 4 at Baseline | | | | | |
| Placebo | 272 | 11.8 [7.9, 15.6] | | | |
| UPA 15 mg QD | 274 | 52.2 [46.3, 58.1] | 40.5 [33.5, 47.5] | <0.001*** | Significant |
| UPA 30 mg QD | 280 | 60.0 [54.3, 65.7] | 48.2 [41.3, 55.0] | <0.001*** | Significant |
| Proportion of Subjects Achieving EASI 90 at Week 16 | | | | | |
| Placebo | 281 | 8.1 [4.9, 11.3] | | | |
| UPA 15 mg QD | 281 | 53.1 [47.2, 58.9] | 45.1 [38.6, 51.7] | <0.001*** | Significant |
| UPA 30 mg QD | 285 | 65.8 [60.2, 71.3] | 57.8 [51.5, 64.1] | <0.001*** | Significant |

Note: EASI = Eczema Area and Severity Index; vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; NRS = Numerical Rating Scale.
[A]: Results for categorical endpoints are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 (NRI-C) except for 1) the flare endpoint in DB Period and 2) worst pruritus NRS endpoints at Day 2/3.
[B]: Multiplicity adjusted results are obtained via the graphical multiple testing procedure controlling the overall type I error rate of all primary and ranked secondary endpoints at the 0.05 level.
***, **, * Statistically significant at 0.001, 0.01, and 0.05 level, respectively.

Program Source Code: [redacted]

| Endpoint [A] / Treatment | N | Within Group: Point Estimate [95% CI] | Between Group Difference (UPA - PBO): Point Estimate [95% CI] | Nominal P-value | Multiplicity Adjusted Results [B] |
|---|---|---|---|---|---|
| Proportion of Subjects Achieving an Improvement (Reduction) in Worst Pruritus NRS >= 4 from Baseline at Week 4 for Subjects with Worst Pruritus NRS >= 4 at Baseline | | | | | |
| Placebo | 272 | 4.4 [2.0, 6.9] | | | |
| UPA 15 mg QD | 274 | 51.5 [45.5, 57.4] | 47.1 [40.7, 53.4] | <0.001*** | Significant |
| UPA 30 mg QD | 280 | 66.8 [61.3, 72.3] | 62.3 [56.3, 68.3] | <0.001*** | Significant |
| Proportion of Subjects Achieving EASI 75 at Week 2 | | | | | |
| Placebo | 281 | 3.6 [1.4, 5.7] | | | |
| UPA 15 mg QD | 281 | 38.1 [32.4, 43.8] | 34.5 [28.6, 40.5] | <0.001*** | Significant |
| UPA 30 mg QD | 285 | 47.4 [41.6, 53.2] | 43.9 [37.7, 50.0] | <0.001*** | Significant |
| Proportion of Subjects Achieving an Improvement (Reduction) in Worst Pruritus NRS >= 4 from Baseline at Week 1 for Subjects with Worst Pruritus NRS >= 4 at Baseline | | | | | |
| Placebo | 272 | 0.4 [0.0, 1.1] | | | |
| UPA 15 mg QD | 274 | 15.0 [10.7, 19.2] | 14.6 [10.3, 18.8] | <0.001*** | Significant |
| UPA 30 mg QD | 280 | 19.6 [15.0, 24.3] | 19.2 [14.6, 23.9] | <0.001*** | Significant |
| Proportion of Subjects Achieving an Improvement (Reduction) in Worst Pruritus NRS >= 4 from Baseline at Day 2 for Subjects with Worst Pruritus NRS >= 4 at Baseline (Upadacitinib 30 mg vs. Placebo) | | | | | |
| Placebo | 270 | 3.7 [1.5, 6.0] | | | |
| UPA 30 mg QD | 279 | 11.8 [8.0, 15.6] | 8.1 [3.8, 12.5] | <0.001*** | Significant |
| Proportion of Subjects Achieving an Improvement (Reduction) in Worst Pruritus NRS >= 4 from Baseline at Day 3 for Subjects with Worst Pruritus NRS >= 4 at Baseline (Upadacitinib 15 mg vs. Placebo) | | | | | |
| Placebo | 270 | 3.3 [1.2, 5.5] | | | |
| UPA 15 mg QD | 275 | 16.4 [12.0, 20.7] | 13.0 [8.1, 17.8] | <0.001*** | Significant |

Note: EASI = Eczema Area and Severity Index; vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; NRS = Numerical Rating Scale.
[A]: Results for categorical endpoints are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 (NRI-C) except for 1) the flare endpoint in DB Period and 2) worst pruritus NRS endpoints at Day 2/3.
[B]: Multiplicity adjusted results are obtained via the graphical multiple testing procedure controlling the overall type I error rate of all primary and ranked secondary endpoints at the 0.05 level.
***, **, * Statistically significant at 0.001, 0.01, and 0.05 level, respectively.

Program Source Code: [redacted]

| Endpoint [A] / Treatment | N | Within Group: Point Estimate [95% CI] | Between Group Difference (UPA - PBO): Point Estimate [95% CI] | Nominal P-value | Multiplicity Adjusted Results [B] |
|---|---|---|---|---|---|
| Proportion of Subjects Experiencing a Flare, Characterized as a Clinically Meaningful Worsening in EASI, Defined as an Increase of EASI by >= 6.6 from Baseline for Subjects with EASI <= 65.4 at Baseline, during DB Period | | | | | |
| Placebo | 274 | 25.2 [20.0, 30.3] | | | |
| UPA 15 mg QD | 279 | 1.1 [0.0, 2.3] | -24.1 [-29.3, -18.9] | <0.001*** | Significant |
| UPA 30 mg QD | 285 | 0.0 | -25.2 [-30.3, -20.1] | <0.001*** | Significant |
| Proportion of Subjects Achieving an Improvement (Reduction) in ADerm-IS Sleep Domain Score >= 12 (MCID) from Baseline at Week 16 for Subjects with ADerm-IS Sleep Domain Score >= 12 at Baseline | | | | | |
| Placebo | 220 | 13.2 [8.7, 17.7] | | | |
| UPA 15 mg QD | 218 | 55.0 [48.4, 61.6] | 41.8 [33.9, 49.7] | <0.001*** | Significant |
| UPA 30 mg QD | 218 | 66.1 [59.8, 72.3] | 52.9 [45.2, 60.6] | <0.001*** | Significant |
| Proportion of Subjects Achieving an Improvement (Reduction) in ADerm-SS Skin Pain Score >= 4 (MCID) from Baseline at Week 16 for Subjects with ADerm-SS Skin Pain Score >= 4 at Baseline | | | | | |
| Placebo | 233 | 15.0 [10.4, 19.6] | | | |
| UPA 15 mg QD | 237 | 53.6 [47.2, 59.9] | 38.7 [30.9, 46.5] | <0.001*** | Significant |
| UPA 30 mg QD | 249 | 63.5 [57.5, 69.4] | 48.6 [41.0, 56.1] | <0.001*** | Significant |
| Proportion of Subjects Achieving an Improvement (Reduction) in ADerm-SS TSS-7 >= 28 (MCID) from Baseline at Week 16 for Subjects with ADerm-SS TSS-7 >= 28 at Baseline | | | | | |
| Placebo | 226 | 15.0 [10.4, 19.7] | | | |
| UPA 15 mg QD | 233 | 53.6 [47.2, 60.1] | 38.3 [30.4, 46.2] | <0.001*** | Significant |
| UPA 30 mg QD | 246 | 67.9 [62.1, 73.7] | 52.9 [45.4, 60.3] | <0.001*** | Significant |

Note: EASI = Eczema Area and Severity Index; vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; NRS = Numerical Rating Scale.
[A]: Results for categorical endpoints are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 (NRI-C) except for 1) the flare endpoint in DB Period and 2) worst pruritus NRS endpoints at Day 2/3.
[B]: Multiplicity adjusted results are obtained via the graphical multiple testing procedure controlling the overall type I error rate of all primary and ranked secondary endpoints at the 0.05 level.
***, **, * Statistically significant at 0.001, 0.01, and 0.05 level, respectively.

Program Source Code: [redacted]

| Endpoint [A] Treatment | N | Within Group Point Estimate [95% CI] | Between Group Difference (UPA - PBO) Point Estimate [95% CI] | Nominal P-value | Multiplicity Adjusted Results [B] |
|---|---|---|---|---|---|
| Proportion of Subjects Achieving an Improvement (Reduction) in ADerm-IS Emotional State Domain Score >= 11 (MCID) from Baseline at Week 16 for Subjects with ADerm-IS Emotional State Domain Score >= 11 at Baseline | | | | | |
| Placebo | 212 | 19.8 [14.4, 25.2] | | | |
| UPA 15 mg QD | 227 | 62.6 [56.3, 68.9] | 42.7 [34.4, 50.9] | <0.001*** | Significant |
| UPA 30 mg QD | 226 | 72.6 [66.7, 78.4] | 52.5 [44.7, 60.4] | <0.001*** | Significant |
| Proportion of Subjects Achieving an Improvement (Reduction) in ADerm-IS Daily Activities Domain Score >= 14 (MCID) from Baseline at Week 16 for Subjects with ADerm-IS Daily Activities Domain Score >= 14 at Baseline | | | | | |
| Placebo | 197 | 20.3 [14.7, 25.9] | | | |
| UPA 15 mg QD | 203 | 65.0 [58.5, 71.6] | 44.7 [36.2, 53.2] | <0.001*** | Significant |
| UPA 30 mg QD | 205 | 73.2 [67.1, 79.2] | 53.1 [44.9, 61.3] | <0.001*** | Significant |
| Proportion of Subjects Achieving EASI 100 at Week 16 | | | | | |
| Placebo | 281 | 1.8 [0.2, 3.3] | | | |
| UPA 15 mg QD | 281 | 16.7 [12.4, 21.1] | 15.0 [10.4, 19.6] | <0.001*** | Significant |
| UPA 30 mg QD | 285 | 27.0 [21.9, 32.2] | 25.3 [20.0, 30.6] | <0.001*** | Significant |

Note: EASI = Eczema Area and Severity Index; vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; NRS = Numerical Rating Scale.
[A]: Results for categorical endpoints are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 (NRI-C) except for 1) the flare endpoint in DB Period and 2) worst pruritus NRS endpoints at Day 2/3.
[B]: Multiplicity adjusted results are obtained via the graphical multiple testing procedure controlling the overall type I error rate of all primary and ranked secondary endpoints at the 0.05 level.
***, **, * Statistically significant at 0.001, 0.01, and 0.05 level, respectively.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-045 試験 CSR W16 Table 14.2 1.1.1

表 2.7.3-7. 欧州当局 / EMA の規制に対する主要評価項目及び重要な副次評価項目（ITT_M 集団）：M16-045 試験

| Endpoint [A] / Treatment | N | Within Group Point Estimate [95% CI] | Between Group Difference (UPA - PBO) Point Estimate [95% CI] | Nominal P-value | Multiplicity Adjusted Results [B] |
|---|---|---|---|---|---|
| Proportion of Subjects Achieving EASI 75 at Week 16 | | | | | |
| Placebo | 281 | 16.3 [12.0, 20.7] | | | |
| UPA 15 mg QD | 281 | 69.6 [64.2, 75.0] | 53.3 [46.4, 60.2] | <0.001*** | Significant |
| UPA 30 mg QD | 285 | 79.7 [75.0, 84.4] | 63.4 [57.1, 69.8] | <0.001*** | Significant |
| Proportion of Subjects Achieving vIGA-AD of 0 or 1 with at Least Two Grades of Reduction from Baseline at Week 16 | | | | | |
| Placebo | 281 | 8.4 [5.2, 11.7] | | | |
| UPA 15 mg QD | 281 | 48.1 [42.3, 54.0] | 39.8 [33.2, 46.4] | <0.001*** | Significant |
| UPA 30 mg QD | 285 | 62.0 [56.4, 67.7] | 53.6 [47.2, 60.0] | <0.001*** | Significant |
| Proportion of Subjects Achieving an Improvement (Reduction) in Worst Pruritus NRS >= 4 from Baseline at Week 16 for Subjects with Worst Pruritus NRS >= 4 at Baseline | | | | | |
| Placebo | 272 | 11.8 [7.9, 15.6] | | | |
| UPA 15 mg QD | 274 | 52.2 [46.3, 58.1] | 40.5 [33.5, 47.5] | <0.001*** | Significant |
| UPA 30 mg QD | 280 | 60.0 [54.3, 65.7] | 48.2 [41.3, 55.0] | <0.001*** | Significant |
| Proportion of Subjects Achieving EASI 90 at Week 16 | | | | | |
| Placebo | 281 | 8.1 [4.9, 11.3] | | | |
| UPA 15 mg QD | 281 | 53.1 [47.2, 58.9] | 45.1 [38.6, 51.7] | <0.001*** | Significant |
| UPA 30 mg QD | 285 | 65.8 [60.2, 71.3] | 57.8 [51.5, 64.1] | <0.001*** | Significant |

Note: EASI = Eczema Area and Severity Index; vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; NRS = Numerical Rating Scale; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-depression.
[A]: Results for categorical endpoints are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 (NRI-C) except for 1) the flare endpoint in DB Period and 2) worst pruritus NRS endpoints at Day 2/3. Results for continuous endpoints are based on the Mixed-Effect Model Repeat Measurement (MMRM).
[B]: Multiplicity adjusted results are obtained via the graphical multiple testing procedure controlling the overall type I error rate of all primary and ranked secondary endpoints at the 0.05 level.
***, **, * Statistically significant at 0.001, 0.01, and 0.05 level, respectively.

Program Source Code: [redacted]

| Endpoint [A]<br>Treatment | N | Within Group<br>Point Estimate [95% CI] | Between Group Difference (UPA - PBO)<br>Point Estimate [95% CI] | Nominal P-value | Multiplicity Adjusted Results [B] |
|---|---|---|---|---|---|
| **Percent Change from Baseline of Worst Pruritus NRS at Week 16** | | | | | |
| Placebo | 123 | -26.06 [-36.66, -15.46] | | | |
| UPA 15 mg QD | 225 | -62.79 [-71.60, -53.99] | -36.74 [-49.66, -23.81] | <0.001*** | Significant |
| UPA 30 mg QD | 236 | -72.04 [-80.69, -63.39] | -45.98 [-58.82, -33.15] | <0.001*** | Significant |
| **Percent Change in EASI from Baseline at Week 16** | | | | | |
| Placebo | 128 | -40.71 [-45.18, -36.23] | | | |
| UPA 15 mg QD | 244 | -80.24 [-83.99, -76.49] | -39.53 [-44.91, -34.15] | <0.001*** | Significant |
| UPA 30 mg QD | 259 | -87.74 [-91.42, -84.06] | -47.03 [-52.37, -41.70] | <0.001*** | Significant |
| **Proportion of Subjects Achieving EASI 75 at Week 2** | | | | | |
| Placebo | 281 | 3.6 [1.4, 5.7] | | | |
| UPA 15 mg QD | 281 | 38.1 [32.4, 43.8] | 34.5 [28.6, 40.5] | <0.001*** | Significant |
| UPA 30 mg QD | 285 | 47.4 [41.6, 53.2] | 43.9 [37.7, 50.0] | <0.001*** | Significant |
| **Proportion of Subjects Achieving an Improvement (Reduction) in Worst Pruritus NRS >= 4 from Baseline at Week 1 for Subjects with Worst Pruritus NRS >= 4 at Baseline** | | | | | |
| Placebo | 272 | 0.4 [0.0, 1.1] | | | |
| UPA 15 mg QD | 274 | 15.0 [10.7, 19.2] | 14.6 [10.3, 18.8] | <0.001*** | Significant |
| UPA 30 mg QD | 280 | 19.6 [15.0, 24.3] | 19.2 [14.6, 23.9] | <0.001*** | Significant |

Note: EASI = Eczema Area and Severity Index; vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; NRS = Numerical Rating Scale; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-depression.
[A]: Results for categorical endpoints are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 (NRI-C) except for 1) the flare endpoint in DB Period and 2) worst pruritus NRS endpoints at Day 2/3. Results for continuous endpoints are based on the Mixed-Effect Model Repeat Measurement (MMRM).
[B]: Multiplicity adjusted results are obtained via the graphical multiple testing procedure controlling the overall type I error rate of all primary and ranked secondary endpoints at the 0.05 level.
***, **, * Statistically significant at 0.001, 0.01, and 0.05 level, respectively.

Program Source Code: [redacted]

| Endpoint [A] / Treatment | N | Within Group: Point Estimate [95% CI] | Between Group Difference (UPA - PBO): Point Estimate [95% CI] | Nominal P-value | Multiplicity Adjusted Results [B] |
|---|---|---|---|---|---|
| Proportion of Subjects Achieving an Improvement (Reduction) in POEM >= 4 from Baseline at Week 16 for Subjects with POEM >= 4 at Baseline | | | | | |
| Placebo | 276 | 22.8 [17.8, 27.8] | | | |
| UPA 15 mg QD | 278 | 75.0 [69.9, 80.1] | 52.3 [45.2, 59.4] | <0.001*** | Significant |
| UPA 30 mg QD | 280 | 81.4 [76.9, 86.0] | 58.6 [51.9, 65.3] | <0.001*** | Significant |
| Proportion of Subjects Age >= 16 Years Old at Screening Achieving an Improvement (Reduction) in DLQI >= 4 from Baseline at Week 16 for Subjects with DLQI >= 4 at Baseline | | | | | |
| Placebo | 250 | 29.0 [23.3, 34.7] | | | |
| UPA 15 mg QD | 254 | 75.4 [70.1, 80.8] | 46.7 [39.0, 54.4] | <0.001*** | Significant |
| UPA 30 mg QD | 256 | 82.0 [77.3, 86.7] | 53.2 [45.9, 60.5] | <0.001*** | Significant |
| Proportion of Subjects Achieving an Improvement (Reduction) in Worst Pruritus NRS >= 4 from Baseline at Day 2 for Subjects with Worst Pruritus NRS >= 4 at Baseline (Upadacitinib 30 mg vs. Placebo) | | | | | |
| Placebo | 270 | 3.7 [1.5, 6.0] | | | |
| UPA 30 mg QD | 279 | 11.8 [8.0, 15.6] | 8.1 [3.8, 12.5] | <0.001*** | Significant |
| Proportion of Subjects Achieving an Improvement (Reduction) in Worst Pruritus NRS >= 4 from Baseline at Day 3 for Subjects with Worst Pruritus NRS >= 4 at Baseline (Upadacitinib 15 mg vs. Placebo) | | | | | |
| Placebo | 270 | 3.3 [1.2, 5.5] | | | |
| UPA 15 mg QD | 275 | 16.4 [12.0, 20.7] | 13.0 [8.1, 17.8] | <0.001*** | Significant |

Note: EASI = Eczema Area and Severity Index; vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; NRS = Numerical Rating Scale; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-depression.
[A]: Results for categorical endpoints are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 (NRI-C) except for 1) the flare endpoint in DB Period and 2) worst pruritus NRS endpoints at Day 2/3. Results for continuous endpoints are based on the Mixed-Effect Model Repeat Measurement (MMRM).
[B]: Multiplicity adjusted results are obtained via the graphical multiple testing procedure controlling the overall type I error rate of all primary and ranked secondary endpoints at the 0.05 level.
***, **, * Statistically significant at 0.001, 0.01, and 0.05 level, respectively.

Program Source Code: [redacted]

| Endpoint [A] Treatment | N | Within Group Point Estimate [95% CI] | Between Group Difference (UPA - PBO) Point Estimate [95% CI] | Nominal P-value | Multiplicity Adjusted Results [B] |
|---|---|---|---|---|---|
| Proportion of Subjects Experiencing a Flare, Characterized as a Clinically Meaningful Worsening in EASI, Defined as an Increase of EASI by >= 6.6 from Baseline for Subjects with EASI <= 65.4 at Baseline, during DB Period | | | | | |
| Placebo | 274 | 25.2 [20.0, 30.3] | | | |
| UPA 15 mg QD | 279 | 1.1 [0.0, 2.3] | -24.1 [-29.3, -18.9] | <0.001*** | Significant |
| UPA 30 mg QD | 285 | 0.0 | -25.2 [-30.3, -20.1] | <0.001*** | Significant |
| Percent Change in SCORAD from Baseline at Week 16 | | | | | |
| Placebo | 125 | -32.68 [-37.26, -28.11] | | | |
| UPA 15 mg QD | 239 | -65.71 [-69.20, -62.23] | -33.03 [-38.44, -27.61] | <0.001*** | Significant |
| UPA 30 mg QD | 253 | -73.07 [-76.47, -69.68] | -40.39 [-45.75, -35.03] | <0.001*** | Significant |
| Proportion of Subjects Achieving a HADS-A < 8 and HADS-D < 8 at Week 16 among Subjects with HADS-A >= 8 or HADS-D >= 8 at Baseline | | | | | |
| Placebo | 126 | 14.3 [8.2, 20.4] | | | |
| UPA 15 mg QD | 145 | 45.5 [37.4, 53.6] | 31.5 [21.4, 41.6] | <0.001*** | Significant |
| UPA 30 mg QD | 144 | 49.2 [41.0, 57.4] | 34.9 [24.8, 45.1] | <0.001*** | Significant |
| Proportion of Subjects Achieving an Improvement (Reduction) in ADerm-IS Sleep Domain Score >= 12 (MCID) from Baseline at Week 16 for Subjects with ADerm-IS Sleep Domain Score >= 12 at Baseline | | | | | |
| Placebo | 220 | 13.2 [8.7, 17.7] | | | |
| UPA 15 mg QD | 218 | 55.0 [48.4, 61.6] | 41.8 [33.9, 49.7] | <0.001*** | Significant |
| UPA 30 mg QD | 218 | 66.1 [59.8, 72.3] | 52.9 [45.2, 60.6] | <0.001*** | Significant |

Note: EASI = Eczema Area and Severity Index; vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; NRS = Numerical Rating Scale; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-depression.
[A]: Results for categorical endpoints are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 (NRI-C) except for 1) the flare endpoint in DB Period and 2) worst pruritus NRS endpoints at Day 2/3. Results for continuous endpoints are based on the Mixed-Effect Model Repeat Measurement (MMRM).
[B]: Multiplicity adjusted results are obtained via the graphical multiple testing procedure controlling the overall type I error rate of all primary and ranked secondary endpoints at the 0.05 level.
***, **, * Statistically significant at 0.001, 0.01, and 0.05 level, respectively.

Program Source Code: [redacted]

| Endpoint [A] / Treatment | N | Within Group: Point Estimate [95% CI] | Between Group Difference (UPA - PBO): Point Estimate [95% CI] | Nominal P-value | Multiplicity Adjusted Results [B] |
|---|---|---|---|---|---|
| Proportion of Subjects Achieving an Improvement (Reduction) in ADerm-SS Skin Pain Score >= 4 (MCID) from Baseline at Week 16 for Subjects with ADerm-SS Skin Pain Score >= 4 at Baseline | | | | | |
| Placebo | 233 | 15.0 [10.4, 19.6] | | | |
| UPA 15 mg QD | 237 | 53.6 [47.2, 59.9] | 38.7 [30.9, 46.5] | <0.001*** | Significant |
| UPA 30 mg QD | 249 | 63.5 [57.5, 69.4] | 48.6 [41.0, 56.1] | <0.001*** | Significant |
| Proportion of Subjects Achieving an Improvement (Reduction) in ADerm-SS TSS-7 >= 28 (MCID) from Baseline at Week 16 for Subjects with ADerm-SS TSS-7 >= 28 at Baseline | | | | | |
| Placebo | 226 | 15.0 [10.4, 19.7] | | | |
| UPA 15 mg QD | 233 | 53.6 [47.2, 60.1] | 38.3 [30.4, 46.2] | <0.001*** | Significant |
| UPA 30 mg QD | 246 | 67.9 [62.1, 73.7] | 52.9 [45.4, 60.3] | <0.001*** | Significant |
| Proportion of Subjects Achieving an Improvement (Reduction) in ADerm-IS Emotional State Domain Score >= 11 (MCID) from Baseline at Week 16 for Subjects with ADerm-IS Emotional State Domain Score >= 11 at Baseline | | | | | |
| Placebo | 212 | 19.8 [14.4, 25.2] | | | |
| UPA 15 mg QD | 227 | 62.6 [56.3, 68.9] | 42.7 [34.4, 50.9] | <0.001*** | Significant |
| UPA 30 mg QD | 226 | 72.6 [66.7, 78.4] | 52.5 [44.7, 60.4] | <0.001*** | Significant |
| Proportion of Subjects Achieving an Improvement (Reduction) in ADerm-IS Daily Activities Domain Score >= 14 (MCID) from Baseline at Week 16 for Subjects with ADerm-IS Daily Activities Domain Score >= 14 at Baseline | | | | | |
| Placebo | 197 | 20.3 [14.7, 25.9] | | | |
| UPA 15 mg QD | 203 | 65.0 [58.5, 71.6] | 44.7 [36.2, 53.2] | <0.001*** | Significant |
| UPA 30 mg QD | 205 | 73.2 [67.1, 79.2] | 53.1 [44.9, 61.3] | <0.001*** | Significant |

Note: EASI = Eczema Area and Severity Index; vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; NRS = Numerical Rating Scale; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-depression.
[A]: Results for categorical endpoints are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 (NRI-C) except for 1) the flare endpoint in DB Period and 2) worst pruritus NRS endpoints at Day 2/3. Results for continuous endpoints are based on the Mixed-Effect Model Repeat Measurement (MMRM).
[B]: Multiplicity adjusted results are obtained via the graphical multiple testing procedure controlling the overall type I error rate of all primary and ranked secondary endpoints at the 0.05 level.
***, **, * Statistically significant at 0.001, 0.01, and 0.05 level, respectively.

Program Source Code: [redacted]

| Endpoint [A] Treatment | N | Within Group Point Estimate [95% CI] | Between Group Difference (UPA - PBO) Point Estimate [95% CI] | Nominal P-value | Multiplicity Adjusted Results [B] |
|---|---|---|---|---|---|
| Proportion of Subjects Achieving EASI 100 at Week 16 | | | | | |
| Placebo | 281 | 1.8 [0.2, 3.3] | | | |
| UPA 15 mg QD | 281 | 16.7 [12.4, 21.1] | 15.0 [10.4, 19.6] | <0.001*** | Significant |
| UPA 30 mg QD | 285 | 27.0 [21.9, 32.2] | 25.3 [20.0, 30.6] | <0.001*** | Significant |
| Proportion of Subjects Age >= 16 Years Old at Screening Achieving DLQI Score of 0 or 1 at Week 16 for Subjects with DLQI > 1 at Baseline | | | | | |
| Placebo | 252 | 4.4 [1.9, 7.0] | | | |
| UPA 15 mg QD | 258 | 30.3 [24.7, 35.9] | 25.9 [19.7, 32.1] | <0.001*** | Significant |
| UPA 30 mg QD | 261 | 41.5 [35.5, 47.4] | 37.3 [30.8, 43.8] | <0.001*** | Significant |

Note: EASI = Eczema Area and Severity Index; vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; NRS = Numerical Rating Scale; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-depression.
[A]: Results for categorical endpoints are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 (NRI-C) except for 1) the flare endpoint in DB Period and 2) worst pruritus NRS endpoints at Day 2/3. Results for continuous endpoints are based on the Mixed-Effect Model Repeat Measurement (MMRM).
[B]: Multiplicity adjusted results are obtained via the graphical multiple testing procedure controlling the overall type I error rate of all primary and ranked secondary endpoints at the 0.05 level.
***, **, * Statistically significant at 0.001, 0.01, and 0.05 level, respectively.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-045 試験 CSR W16 Table 14.2 1.2.1

表 2.7.3-8. 投与 16 週時の主要評価項目及び重要な副次評価項目（青少年，ITT_M 集団）：M16-045 試験

| Efficacy Variable | PBO (N = 40) | UPA 15 mg QD (N = 42) | UPA 30 mg QD (N = 42) |
|---|---|---|---|
| EASI 75, n (%) [95% CI] | 3 (8.3) [0.0, 17.2] | 30 (71.4)*** [57.8, 85.1] | 35 (83.3)*** [72.1, 94.6] |
| vIGA Score of 0/1, n (%) [95% CI][a] | 3 (7.5) [0.0, 15.7] | 16 (38.1)*** [23.4, 52.8] | 29 (69.0)*** [55.1, 83.0] |
| Reduction in worst pruritus NRS ≥4 from Baseline[b], n (%) [95% CI] | 6 (15.4)[c] [4.1, 26.7] | 18 (45.0)[c],** [29.6, 60.4] | 23 (54.8)*** [39.7, 69.8] |

CI = confidence interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; ITT = intent-to-treat; PBO = placebo; QD = once daily; UPA = upadacitinib; vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for atopic dermatitis

a. With at least 2 grades of reduction from baseline.

b. Among subjects with baseline worst pruritus NRS ≥ 4.

c. N = 39 in PBO group, 40 in UPA 15 mg group.

**p < 0.01, ***p < 0.001

相互参照：M16-045 試験 CSR W16 Table 14.2 2.1.1, Table 14.2 3.1.1, Table 14.2 4.1.1

### 2.7.3.2.2 M16-047 試験

M16-047 試験は，副腎皮質ステロイド外用薬若しくはカルシニューリン阻害外用薬で効果不十分であった，又はアトピー性皮膚炎に対する全身療法歴を有する中等症から重症の青少年及び成人アトピー性皮膚炎患者を対象に，副腎皮質ステロイド外用薬併用下でウパダシチニブの有効性及び安全性をプラセボと比較するランダム化，二重盲検，第 III 相試験であり，日本を含む国際共同試験である。試験デザインの概略を図 2.7.3-2 に示す。

二重盲検投与期では，PBO 群，UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg 群（いずれも 1 日 1 回投与）にそれぞれ 1:1:1 の割合でランダムに被験者を割り付け，副腎皮質ステロイド外用薬併用下で 16 週間投与した。被験者 810 名の主試験への登録が完了した後は，青少年被験者のみを引き続き同一デザインの追加試験（青少年サブスタディ）に登録し，試験全体（主試験 + 青少年サブスタディ）で青少年被験者を 180 名登録することとした。主試験では，ベースライン疾患重症度（中等症［vIGA-AD スコア 3］，重症［vIGA-AD スコア 4］），地理的地域（米国・プエルトリコ・カナダ，日本，中国，その他），及び年齢（青少年［12～17 歳］，成人［18～75 歳］）を層別因子とした。青少年サブスタディでは，ベースライン疾患重症度（中等症［vIGA-AD スコア 3］，重症［vIGA-AD スコア 4］）及び地理的地域（米国・プエルトリコ・カナダ，その他）を層別因子とした。

投与 16 週時に，盲検継続投与期へ移行し，二重盲検投与期で PBO 群に割り付けられた被験者を UPA 15 mg 群又は 30 mg 群（いずれも 1 日 1 回投与）に 1:1 の割合で再度ランダムに割り付け，投与 260 週時まで投与することとした（以下，それぞれ PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA

30 mg 群と記載）。二重盲検投与期で UPA 15 mg 群又は 30 mg 群に割り付けられた被験者は，同じ用量で投与 260 週時まで継続投与することとした（以下，それぞれ UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群と記載）。

すべての被験者は，ベースラインより以下のステップダウンレジメンで，副腎皮質ステロイド外用薬又はカルシニューリン阻害外用薬の併用投与を開始し，投与 52 週時まで継続することとした。

- 活動性病変部に Medium 強度の副腎皮質ステロイド外用薬を最大 3 週間 1 日 1 回外用した。皮膚の薄い領域（顔面，頚部，間擦部及び鼠径部）又は Medium 強度の副腎皮質ステロイド外用薬が安全でないと考えられる部位（例：皮膚萎縮部位）には Low 強度の副腎皮質ステロイド外用薬又はカルシニューリン阻害外用薬を外用した。推奨される副腎皮質ステロイド外用薬の種類及び強度レベルについては，表 2.7.3-9 を参照すること。
- 病変が鎮静された場合（正常化又はほぼ正常化），又は 3 週間連続して Medium 強度の副腎皮質ステロイド外用薬を 1 日 1 回外用した後，Medium 強度から Low 強度の副腎皮質ステロイド外用薬に切り替え，1 日 1 回，7 日間治療し，その後中止した。皮膚の敏感な部位には，Low 強度の副腎皮質ステロイド外用薬又はカルシニューリン阻害外用薬を漸減した上で中止した。
- 病変が再燃又は持続する場合は，局所又は全身性の副腎皮質ステロイド外用薬の有害反応の徴候がない限り，病変が鎮静されるまで上述のステップダウンアプローチによる治療を再開した。
- 局所又は全身性副腎皮質ステロイド外用薬の有害反応の徴候について被験者を観察し，必要に応じて，ステップダウン治療を行うか，治療を中止することとした。医学的に推奨される場合（例えば被験者が広範囲の副腎皮質ステロイド外用薬前治療を受け，皮膚線状，皮膚萎縮又は挫傷などの副腎皮質ステロイド外用薬の副作用の臨床徴候がある），外用療法の期間及び強度を制限することを可とした。
- 投与 52 週時以降，治験責任（担当）医師の裁量でアトピー性皮膚炎に対する併用外用療法の提供を可とした。

**表 2.7.3-9. 推奨されるステロイド外用薬の強度レベル*：M16-047 試験**

| 強度 [a] | 推奨されるステロイド外用薬 |
|---|---|
| Low[b] | ヒドロコルチゾン 1%クリーム |
| Medium | トリアムシノロンアセトニド 0.1%クリーム<br>フルオシノロンアセトニド 0.025%軟膏 |

* 米国ガイドラインに従った強度レベル。

a 被験者がこれらの副腎皮質ステロイド外用薬に不耐応である場合，又はそれらが利用できない場合，M16-047 試験治験実施計画書付録 E に示したリストから同じ強度の副腎皮質ステロイド外用薬を代用することができることとした。

b 敏感な領域（例えば，顔面，頚部，間擦部，鼠径部）には Low 強度のステロイドを適用した。

ウェットラップ法を用いて必須併用薬の副腎皮質ステロイド外用薬又はカルシニューリン阻害外用薬を塗布することは禁止した。

治験薬の早期中止後，副腎皮質ステロイド外用薬又はカルシニューリン阻害外用薬のステップダウンレジメンの適用，並びに 1 日 2 回の外用エモリエントの要否は，治験責任（担当）医師の判断に基づいて決定することを可とした。

投与 4 週時以降，以下の条件を満たし，医学的に必要であると判断された場合は，アトピー性皮膚炎に対するレスキュー治療を実施することを可とした。

- 投与 4～24 週時：直近 2 回の規定来院時に EASI 50 を達成していない被験者
- 投与 24 週時以降：規定来院又は規定外来院時に EASI 50 を達成していない被験者

レスキュー治療の第 1 段階は High 又は Very high 強度の副腎皮質ステロイド外用薬（表 2.7.3-10［より高強度の副腎皮質ステロイド外用薬が安全ではないとみなされない限り］）又はその他のアトピー性皮膚炎に対する外用薬による外用療法にとどめ，全身療法の実施は 7 日以上の外用療法後に効果不十分な被験者に限定することとした。

投与 52 週時の来院以降，治験責任（担当）医師の判断でアトピー性皮膚炎に対する外用併用療法を行うことができ，レスキュー治療とはみなさないこととした。有効性の解析では，アトピー性皮膚炎に対する全身療法のみをレスキュー治療とした。

**表 2.7.3-10. 推奨されるレスキューステロイド外用薬の強度レベル*：M16-047 試験**

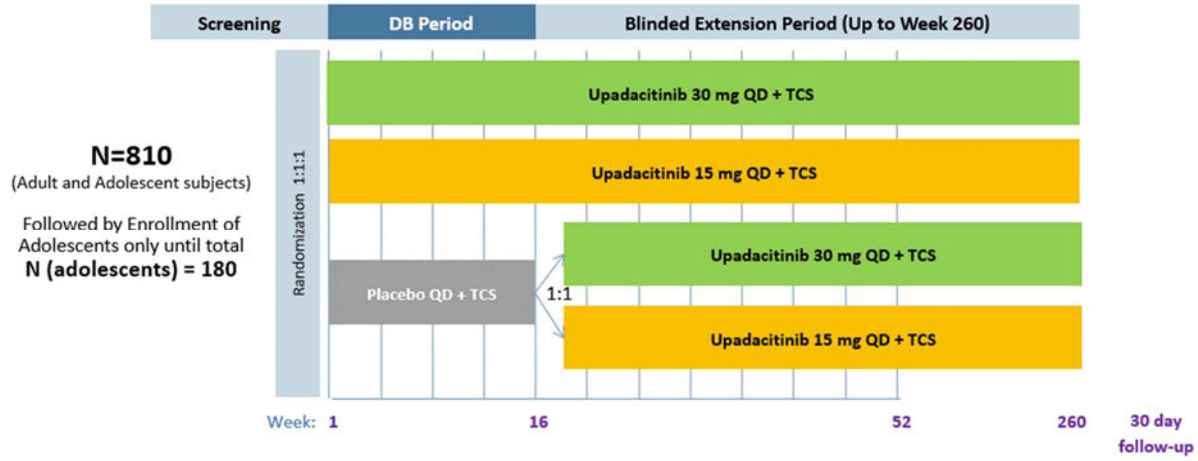
| 強度 [a] | 推奨されるステロイド外用薬 |
|---|---|
| High | モメタゾン 0.1%軟膏 |
| Very high | 増強ベタメタゾンジプロピオン酸エステル 0.05%軟膏<br>クロベタゾールプロピオン酸エステル 0.05%クリーム |

* 米国ガイドラインに従った強度レベル。

a 被験者がこれらの副腎皮質ステロイド外用薬に不耐応である場合，又はそれらが利用できない場合，M16-047 試験治験実施計画書付録 E に示したリストから同じ強度の副腎皮質ステロイド外用薬を代用することができることとした。

本承認申請では投与 16 週のデータカットオフ時の中間報告書を用いた。更新時に，投与 52 週のデータカットオフ時の中間報告書を用いた。

図 2.7.3-2. 試験デザインの概略：M16-047 試験




QD = once daily; TCS = topical corticosteroids

Note: This schematic applies to both the Main study and Adolescent sub-study. Topical calcineurin inhibitors were permitted for use in areas where TCS is generally not advisable.

M16-047 試験の二重盲検投与期では，青少年 116 名を含む 901 名（UPA 15 mg 群 300 名，UPA 30 mg 群 297 名，PBO 群 304 名）がランダム化され，PBO 群にランダム化された 1 名を除く 900 名が治験薬の投与を受けた（付録 表 2.7.3.6-5）。盲検継続投与期の被験者の内訳は，M16-047 試験総括報告書（16 週時）Table 14.1　3.2.1 に示す。

M16-047 試験総括報告書（16 週時）のデータカットオフ日は，20[redacted]年[redacted]月 [redacted]日又は最後の被験者の投与 16 週時来院日のいずれか遅い方（ただし，投与 16 週時来院日は治験薬投与開始 140 日目を超えない）とした。5 名の投与 16 週時来院日は 20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日以降であったが，治験薬投与開始 140 日目以内であったため当該来院時のデータを解析に含めた。6 名の投与 16 週時来院日は，COVID-19 世界的流行により 20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日かつ治験薬投与開始 140 日目以降となったため，当該来院時のデータを解析に含めなかった。

ITT_M 集団の人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性は，各 UPA 群と PBO 群で均衡していた。ITT_M 集団の男性の割合は 60.7%，年齢の範囲は 12～75 歳であった（表 2.7.3-24）。ベースライン時のアトピー性皮膚炎の罹病期間（平均値，以下同様）は 23.436 年，EASI スコアは 29.72，最悪のかゆみの NRS は 7.185 であり，vIGA-AD スコアはすべての被験者で 3（47.1%）又は 4（52.9%）であった（表 2.7.3-26）。

青少年の人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性は，アトピー性皮膚炎の罹病期間の平均値（12.376 年）を除き，ITT_M 集団全体と同様であった。



55

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

862 名（UPA 15 mg / UPA 15 mg 群 290 名，UPA 30 mg / UPA 30 mg 群 289 名，PBO / UPA 15 mg 群 144 名，PBO / UPA 30 mg 群 139 名）が盲検継続投与期に移行し，858 名（UPA 15 mg / UPA 15 mg 群 289 名，UPA 30 mg / UPA 30 mg 群 287 名，PBO / UPA 15 mg 群 143 名，PBO / UPA 30 mg 群 139 名）が盲検継続投与期に治験薬の投与を受けた（付録 表 2.7.3.6-6）。

ITT_M 集団の人口統計学的特性及びベースラインのその他の基準値の特性は，各投与群でおおむね均衡しており，投与 16 週時カットオフデータと同様の傾向が認められた（付録 表 2.7.3.6-7，表 2.7.3.6-8）。

M16-047 試験の米国当局 / FDA の規制に対する主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果を表 2.7.3-11 に，欧州当局 / EMA の規制に対する主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果を表 2.7.3-12 に示す。

**主要評価項目**

EASI

投与 16 週時に EASI 75 を達成した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$，M16-047 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　2.1.1）。

vIGA-AD スコア

投与 16 週時の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$，M16-047 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　3.1.1）。

投与 16 週時に EASI 75 を達成した被験者の割合，並びに投与 16 週時の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合は，いずれも UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で 10%以上高く，両 UPA 群の 95%信頼区間は重ならなかった（M16-047 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　2.1.1，Table 14.2　3.1.1）。

青少年被験者では，多重性を調整していないが，投与 16 週時の EASI 75 を達成した被験者の割合（UPA 15 mg 群：$P = 0.014$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），並びに投与 16 週時の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合は，いずれも PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（UPA 15 mg 群：$P = 0.006$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$，表 2.7.3-13）。青少年被験者の主要評価項目の結果は，ITT_M 集団全体の結果と一貫していた。

重要な副次評価項目

多重性の調整の下，すべての重要な副次評価項目で，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高い有効性が認められた。また，EASI 75 を達成した被験者の割合，EASI 90 を達成した被験者の割合，及び最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合では，UPA 15 mg 群及び 30 mg 群は速やかな効果発現を示した。

EASI

EASI 75 を達成した被験者の割合は，投与 2 週時及び 4 週時のいずれも，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（いずれも UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群及び 30 mg 群は速やかな効果発現を示した（M16-047 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　2.1.1）。

EASI 90 を達成した被験者の割合は，投与 4 週時及び 16 週時のいずれも，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（いずれも UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった（M16-047 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　2.3.1）。

投与 16 週時に EASI 100 を達成した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（$P < 0.001$，M16-047 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　2.4.1）。

かゆみの NRS

最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった。この改善効果は投与 1 週時及び 4 週時でも認められ，UPA 15 mg 群及び 30 mg 群は速やかな効果発現を示した（M16-047 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　4.1.1）。

青少年被験者では，多重性を調整していないが，最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（UPA 15 mg 群：$P = 0.004$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$，表 2.7.3-13）。この結果を含めて，UPA 15 mg 群及び 30 mg 群は，大部分の重要な副次評価項目で，PBO 群と比較して統計学的に有意に高い有効性を示し，統計学的有意差が認められなかった評価項目でも数値的に高い有効性を示した（M16-047 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　2.1.1，Table 14.2　2.3.1，Table 14.2　2.4.1，Table 14.2　2.6.1，Table 14.2　4.1.1，Table 14.2　4.3.1）。

青少年被験者の重要な副次評価項目の結果は，ITT_M 集団全体の結果と一貫していた。

表 2.7.3-11. 米国当局 / FDA の規制に対する主要評価項目及び重要な副次評価項目（ITT_M 集団）：M16-047 試験

| Endpoint [A]<br>Treatment | N | Within Group Point Estimate [95% CI] | Between Group Difference (UPA - PBO)<br>Point Estimate [95% CI] | Nominal P-value | Multiplicity Adjusted Results [B] |
|---|---|---|---|---|---|
| Proportion of Subjects Achieving EASI 75 at Week 16 | | | | | |
| Placebo + TCS | 304 | 26.4 [21.5, 31.4] | | | |
| UPA 15 mg QD + TCS | 300 | 64.6 [59.1, 70.0] | 38.1 [30.8, 45.4] | <0.001*** | Significant |
| UPA 30 mg QD + TCS | 297 | 77.1 [72.3, 81.9] | 50.6 [43.8, 57.4] | <0.001*** | Significant |
| Proportion of Subjects Achieving vIGA-AD of 0 or 1 with at Least Two Grades of Reduction from Baseline at Week 16 | | | | | |
| Placebo + TCS | 304 | 10.9 [7.4, 14.4] | | | |
| UPA 15 mg QD + TCS | 300 | 39.6 [34.1, 45.2] | 28.5 [22.1, 34.9] | <0.001*** | Significant |
| UPA 30 mg QD + TCS | 297 | 58.6 [53.0, 64.2] | 47.6 [41.1, 54.0] | <0.001*** | Significant |
| Proportion of Subjects Achieving an Improvement (Reduction) in Worst Pruritus NRS >= 4 from Baseline at Week 16 for Subjects with Worst Pruritus NRS >= 4 at Baseline | | | | | |
| Placebo + TCS | 294 | 15.0 [10.9, 19.0] | | | |
| UPA 15 mg QD + TCS | 288 | 51.7 [46.0, 57.5] | 36.8 [29.7, 43.8] | <0.001*** | Significant |
| UPA 30 mg QD + TCS | 291 | 63.9 [58.4, 69.4] | 48.8 [41.9, 55.7] | <0.001*** | Significant |
| Proportion of Subjects Achieving EASI 90 at Week 16 | | | | | |
| Placebo + TCS | 304 | 13.2 [9.4, 17.0] | | | |
| UPA 15 mg QD + TCS | 300 | 42.8 [37.2, 48.4] | 29.5 [22.8, 36.3] | <0.001*** | Significant |
| UPA 30 mg QD + TCS | 297 | 63.1 [57.6, 68.6] | 49.9 [43.3, 56.4] | <0.001*** | Significant |

Note: EASI = Eczema Area and Severity Index; vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis;
NRS = Numerical Rating Scale.
[A]: Results for categorical endpoints are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 (NRI-C).
[B]: Multiplicity adjusted results are obtained via the graphical multiple testing procedure controlling the overall type I error rate of all primary and ranked secondary endpoints at the 0.05 level.
***, **, * Statistically significant at 0.001, 0.01, and 0.05 level, respectively.

Program Source Code: [redacted]

| Endpoint [A]<br>Treatment | N | Within Group Point Estimate [95% CI] | Between Group Difference (UPA - PBO) Point Estimate [95% CI] | Nominal P-value | Multiplicity Adjusted Results [B] |
|---|---|---|---|---|---|
| Proportion of Subjects Achieving an Improvement (Reduction) in Worst Pruritus NRS >= 4 from Baseline at Week 4 for Subjects with Worst Pruritus NRS >= 4 at Baseline | | | | | |
| Placebo + TCS | 294 | 15.0 [10.9, 19.0] | | | |
| UPA 15 mg QD + TCS | 288 | 52.4 [46.7, 58.2] | 37.4 [30.4, 44.3] | <0.001*** | Significant |
| UPA 30 mg QD + TCS | 291 | 65.6 [60.2, 71.1] | 50.6 [43.8, 57.3] | <0.001*** | Significant |
| Proportion of Subjects Achieving EASI 75 at Week 4 | | | | | |
| Placebo + TCS | 304 | 14.8 [10.8, 18.8] | | | |
| UPA 15 mg QD + TCS | 300 | 58.7 [53.1, 64.2] | 43.8 [37.0, 50.5] | <0.001*** | Significant |
| UPA 30 mg QD + TCS | 297 | 72.4 [67.3, 77.5] | 57.6 [51.2, 63.9] | <0.001*** | Significant |
| Proportion of Subjects Achieving EASI 75 at Week 2 | | | | | |
| Placebo + TCS | 304 | 6.9 [4.1, 9.8] | | | |
| UPA 15 mg QD + TCS | 300 | 31.0 [25.8, 36.2] | 24.0 [18.1, 29.9] | <0.001*** | Significant |
| UPA 30 mg QD + TCS | 297 | 44.1 [38.5, 49.8] | 37.2 [31.0, 43.3] | <0.001*** | Significant |
| Proportion of Subjects Achieving EASI 90 at Week 4 | | | | | |
| Placebo + TCS | 304 | 4.9 [2.5, 7.4] | | | |
| UPA 15 mg QD + TCS | 300 | 28.3 [23.2, 33.4] | 23.3 [17.7, 28.9] | <0.001*** | Significant |
| UPA 30 mg QD + TCS | 297 | 43.8 [38.1, 49.4] | 38.8 [32.8, 44.8] | <0.001*** | Significant |

Note: EASI = Eczema Area and Severity Index; vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis;
NRS = Numerical Rating Scale.
[A]: Results for categorical endpoints are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 (NRI-C).
[B]: Multiplicity adjusted results are obtained via the graphical multiple testing procedure controlling the overall type I error rate of all primary and ranked secondary endpoints at the 0.05 level.
***, **, * Statistically significant at 0.001, 0.01, and 0.05 level, respectively.

Program Source Code: [redacted]

| Endpoint [A]<br>Treatment | N | Within Group Point Estimate [95% CI] | Between Group Difference (UPA - PBO) Point Estimate [95% CI] | Nominal P-value | Multiplicity Adjusted Results [B] |
|---|---|---|---|---|---|
| Proportion of Subjects Achieving EASI 100 at Week 16 for 30 mg | | | | | |
| Placebo + TCS | 304 | 1.3 [0.0, 2.6] | | | |
| UPA 30 mg QD + TCS | 297 | 22.6 [17.8, 27.3] | 21.2 [16.3, 26.1] | <0.001*** | Significant |
| Proportion of Subjects Achieving an Improvement (Reduction) in Worst Pruritus NRS >= 4 from Baseline at Week 1 for Subjects with Worst Pruritus NRS >= 4 at Baseline | | | | | |
| Placebo + TCS | 294 | 3.1 [1.1, 5.0] | | | |
| UPA 15 mg QD + TCS | 288 | 12.2 [8.4, 15.9] | 9.2 [4.9, 13.4] | <0.001*** | Significant |
| UPA 30 mg QD + TCS | 291 | 19.2 [14.7, 23.8] | 16.2 [11.3, 21.1] | <0.001*** | Significant |

Note: EASI = Eczema Area and Severity Index; vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis;
NRS = Numerical Rating Scale.
[A]: Results for categorical endpoints are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 (NRI-C).
[B]: Multiplicity adjusted results are obtained via the graphical multiple testing procedure controlling the overall type I error rate of all primary and ranked secondary endpoints at the 0.05 level.
***, **, * Statistically significant at 0.001, 0.01, and 0.05 level, respectively.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-047 試験 CSR W16 Table 14.2 1.1.1

表 2.7.3-12. 欧州当局 / EMA の規制に対する主要評価項目及び重要な副次評価項目（ITT_M 集団）：M16-047 試験

| Endpoint [A]<br>Treatment | N | Within Group Point Estimate [95% CI] | -------- Between Group Difference (UPA - PBO) -------- Point Estimate [95% CI] | Nominal P-value | Multiplicity Adjusted Results [B] |
|---|---|---|---|---|---|
| Proportion of Subjects Achieving EASI 75 at Week 16 | | | | | |
| Placebo + TCS | 304 | 26.4 [21.5, 31.4] | | | |
| UPA 15 mg QD + TCS | 300 | 64.6 [59.1, 70.0] | 38.1 [30.8, 45.4] | <0.001*** | Significant |
| UPA 30 mg QD + TCS | 297 | 77.1 [72.3, 81.9] | 50.6 [43.8, 57.4] | <0.001*** | Significant |
| Proportion of Subjects Achieving vIGA-AD of 0 or 1 with at Least Two Grades of Reduction from Baseline at Week 16 | | | | | |
| Placebo + TCS | 304 | 10.9 [7.4, 14.4] | | | |
| UPA 15 mg QD + TCS | 300 | 39.6 [34.1, 45.2] | 28.5 [22.1, 34.9] | <0.001*** | Significant |
| UPA 30 mg QD + TCS | 297 | 58.6 [53.0, 64.2] | 47.6 [41.1, 54.0] | <0.001*** | Significant |
| Proportion of Subjects Achieving an Improvement (Reduction) in Worst Pruritus NRS >= 4 from Baseline at Week 16 for Subjects with Worst Pruritus NRS >= 4 at Baseline | | | | | |
| Placebo + TCS | 294 | 15.0 [10.9, 19.0] | | | |
| UPA 15 mg QD + TCS | 288 | 51.7 [46.0, 57.5] | 36.8 [29.7, 43.8] | <0.001*** | Significant |
| UPA 30 mg QD + TCS | 291 | 63.9 [58.4, 69.4] | 48.8 [41.9, 55.7] | <0.001*** | Significant |
| Proportion of Subjects Achieving EASI 90 at Week 16 | | | | | |
| Placebo + TCS | 304 | 13.2 [9.4, 17.0] | | | |
| UPA 15 mg QD + TCS | 300 | 42.8 [37.2, 48.4] | 29.5 [22.8, 36.3] | <0.001*** | Significant |
| UPA 30 mg QD + TCS | 297 | 63.1 [57.6, 68.6] | 49.9 [43.3, 56.4] | <0.001*** | Significant |

Note: EASI = Eczema Area and Severity Index; vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis;
NRS = Numerical Rating Scale.
[A]: Results for categorical endpoints are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 (NRI-C).
Results for continuous endpoints are based on the Mixed-Effect Model Repeat Measurement (MMRM).
[B]: Multiplicity adjusted results are obtained via the graphical multiple testing procedure controlling the overall type I error rate of all primary and ranked secondary endpoints at the 0.05 level.
***, **, * Statistically significant at 0.001, 0.01, and 0.05 level, respectively.

Program Source Code: [redacted]

| Endpoint [A]<br>Treatment | N | Within Group Point Estimate [95% CI] | Between Group Difference (UPA - PBO): Point Estimate [95% CI] | Nominal P-value | Multiplicity Adjusted Results [B] |
|---|---|---|---|---|---|
| Percent Change from Baseline of Worst Pruritus NRS at Week 16 | | | | | |
| Placebo + TCS | 184 | -25.07 [-31.64, -18.49] | | | |
| UPA 15 mg QD + TCS | 260 | -58.14 [-64.24, -52.05] | -33.08 [-41.72, -24.44] | <0.001*** | Significant |
| UPA 30 mg QD + TCS | 247 | -66.85 [-72.99, -60.72] | -41.79 [-50.46, -33.11] | <0.001*** | Significant |
| Percent Change in EASI from Baseline at Week 16 | | | | | |
| Placebo + TCS | 206 | -45.86 [-50.09, -41.63] | | | |
| UPA 15 mg QD + TCS | 275 | -77.99 [-81.87, -74.10] | -32.13 [-37.35, -26.91] | <0.001*** | Significant |
| UPA 30 mg QD + TCS | 276 | -87.31 [-91.20, -83.41] | -41.45 [-46.68, -36.22] | <0.001*** | Significant |
| Proportion of Subjects Achieving an Improvement (Reduction) in Worst Pruritus NRS >= 4 from Baseline at Week 4 for Subjects with Worst Pruritus NRS >= 4 at Baseline | | | | | |
| Placebo + TCS | 294 | 15.0 [10.9, 19.0] | | | |
| UPA 15 mg QD + TCS | 288 | 52.4 [46.7, 58.2] | 37.4 [30.4, 44.3] | <0.001*** | Significant |
| UPA 30 mg QD + TCS | 291 | 65.6 [60.2, 71.1] | 50.6 [43.8, 57.3] | <0.001*** | Significant |
| Proportion of Subjects Achieving EASI 75 at Week 4 | | | | | |
| Placebo + TCS | 304 | 14.8 [10.8, 18.8] | | | |
| UPA 15 mg QD + TCS | 300 | 58.7 [53.1, 64.2] | 43.8 [37.0, 50.5] | <0.001*** | Significant |
| UPA 30 mg QD + TCS | 297 | 72.4 [67.3, 77.5] | 57.6 [51.2, 63.9] | <0.001*** | Significant |

Note: EASI = Eczema Area and Severity Index; vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis;
NRS = Numerical Rating Scale.
[A]: Results for categorical endpoints are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 (NRI-C).
Results for continuous endpoints are based on the Mixed-Effect Model Repeat Measurement (MMRM).
[B]: Multiplicity adjusted results are obtained via the graphical multiple testing procedure controlling the overall type I error rate of all primary and ranked secondary endpoints at the 0.05 level.
***, **, * Statistically significant at 0.001, 0.01, and 0.05 level, respectively.

Program Source Code: [redacted]

| Endpoint [A]<br>Treatment | N | Within Group Point Estimate [95% CI] | Between Group Difference (UPA - PBO)<br>Point Estimate [95% CI] | Nominal P-value | Multiplicity Adjusted Results [B] |
|---|---|---|---|---|---|
| Proportion of Subjects Achieving EASI 75 at Week 2 | | | | | |
| Placebo + TCS | 304 | 6.9 [4.1, 9.8] | | | |
| UPA 15 mg QD + TCS | 300 | 31.0 [25.8, 36.2] | 24.0 [18.1, 29.9] | <0.001*** | Significant |
| UPA 30 mg QD + TCS | 297 | 44.1 [38.5, 49.8] | 37.2 [31.0, 43.3] | <0.001*** | Significant |
| Proportion of Subjects Achieving EASI 90 at Week 4 | | | | | |
| Placebo + TCS | 304 | 4.9 [2.5, 7.4] | | | |
| UPA 15 mg QD + TCS | 300 | 28.3 [23.2, 33.4] | 23.3 [17.7, 28.9] | <0.001*** | Significant |
| UPA 30 mg QD + TCS | 297 | 43.8 [38.1, 49.4] | 38.8 [32.8, 44.8] | <0.001*** | Significant |
| Proportion of Subjects Achieving EASI 100 at Week 16 for 30 mg | | | | | |
| Placebo + TCS | 304 | 1.3 [0.0, 2.6] | | | |
| UPA 30 mg QD + TCS | 297 | 22.6 [17.8, 27.3] | 21.2 [16.3, 26.1] | <0.001*** | Significant |
| Proportion of Subjects Achieving an Improvement (Reduction) in Worst Pruritus NRS >= 4 from Baseline at Week 1 for Subjects with Worst Pruritus NRS >= 4 at Baseline | | | | | |
| Placebo + TCS | 294 | 3.1 [1.1, 5.0] | | | |
| UPA 15 mg QD + TCS | 288 | 12.2 [8.4, 15.9] | 9.2 [4.9, 13.4] | <0.001*** | Significant |
| UPA 30 mg QD + TCS | 291 | 19.2 [14.7, 23.8] | 16.2 [11.3, 21.1] | <0.001*** | Significant |

Note: EASI = Eczema Area and Severity Index; vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis;
NRS = Numerical Rating Scale.
[A]: Results for categorical endpoints are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 (NRI-C).
Results for continuous endpoints are based on the Mixed-Effect Model Repeat Measurement (MMRM).
[B]: Multiplicity adjusted results are obtained via the graphical multiple testing procedure controlling the overall type I error rate of all primary and ranked secondary endpoints at the 0.05 level.
***, **, * Statistically significant at 0.001, 0.01, and 0.05 level, respectively.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-047 試験 CSR W16 Table 14.2 1.2.1

表 2.7.3-13. 投与 16 週時の主要評価項目及び重要な副次評価項目（青少年，ITT_M 集団）：M16-047 試験

| Efficacy Variable | PBO (N = 40) | UPA 15 mg QD (N = 39) | UPA 30 mg QD (N = 37) |
|---|---|---|---|
| EASI 75, n (%) [95% CI] | 12 (30.0) [15.8, 44.2] | 22 (56.4)* [40.8, 72.0] | 28 (75.7)*** [61.9, 89.5] |
| vIGA Score of 0/1, n (%) [95% CI][a] | 3 (7.5) [0.0, 15.7] | 12 (30.8)** [16.3, 45.3] | 24 (64.9)*** [49.5, 80.2] |
| Reduction in worst pruritus NRS ≥4 from Baseline[b], n (%) [95% CI] | 5 (13.2)[c] [2.4, 23.9] | 15 (41.7)[c, **] [25.6, 57.8] | 18 (54.5)[c, ***] [37.6, 71.5] |

CI = confidence interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; ITT = intent-to-treat; PBO = placebo; QD = once daily; UPA = upadacitinib; vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for atopic dermatitis

a. With at least 2 grades of reduction from baseline.

b. Among subjects with baseline worst pruritus NRS ≥ 4.

c. N = 38 in PBO group, 36 in UPA 15 mg group, 33 in UPA 30 mg group.

*p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001

相互参照：M16-047 試験 CSR W16 Table 14.2 2.1.1, Table 14.2 3.1.1, Table 14.2 4.1.1

### 2.7.3.2.3 M17-377 試験

M17-377 試験は，副腎皮質ステロイド外用薬若しくはカルシニューリン阻害外用薬で効果不十分であった，又はアトピー性皮膚炎に対する全身療法歴を有する日本人の中等症から重症の青少年及び成人アトピー性皮膚炎患者を対象に，副腎皮質ステロイド外用薬併用下でウパダシチニブの安全性をプラセボと比較するランダム化，二重盲検，第 III 相試験である。試験デザインの概略を図 2.7.3-3 に示す。

二重盲検投与期では，PBO 群，UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg 群（いずれも 1 日 1 回投与）にそれぞれ 1:1:1 の割合でランダムに被験者を割り付け，副腎皮質ステロイド外用薬併用下で 16 週間投与した。ベースライン疾患重症度（中等症［vIGA-AD スコア 3］，重症［vIGA-AD スコア 4］），及び年齢（18 歳未満，18～40 歳，40 歳超）を層別因子とした。

投与 16 週時に，盲検継続投与期へ移行し，二重盲検投与期で PBO 群に割り付けられた被験者を UPA 15 mg 群又は 30 mg 群（いずれも 1 日 1 回投与）に 1:1 の割合で再度ランダムに割り付け，治験薬を投与した（以下，それぞれ PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群と記載）。投与 52 週時（36 週間の盲検継続投与期の完了）後は，非盲検長期継続投与期として投与 160 週時まで治験薬の投与を継続することとした。二重盲検投与期で UPA 15 mg 群又は 30 mg 群に割り付けられた被験者は，同じ用量で投与 160 週時まで継続投与することとした（以下，それぞれ UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群と記載）。

すべての被験者は，ベースラインより以下のステップダウンレジメンで，副腎皮質ステロイド外用薬又はカルシニューリン阻害外用薬の併用投与を開始し，投与 16 週時まで継続した。

- 活動性病変部に Medium 強度の副腎皮質ステロイド外用薬を最大 3 週間 1 日 1 回外用した。皮膚の薄い領域（顔面，頚部，間擦部及び鼠径部）又は Medium 強度の副腎皮質ステロイド外用薬が安全でないと考えられる部位（例：皮膚萎縮部位）には Low 強度の副腎皮質ステロイド外用薬又はカルシニューリン阻害外用薬を外用した。推奨される副腎皮質ステロイド外用薬の種類及び強度レベルについては，表 2.7.3-14 を参照すること。
- 病変が鎮静された場合（正常化又はほぼ正常化），又は 3 週間連続して Medium 強度の副腎皮質ステロイド外用薬を 1 日 1 回外用した後，Medium 強度から Low 強度の副腎皮質ステロイド外用薬に切り替え，1 日 1 回，7 日間治療し，その後中止した。皮膚の敏感な部位には，Low 強度の副腎皮質ステロイド外用薬又はカルシニューリン阻害外用薬を漸減した上で中止した。
- 病変が再燃又は持続する場合は，局所又は全身性の副腎皮質ステロイド外用薬の有害反応の徴候がない限り，病変が鎮静されるまで上述のステップダウンアプローチによる治療を再開した。
- 局所又は全身性副腎皮質ステロイド外用薬の有害反応の徴候について被験者を観察し，必要に応じて，ステップダウン治療を行うか，治療を中止することとした。医学的に推奨される場合（例えば被験者が広範囲の副腎皮質ステロイド外用薬による前治療を受け，皮膚線状，皮膚萎縮又は挫傷などの副腎皮質ステロイド外用薬の副作用の臨床徴候がある），外用療法の期間及び強度を制限することを可とした。
- 投与 16 週時以降，治験責任（担当）医師の裁量でアトピー性皮膚炎に対する併用外用療法の提供を可とした。

**表 2.7.3-14. 推奨されるステロイド外用薬の強度レベル*：M17-377 試験**

| 強度 [a] | 推奨されるステロイド外用薬 |
|---|---|
| Low[b] | ヒドロコルチゾン 1%クリーム |
| Medium | トリアムシノロンアセトニド 0.1%クリーム<br>フルオシノロンアセトニド 0.025%軟膏 |

* 米国ガイドラインに従った強度レベル。

a 被験者がこれらの副腎皮質ステロイド外用薬に不耐応である場合，又はそれらが利用できない場合，M17-377 試験治験実施計画書付録 F に示したリストから同じ強度の副腎皮質ステロイド外用薬を代用することができることとした。

b 敏感な領域（例えば，顔面，頚部，間擦部，鼠径部）には Low 強度のステロイドを適用した。

ウェットラップを用いて必須併用薬の副腎皮質ステロイド外用薬又はカルシニューリン阻害外用薬を塗布することを禁止した。

治験薬の早期中止後，副腎皮質ステロイド外用薬又はカルシニューリン阻害外用薬のステップダウンレジメンの適用，並びに 1 日 2 回の外用エモリエントの要否は，治験責任（担当）医師の判断に基づいて決定することを可とした。

投与 4 週時以降，以下の条件を満たし，医学的に必要であると判断された場合は，アトピー性皮膚炎に対するレスキュー治療を実施することを可とした。

- 投与 4～24 週時：直近 2 回の規定来院時に EASI 50 を達成していない被験者
- 投与 24 週時以降：規定来院又は規定外来院時に EASI 50 を達成していない被験者

レスキュー治療の第 1 段階は High 又は Very high 強度の副腎皮質ステロイド外用薬（表 2.7.3-15［より高強度の副腎皮質ステロイド外用薬が安全ではないとみなされない限り］）又はその他のアトピー性皮膚炎に対する外用薬による外用療法にとどめ，全身療法の実施は 7 日以上の外用療法後に効果不十分な被験者に限定することとした。

投与 16 週時の来院以降，治験責任（担当）医師の判断でアトピー性皮膚炎に対する外用併用療法を行うことができ，レスキュー治療とはみなさないこととした。有効性の解析では，アトピー性皮膚炎に対する全身療法のみをレスキュー治療とした。

**表 2.7.3-15. 推奨されるレスキューステロイド外用薬の強度レベル*：M17-377 試験**

| 強度 [a] | 推奨されるステロイド外用薬 |
|---|---|
| High | モメタゾン 0.1%軟膏 |
| Very high | 増強ベタメタゾンジプロピオン酸エステル 0.05%軟膏<br>クロベタゾールプロピオン酸エステル 0.05%クリーム |

* 米国ガイドラインに従った強度レベル。

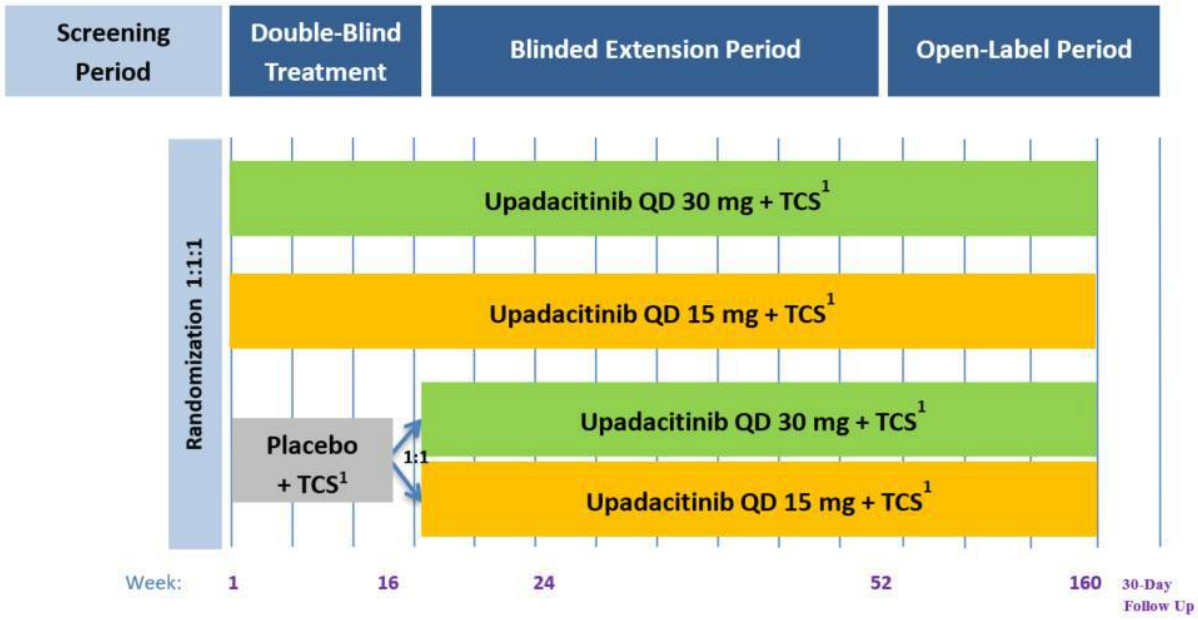
a 被験者がこれらの副腎皮質ステロイド外用薬に不耐応である場合，又はそれらが利用できない場合，M17-377 試験治験実施計画書付録 F に示したリストから同じ強度の副腎皮質ステロイド外用薬を代用することができることとした。

本承認申請では投与 24 週のデータカットオフ時の中間報告書を用いた。更新時に，投与 52 週のデータカットオフ時の中間報告書を用いた。

すべてのランダム化された被験者を ITT 集団とし，有効性解析対象集団とした。有効性は，実際に投与を受けた治験薬ではなく，ランダム化された投与群に基づき解析を実施した。

二重盲検投与期でプラセボにランダム化され，盲検継続投与期及び非盲検長期継続投与期に移行しなかった被験者は，盲検継続投与期及び非盲検長期継続投与期の解析対象から除外された。

図 2.7.3-3. 試験デザインの概略：M17-377 試験




EASI 75 = 75% reduction in Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator's Global Assessment; QD = once daily; TCS = topical corticosteroids
1. Topical calcineurin inhibitors permitted for use in areas where TCS generally not advisable.

M17-377 試験の二重盲検投与期では，青少年 29 名を含む 272 名（UPA 15 mg 群 91 名，UPA 30 mg 群 91 名，PBO 群 90 名）がランダム化され，全員が治験薬の投与を受けた（付録 表 2.7.3.6-9）。盲検継続投与期には 264 名（UPA 15 mg 群 89 名，UPA 30 mg 群 88 名，PBO 群 87 名）が移行し，全員が治験薬の投与を受けた（付録 表 2.7.3.6-10）。

ITT 集団の人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性は，各 UPA 群と PBO 群で均衡していた。ITT 集団の大部分は男性（77.6%）であり，年齢の範囲は 13～66 歳であった（表 2.7.3-28）。ベースラインのアトピー性皮膚炎の罹病期間（平均値，以下同様）は 22.769 年，EASI スコアは 34.91，vIGA-AD スコアは 3.5，最悪のかゆみの NRS は 6.799 であった（表 2.7.3-30）。

青少年の人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性は，アトピー性皮膚炎の罹病期間の平均値（10.653 年）を除き，ITT 集団全体と同様であった。

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

264 名（UPA 15 mg / UPA 15 mg 群 89 名，UPA 30 mg / UPA 30 mg 群 88 名，PBO / UPA 15 mg 群 42 名，PBO / UPA 30 mg 群 45 名）が盲検継続投与期に移行し，すべての被験者が盲検継続投与期に治験薬の投与を受けた（付録 表 2.7.3.6-11）。

ITT 集団の人口統計学的特性及びベースラインのその他の基準値の特性は，各投与群でおおむね均衡しており，投与 24 週時カットオフデータと同様の傾向が認められた（付録 表 2.7.3.6-12，表 2.7.3.6-13）。

**その他の探索的評価項目**

本試験では，有効性については，その他の探索的評価項目として評価した。

投与 16 週時のその他の探索的評価項目の結果を表 2.7.3-16 に示す。なお，M17-377 試験の投与 24 週時カットオフ後に，プラセボ群の 1 名で投与 16 週時にレスキュー治療が追加されたため（M17-377 試験総括報告書［52 週時］Table 14.1 3.1），投与 52 週時カットオフデータでは，投与 16 週時以降の EASI 50，75 及び 90 を達成した被験者の割合，投与 2 週時以降の EASI スコアのベースラインからの変化率（%）及び変化量，盲検継続投与期以降の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合，盲検継続投与期以降の最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合，並びに投与 1 週時以降の最悪のかゆみの NRS のベースラインからの変化率（%）及び変化量が更新された（M17-377 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2 1.1，Table 14.2 2.1，Table 14.2 3.1，Table 14.2 5.1，Table 14.2 6.1，Table 14.2 7.1，Table 14.2 9.1，Table 14.2 10.1，Table 14.2 11.1）。

vIGA-AD

投与 16 週時の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），この改善効果は投与 24 週時まで持続した（M17-377 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2 7.1）。

EASI

投与 16 週時に EASI 50，EASI 75 及び EASI 90 を達成した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（いずれも UPA 15 mg 群 $P < 0.001$，UPA 30 mg 群 $P < 0.001$），この改善効果は投与 24 週時まで持続した（M17-377 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2 1.1，Table 14.2 2.1，Table 14.2 3.1）。

投与 16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率（%）及び変化量は，いずれも PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（いずれも UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$，M17-377 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2 5.1，Table 14.2 6.1）。

NRS

最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg



68

群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），この改善効果は投与 24 週時まで持続した（M17-377 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　9.1）。

投与 16 週時の最悪のかゆみの NRS のベースラインからの変化率（%）及び変化量は，いずれも PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（いずれも UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$，M17-377 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　10.1，Table 14.2　11.1）。

青少年被験者では，投与 16 週時のその他の探索的評価項目（vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合，EASI 75 を達成した被験者の割合，最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合）は，いずれも PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で数値的に高かった（表 2.7.3-17）。

表 2.7.3-16. 投与 16 週時のその他の探索的評価項目（ITT 集団）：M17-377 試験

| Efficacy Variable | PBO (N = 90) | UPA 15 mg QD (N = 91) | UPA 30 mg QD (N = 91) |
|---|---|---|---|
| vIGA-AD Score of 0/1 (NRI), n (%) [95% CI][a] | 6 (6.7) [1.5, 11.8] | 37 (40.7)*** [30.6, 50.8] | 43 (47.3)*** [37.0, 57.5] |
| Percent change in EASI (MMRM) LS Mean (SE) [95% CI] | –36.33 (3.870)[c] [–43.95, –28.71] | –75.47 (3.465)[c, ***] [–82.29, –68.65] | –82.36 (3.478)[c, ***] [–89.21, –75.51] |
| EASI 90 (NRI), n (%) [95% CI] | 5 (5.6) [0.8, 10.3] | 38 (41.8)*** [31.6, 51.9] | 44 (48.4)*** [38.1, 58.6] |
| EASI 75 (NRI), n (%) [95% CI] | 16 (17.8) [9.9, 25.7] | 59 (64.8)*** [55.0, 74.6] | 68 (74.7)*** [65.8, 83.7] |
| EASI 50 (NRI), n (%) [95% CI] | 25 (27.8) [18.5, 37.0] | 77 (84.6)*** [77.2, 92.0] | 79 (86.8)*** [79.9, 93.8] |
| Reduction in worst pruritus NRS ≥ 4 from Baseline[b] (NRI), n (%) [95% CI] | 11 (12.2) [5.5, 19.0] | 37 (41.1)[d, ***] [30.9, 51.3] | 43 (47.3)*** [37.0, 57.5] |
| Percent change from Baseline in worst pruritus NRS (MMRM), LS Mean (SE) [95% CI] | –28.357 (3.9754)[e] [–36.176, –20.538] | –47.103 (3.6952)[e, ***] [–54.376, –39.831] | –53.660 (3.6857)[e, ***] [–60.914, –46.406] |

CI = confidence interval; DB = double blind; LS Mean = least squares mean; MMRM = Mixed-Effect Model Repeat Measurement; NRI = non-responder imputation; NRS = numerical rating score; PBO = placebo; QD = once daily; SE = standard error; UPA = upadacitinib; vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for atopic dermatitis

a. With at least 2 grades of reduction.

b. Among subjects with baseline pruritus NRS ≥ 4.

c. N = 58 in PBO group, 86 in UPA 15 mg group, 86 in UPA 30 mg group.

d. N = 90.

e. N = 57 in PBO group, 83 in UPA 15 mg group, 86 in UPA 30 mg group.

***p < 0.001

Note: MMRM is the mixed-effect model repeat measurement with baseline, treatment, visit, treatment by visit interaction, and stratification factors in the model. An unstructured variance covariance matrix is used. Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose of study drug or randomization if no study drug is given. Subjects with non-missing baseline and at least one post-baseline value and reach Week 16 are included in the analyses.

相互参照：M17-377 試験 CSR W52 Table 14.2 1.1, Table 14.2 2.1, Table 14.2 3.1, Table 14.2 5.1, Table 14.2 7.1, Table 14.2 9.1, Table 14.2 10.1

表 2.7.3-17. 投与 16 週時のその他の探索的評価項目（青少年，ITT 集団）：M17-377 試験

| Efficacy Variable | PBO (N = 9) | UPA 15 mg QD (N = 10) | UPA 30 mg QD (N = 10) |
|---|---|---|---|
| vIGA-AD Score of 0/1, n (%) [95% CI][a] | 1 (11.1) [0.0, 31.6] | 7 (70.0)* [41.6, 98.4] | 5 (50.0) [19.0, 81.0] |
| EASI 75, n (%) [95% CI] | 2 (22.2) [0.0, 49.4] | 7 (70.0) [41.6, 98.4] | 9 (90.0)** [71.4, 100.0] |
| Reduction in worst pruritus NRS ≥ 4 from Baseline[b] (NRI), n (%) [95% CI] | 0 [0.0, 0.0] | 1 (10.0) [0.0, 28.6] | 3 (30.0) [1.6, 58.4] |

CI = confidence interval; DB = double-blind; EASI = Eczema Area and Severity Index; ITT = intent-to-treat; MMRM = Mixed-Effect Model Repeat Measurement; NRI = non-responder imputation; PBO = placebo; QD = once daily; SE = standard error; UPA = upadacitinib; vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for atopic dermatitis

a. With at least 2 grades of reduction from baseline.

b. Among subjects with baseline worst pruritus NRS ≥ 4.

*p < 0.05, **p < 0.01

相互参照：M17-377 試験 CSR W24 Table 14.2 1.1, Table 14.2 7.1, Table 14.2 9.1

### 2.7.3.2.4 M16-048 試験

M16-048 試験は，副腎皮質ステロイド外用薬若しくはカルシニューリン阻害外用薬で効果不十分であった，又は外用療法が医学的に推奨できない中等症から重症の成人アトピー性皮膚炎患者を対象に，ウパダシチニブの有効性及び安全性をプラセボと比較する，ランダム化，二重盲検，第 IIb 相試験である。試験デザインの概略を図 2.7.3-4 に示す。

第 1 ピリオドでは，PBO 群，UPA 7.5 mg 群，UPA 15 mg 群，及び UPA 30 mg 群（いずれも 1 日 1 回投与）にそれぞれ 1:1:1:1 の割合でランダムに被験者を割り付け，16 週間投与した。地理的地域（米国・プエルトリコ・カナダ，欧州連合・オーストラリア，日本）を層別因子とした。主要評価項目（投与 16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率）では，PBO 群，UPA 7.5 mg 群，UPA 15 mg 群，及び UPA 30 mg 群での用量反応関係を確認することとした。

投与 16 週時に第 2 ピリオドへ移行し，第 1 ピリオドで PBO 群に割り付けられた被験者を PBO 群又は UPA 30 mg 群（いずれも 1 日 1 回投与）に，UPA 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群に割り付けられた被験者を PBO 群又はウパダシチニブの同用量群（いずれも 1 日 1 回投与）に，それぞれ 1:1 の割合で再度ランダムに割り付け，72 週間投与した。地理的地域及び投与 16 週時の EASI 75 の達成の有無を層別因子とした。

第 1 ピリオドのウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 及び 30 mg 投与を第 2 ピリオドでも継続した群を，それぞれ UPA 7.5 mg / UPA 7.5 mg 群，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群と記載する。第 1 ピリオドのウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 及び 30 mg 投与を第 2 ピリオドでプラセボ投与に切り替えた群を，それぞれ UPA 7.5 mg / PBO 群，UPA 15 mg / PBO 群及



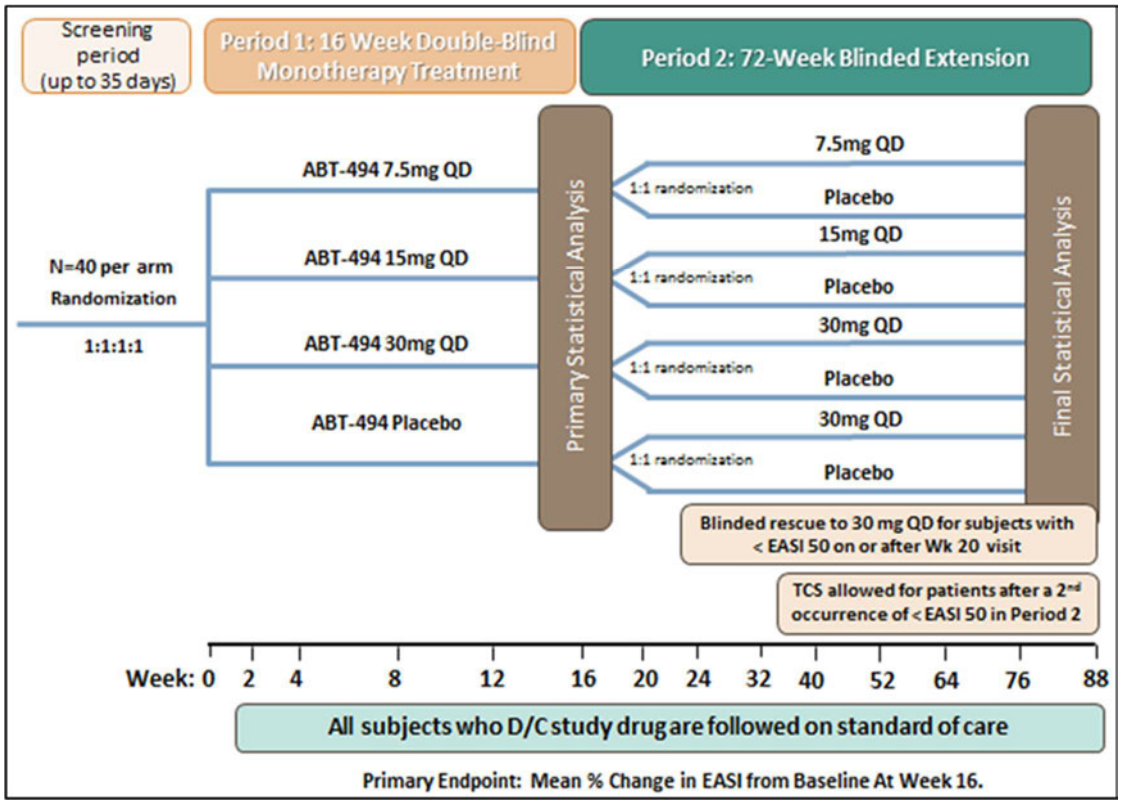
71

び UPA 30 mg / PBO 群と記載する。また，第 1 ピリオドのプラセボ投与を第 2 ピリオドでも継続した群を PBO / PBO 群，第 1 ピリオドのプラセボ投与を第 2 ピリオドでウパダシチニブ 30 mg 投与に切り替えた群を PBO / UPA 30 mg 群と記載する。

すべてのランダム化された被験者を ITT 集団とし，有効性解析対象集団とした。ITT 集団は第 1 ピリオド及び第 2 ピリオドでそれぞれ設定した。第 1 ピリオドの ITT 集団は投与 1 日目にランダム化されたすべての被験者とした。第 2 ピリオドの ITT 集団は第 2 ピリオドの登録時に再ランダム化されたすべての被験者とした。

有効性は，被験者は実際に投与を受けた治験薬ではなく，割り付けられた治験薬に基づき解析を実施した。

図 2.7.3-4. 試験デザインの概略：M16-048 試験




D/C = discontinue; EASI = Eczema Area and Severity Index; QD = once daily; TCS = topical corticosteroids
相互参照：M16-048 試験 CSR Figure 1

M16-048 試験の第 1 ピリオドでは，167 名（UPA 7.5 mg 群 42 名，UPA 15 mg 群 42 名，UPA 30 mg 群 42 名，PBO 群 41 名）がランダム化され，このうち 166 名（UPA 7.5 mg 群 42 名，UPA 15 mg 群 42 名，UPA 30 mg 群 42 名，PBO 群 40 名）が治験薬の投与を受けた（付録 表 2.7.3.6-

14）。第 2 ピリオドでは，126 名（UPA 7.5 mg 群 31 名，UPA 15 mg 群 37 名，UPA 30 mg 群 38 名，PBO 群 20 名）が再ランダム化され，すべての被験者が治験薬の投与を受けた（付録表 2.7.3.6-15）。

ITT 集団の人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性は，各 UPA 群と PBO 群で均衡していた。ITT 集団の男性の割合は 62.3%，年齢の範囲は 18～75 歳であった（表 2.7.3-32）。ベースライン時のアトピー性皮膚炎の罹病期間（平均値，以下同様）は 26.02 年，EASI スコアは 30.89，かゆみの NRS は 6.46 であり，IGA スコアはすべての被験者で 3（58.1%）又は 4（41.9%）であった（表 2.7.3-34）。

### 主要評価項目

投与 16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率（%）を表 2.7.3-18 に示す。

投与 16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率（%）は，PBO 群と比較して UPA 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 7.5 mg 群：$P = 0.032$，UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），用量反応関係が認められた（M16-048 試験総括報告書 Table 14.2　1.1.1）。

表 2.7.3-18.　主要評価項目：投与 16 週時の EASI スコア（LOCF，第 1 ピリオドの ITT 集団）：M16-048 試験

| Dose | Mean Percentage Improvement in EASI Score |
|---|---|
| Upadacitinib 30 mg QD (n = 42) | 74%*** |
| Upadacitinib 15 mg QD (n = 42) | 62%*** |
| Upadacitinib 7.5 mg QD (n = 42) | 39%* |
| Placebo (n = 39) | 23% |

EASI = Eczema Area and Severity Index; QD = once daily
*p < 0.05, ***p < 0.001
相互参照：M16-048 試験 CSR Table 10

### 重要な副次評価項目

第 1 ピリオドの重要な副次評価項目の結果を表 2.7.3-19 に示す。

大部分の重要な副次評価項目で，PBO 群と比較して UPA 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群で臨床的に重要かつ統計学的に有意に高い有効性が認められた。また，大部分の重要な評価項目（EASI，IGA，かゆみの NRS）で，用量反応関係が示された。

EASI

投与 16 週時に EASI 75，EASI 50，及び EASI 90 を達成した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（EASI 75 を達成した被

験者の割合は UPA 7.5 mg 群：$P = 0.022$，UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$，EASI 50 を達成した被験者の割合は UPA 7.5 mg 群：$P = 0.003$，UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$，EASI 90 を達成した被験者の割合は UPA 7.5 mg 群：$P = 0.049$，UPA 15 mg 群：$P = 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$，M16-048 試験総括報告書 Table 14.2　1.2.1，Table 14.2　1.5，Table 14.2　1.6）。

IGA

投与 16 週時に IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（UPA 7.5 mg 群：$P = 0.044$，UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$，M16-048 試験総括報告書 Table 14.2　1.3.1）。

かゆみの NRS

投与 16 週時のかゆみの NRS のベースラインからの変化率（%）は，PBO 群と比較して UPA 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（UPA 7.5 mg 群：$P = 0.003$，UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$，M16-048 試験総括報告書 Table 14.2　1.4.1）。

かゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，投与 16 週時にかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（UPA 7.5 mg 群：$P = 0.021$，UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$，M16-048 試験総括報告書 Table 14.2　1.4.2）。

SCORAD

投与 16 週時の SCORAD スコアのベースラインからの変化率（%）は，PBO 群と比較して UPA 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（UPA 7.5 mg 群：$P = 0.004$，UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$，M16-048 試験総括報告書 Table 14.2　1.8.1）。

投与 16 週時に SCORAD スコアのベースラインからの 50%以上の低下（以下「SCORAD 50」）を達成した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（UPA 7.5 mg 群：$P = 0.008$，UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$，M16-048 試験総括報告書 Table 14.2　1.9）。

投与 16 週時に SCORAD スコアのベースラインからの 75%以上の低下（以下「SCORAD 75」）及び 90%以上の低下（以下「SCORAD 90」）を達成した被験者の割合は，いずれも PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（SCORAD 75 を達成した被験者の割合は UPA 15 mg 群：$P = 0.006$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$，SCORAD 90 を達成した被験者の割合は UPA 15 mg 群：$P = 0.048$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$，M16-048 試験総括報告書 Table 14.2　1.10，Table 14.2　1.11）。

アトピー性皮膚炎罹患 BSA

投与 16 週時のアトピー性皮膚炎罹患体表面積（以下「BSA」）（%）のベースラインからの変化量は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$，M16-048 試験総括報告書 Table 14.2　1.12）。

表 2.7.3-19. 第 1 ピリオドの重要な副次評価項目（第 1 ピリオドの ITT 集団）：M16-048 試験

| | Week 16 (unless otherwise specified) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **PBO (N = 41)** | **UPA 7.5 mg QD (N = 42)** | **UPA 15 mg QD (N = 42)** | **UPA 30 mg QD (N = 42)** |
| EASI score | | | | |
| % change in EASI at Wk 8, LS mean | 18% | 44%*** | 65%*** | 83%*** |
| EASI 50 at Wk 16, % | 22% | 50%** | 71%*** | 83%*** |
| EASI 50 at Wk 8, % | 22% | 55%*** | 71%*** | 93%*** |
| EASI 75 at Wk 16, % | 10% | 29%* | 52%*** | 69%*** |
| EASI 75 at Wk 8, % | 7% | 31%** | 52%*** | 81%*** |
| EASI 90 at Wk 16, % | 2% | 14%* | 26%** | 50%*** |
| EASI 90 at Wk 8, % | 0% | 10% | 26%*** | 45%*** |
| IGA score | | | | |
| 0/1 Score at Wk 16, % | 2% | 14%* | 31%*** | 50%*** |
| Pruritus NRS | | | | |
| % change in pruritus NRS at Wk 16, LS mean | 10% | 40%** | 48%*** | 69%*** |
| pruritus NRS score improvement ≥ 4-point from Baseline of ≥ 4 at Wk 16 | 6% | 24%* | 59%*** | 53%*** |
| SCORAD score | | | | |
| % change in SCORAD score at Wk 16, LS mean | 12% | 33% ** | 47%*** | 60%*** |
| % change in SCORAD score at Wk 8, LS mean | 7% | 35%*** | 44%*** | 65%*** |
| SCORAD 50 at Wk 16, % | 7% | 29%** | 43%*** | 62%*** |
| SCORAD 50 at Wk 8, % | 7% | 33%** | 43%*** | 76%*** |
| SCORAD 75 at Wk 16, % | 2% | 5% | 21%** | 41%*** |
| SCORAD 75 at Wk 8, % | 0% | 10%* | 10% | 31%*** |
| SCORAD 90 at Wk 16, % | 0% | 2% | 10%* | 24%*** |
| SCORAD 90 at Wk 8, % | 0% | 5% | 2% | 14%* |
| BSA | | | | |
| % BSA affected at Wk 16, LS mean | 4% | 12% | 27%*** | 31%*** |

BSA = body surface area; CI = confidence interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigator's Global Assessment; LS = least square; NRS = Numerical Rating Scale; PBO = placebo; QD = once daily; SCORAD = Scoring Atopic Dermatitis; UPA = upadacitinib; Wk = Week

*p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001

相互参照：M16-048 試験 CSR Table 11

### 2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

#### 2.7.3.3.1 試験対象集団

##### 2.7.3.3.1.1 M16-045 試験

**人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性**

M16-045 試験の人口統計学的特性の要約を表 2.7.3-20（ITT_M 集団）及び表 2.7.3-21（青少年，ITT_M 集団）に，ベースラインのその他の基準値の特性の要約を表 2.7.3-22（ITT_M 集団）及び表 2.7.3-23（青少年，ITT_M 集団）に示す。また，疾患歴を M16-045 試験総括報告書（16 週時）Table 14.1 6 に，アトピー性皮膚炎に対する前治療歴を M16-045 試験総括報告書（16 週時）Table 14.1 7.3.1 及び Table 14.1 7.3.2 に，前治療歴を M16-045 試験総括報告書（16 週時）Table 14.1 7.1 に，併用薬を M16-045 試験総括報告書（16 週時）Table 14.1 7.2.1（二重盲検投与期）及び Table 14.1 7.2.2（盲検継続投与期）に示す。

人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性は投与群間でおおむね均衡していた。

ITT_M 集団の男性の割合は 53.8%，白人の割合は 65.5%，BMI 25 kg/m$^2$ 未満の割合は 50.1%，年齢の平均値は 34.0 歳（範囲 12～75 歳），体重の平均値は 74.28 kg（範囲：36.3～170.1 kg）であった。

ベースライン時のアトピー性皮膚炎の罹病期間（平均値［範囲］，以下同様）は 20.738 年（0.04～72.10 年），EASI スコアは 29.46（16.0～71.4），最悪のかゆみの NRS は 7.260（0.29～10.00）であり，vIGA-AD スコアはすべての被験者で 3（54.8%）又は 4（45.2%）であった。投与群を通じて，疾患活動性は中等症から重症のアトピー性皮膚炎を反映していた。

全体で多く認められた疾患歴は，呼吸器，胸郭および縦隔障害（60.6%）であり，次いで免疫系障害（52.7%）であった。これらの疾患歴を有する被験者の割合は，投与群間で均衡していた。アトピー性皮膚炎に対する前治療歴では，385 名（45.5%）が非生物学的免疫抑制剤による全身療法を受け，24 名（2.8%）が生物学的製剤による全身療法を受けていた。これらの前治療歴を有する被験者の割合は，投与群間で均衡していた。また，併用薬の使用状況は投与群間で類似していた。

青少年の人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性は，アトピー性皮膚炎の罹病期間の平均値（12.670 年）を除き，ITT_M 集団全体と同様であった。

表 2.7.3-20. 人口統計学的特性の要約（ITT_M 集団）：M16-045 試験

| | Placebo (N=281) | Active: UPA 15 mg QD (N=281) | Active: UPA 30 mg QD (N=285) | Active: Total (N=566) | Total (N=847) |
|---|---|---|---|---|---|
| Sex - n (%) | | | | | |
| Male | 144 (51.2) | 157 (55.9) | 155 (54.4) | 312 (55.1) | 456 (53.8) |
| Female | 137 (48.8) | 124 (44.1) | 130 (45.6) | 254 (44.9) | 391 (46.2) |
| Ethnicity - n (%) | | | | | |
| Hispanic or Latino | 33 (11.7) | 35 (12.5) | 41 (14.4) | 76 (13.4) | 109 (12.9) |
| Not Hispanic or Latino | 248 (88.3) | 246 (87.5) | 244 (85.6) | 490 (86.6) | 738 (87.1) |
| Race - n (%) | | | | | |
| White | 182 (64.8) | 182 (64.8) | 191 (67.0) | 373 (65.9) | 555 (65.5) |
| Black or African American | 21 (7.5) | 26 (9.3) | 8 (2.8) | 34 (6.0) | 55 (6.5) |
| Asian | 69 (24.6) | 63 (22.4) | 71 (24.9) | 134 (23.7) | 203 (24.0) |
| American Indian/Alaska Native | 3 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 3 (0.4) |
| Native Hawaiian or Other Pacific Islander | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 2 (0.4) | 3 (0.4) |
| Other | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Multiple | 5 (1.8) | 9 (3.2) | 14 (4.9) | 23 (4.1) | 28 (3.3) |
| Age Group 1 (years) - n (%) | | | | | |
| < 18 | 40 (14.2) | 42 (14.9) | 42 (14.7) | 84 (14.8) | 124 (14.6) |
| >= 18 | 241 (85.8) | 239 (85.1) | 243 (85.3) | 482 (85.2) | 723 (85.4) |

Note: Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo (N=281) | Active: UPA 15 mg QD (N=281) | Active: UPA 30 mg QD (N=285) | Active: Total (N=566) | Total (N=847) |
|---|---|---|---|---|---|
| Age Group 2 (years) - n (%) | | | | | |
| < 18 | 40 (14.2) | 42 (14.9) | 42 (14.7) | 84 (14.8) | 124 (14.6) |
| 18 - < 40 | 145 (51.6) | 143 (50.9) | 154 (54.0) | 297 (52.5) | 442 (52.2) |
| 40 - < 65 | 85 (30.2) | 83 (29.5) | 74 (26.0) | 157 (27.7) | 242 (28.6) |
| >= 65 | 11 (3.9) | 13 (4.6) | 15 (5.3) | 28 (4.9) | 39 (4.6) |
| Age (years) | | | | | |
| n | 281 | 281 | 285 | 566 | 847 |
| Mean (SD) | 34.4 (15.50) | 34.1 (15.72) | 33.6 (15.84) | 33.8 (15.77) | 34.0 (15.67) |
| Median | 31.0 | 30.0 | 29.0 | 29.0 | 30.0 |
| Min, Max | 12, 75 | 12, 74 | 12, 75 | 12, 75 | 12, 75 |
| Weight (kg) | | | | | |
| n | 281 | 281 | 285 | 566 | 847 |
| Mean (SD) | 75.53 (19.935) | 74.22 (19.361) | 73.09 (18.325) | 73.65 (18.838) | 74.28 (19.218) |
| Median | 73.00 | 70.30 | 70.80 | 70.30 | 71.00 |
| Min, Max | 38.3, 170.1 | 40.0, 160.6 | 36.3, 151.0 | 36.3, 160.6 | 36.3, 170.1 |
| Height (cm) | | | | | |
| n | 275 | 280 | 282 | 562 | 837 |
| Mean (SD) | 167.65 (10.360) | 169.48 (9.615) | 168.73 (10.049) | 169.10 (9.834) | 168.62 (10.027) |
| Median | 167.00 | 170.00 | 169.00 | 169.05 | 169.00 |
| Min, Max | 139.7, 198.1 | 147.0, 198.0 | 142.5, 191.0 | 142.5, 198.0 | 139.7, 198.1 |
| BMI (kg/m^2) | | | | | |
| n | 275 | 280 | 282 | 562 | 837 |
| Mean (SD) | 26.72 (6.291) | 25.78 (6.147) | 25.61 (5.867) | 25.69 (6.003) | 26.03 (6.114) |
| Median | 25.60 | 24.45 | 24.45 | 24.45 | 24.90 |
| Min, Max | 16.3, 52.9 | 15.4, 55.4 | 15.6, 50.2 | 15.4, 55.4 | 15.4, 55.4 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo (N=281) | Active: UPA 15 mg QD (N=281) | Active: UPA 30 mg QD (N=285) | Active: Total (N=566) | Total (N=847) |
|---|---|---|---|---|---|
| BMI (kg/m^2) - n (%) | | | | | |
| < 25 | 121 (44.0) | 148 (52.9) | 150 (53.2) | 298 (53.0) | 419 (50.1) |
| 25 - < 30 | 89 (32.4) | 80 (28.6) | 76 (27.0) | 156 (27.8) | 245 (29.3) |
| >= 30 | 65 (23.6) | 52 (18.6) | 56 (19.9) | 108 (19.2) | 173 (20.7) |
| Missing | 6 | 1 | 3 | 4 | 10 |
| Geographic Region - n (%) | | | | | |
| US/Puerto Rico/Canada | 128 (45.6) | 128 (45.6) | 129 (45.3) | 257 (45.4) | 385 (45.5) |
| Japan | 14 (5.0) | 15 (5.3) | 16 (5.6) | 31 (5.5) | 45 (5.3) |
| China | 14 (5.0) | 14 (5.0) | 17 (6.0) | 31 (5.5) | 45 (5.3) |
| Other | 125 (44.5) | 124 (44.1) | 123 (43.2) | 247 (43.6) | 372 (43.9) |
| Tobacco$ - n (%) | | | | | |
| Current | 56 (20.0) | 48 (17.1) | 54 (18.9) | 102 (18.0) | 158 (18.7) |
| Former | 41 (14.6) | 40 (14.2) | 32 (11.2) | 72 (12.7) | 113 (13.4) |
| Never | 183 (65.4) | 193 (68.7) | 199 (69.8) | 392 (69.3) | 575 (68.0) |
| Unknown | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Alcohol$ - n (%) | | | | | |
| Current | 148 (53.2) | 134 (47.9) | 147 (51.8) | 281 (49.8) | 429 (51.0) |
| Former | 13 (4.7) | 14 (5.0) | 14 (4.9) | 28 (5.0) | 41 (4.9) |
| Never | 117 (42.1) | 132 (47.1) | 123 (43.3) | 255 (45.2) | 372 (44.2) |
| Unknown | 3 | 1 | 1 | 2 | 5 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-missing/non-unknown values. A subject may be a current user of one type of tobacco, a former user of another type of tobacco and never used another type of tobacco. A subject will be counted in the category closest to user.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-045 試験 CSR W16 Table 14.1 4.1

表 2.7.3-21. 人口統計学的特性の要約（青少年，ITT_M 集団）：M16-045 試験

| | Placebo (N=40) | Active: UPA 15 mg QD (N=42) | Active: UPA 30 mg QD (N=42) | Active: Total (N=84) | Total (N=124) |
|---|---|---|---|---|---|
| Sex - n (%) | | | | | |
| Male | 17 (42.5) | 21 (50.0) | 22 (52.4) | 43 (51.2) | 60 (48.4) |
| Female | 23 (57.5) | 21 (50.0) | 20 (47.6) | 41 (48.8) | 64 (51.6) |
| Ethnicity - n (%) | | | | | |
| Hispanic or Latino | 3 (7.5) | 8 (19.0) | 7 (16.7) | 15 (17.9) | 18 (14.5) |
| Not Hispanic or Latino | 37 (92.5) | 34 (81.0) | 35 (83.3) | 69 (82.1) | 106 (85.5) |
| Race - n (%) | | | | | |
| White | 25 (62.5) | 29 (69.0) | 28 (66.7) | 57 (67.9) | 82 (66.1) |
| Black or African American | 5 (12.5) | 6 (14.3) | 1 (2.4) | 7 (8.3) | 12 (9.7) |
| Asian | 7 (17.5) | 6 (14.3) | 10 (23.8) | 16 (19.0) | 23 (18.5) |
| American Indian/Alaska Native | 2 (5.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| Native Hawaiian or Other Pacific Islander | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Multiple | 1 (2.5) | 1 (2.4) | 3 (7.1) | 4 (4.8) | 5 (4.0) |
| Age Group 1 (years) - n (%) | | | | | |
| < 18 | 40 (100) | 42 (100) | 42 (100) | 84 (100) | 124 (100) |
| >= 18 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo (N=40) | Active: UPA 15 mg QD (N=42) | Active: UPA 30 mg QD (N=42) | Active: Total (N=84) | Total (N=124) |
|---|---|---|---|---|---|
| Age Group 2 (years) - n (%) | | | | | |
| < 18 | 40 (100) | 42 (100) | 42 (100) | 84 (100) | 124 (100) |
| 18 - < 40 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 40 - < 65 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| >= 65 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Age (years) | | | | | |
| n | 40 | 42 | 42 | 84 | 124 |
| Mean (SD) | 15.3 (1.68) | 15.6 (1.95) | 15.7 (1.55) | 15.6 (1.75) | 15.5 (1.73) |
| Median | 15.0 | 16.0 | 16.0 | 16.0 | 16.0 |
| Min, Max | 12, 18 | 12, 18 | 12, 18 | 12, 18 | 12, 18 |
| Weight (kg) | | | | | |
| n | 40 | 42 | 42 | 84 | 124 |
| Mean (SD) | 65.52 (17.442) | 60.56 (11.942) | 62.53 (17.664) | 61.54 (15.019) | 62.83 (15.879) |
| Median | 65.75 | 57.10 | 56.75 | 57.10 | 58.00 |
| Min, Max | 40.3, 106.1 | 40.0, 85.3 | 42.1, 135.6 | 40.0, 135.6 | 40.0, 135.6 |
| Height (cm) | | | | | |
| n | 39 | 41 | 42 | 83 | 122 |
| Mean (SD) | 162.82 (10.317) | 165.31 (9.599) | 164.81 (10.273) | 165.06 (9.888) | 164.34 (10.039) |
| Median | 164.00 | 164.00 | 162.75 | 164.00 | 164.00 |
| Min, Max | 144.7, 186.0 | 147.0, 187.3 | 144.2, 188.0 | 144.2, 188.0 | 144.2, 188.0 |
| BMI (kg/m^2) | | | | | |
| n | 39 | 41 | 42 | 83 | 122 |
| Mean (SD) | 24.49 (5.729) | 22.27 (4.583) | 22.80 (4.737) | 22.53 (4.641) | 23.16 (5.074) |
| Median | 23.80 | 20.90 | 21.60 | 21.20 | 21.60 |
| Min, Max | 16.6, 38.2 | 16.4, 36.1 | 16.3, 38.4 | 16.3, 38.4 | 16.3, 38.4 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo (N=40) | Active: UPA 15 mg QD (N=42) | Active: UPA 30 mg QD (N=42) | Active: Total (N=84) | Total (N=124) |
|---|---|---|---|---|---|
| BMI (kg/m^2) - n (%) | | | | | |
| < 25 | 23 (59.0) | 32 (78.0) | 32 (76.2) | 64 (77.1) | 87 (71.3) |
| 25 - < 30 | 8 (20.5) | 5 (12.2) | 6 (14.3) | 11 (13.3) | 19 (15.6) |
| >= 30 | 8 (20.5) | 4 (9.8) | 4 (9.5) | 8 (9.6) | 16 (13.1) |
| Missing | 1 | 1 | 0 | 1 | 2 |
| Geographic Region - n (%) | | | | | |
| US/Puerto Rico/Canada | 20 (50.0) | 21 (50.0) | 21 (50.0) | 42 (50.0) | 62 (50.0) |
| Japan | 1 (2.5) | 1 (2.4) | 2 (4.8) | 3 (3.6) | 4 (3.2) |
| China | 1 (2.5) | 1 (2.4) | 2 (4.8) | 3 (3.6) | 4 (3.2) |
| Other | 18 (45.0) | 19 (45.2) | 17 (40.5) | 36 (42.9) | 54 (43.5) |
| Tobacco$ - n (%) | | | | | |
| Current | 1 (2.5) | 2 (4.8) | 2 (4.8) | 4 (4.8) | 5 (4.0) |
| Former | 2 (5.0) | 3 (7.1) | 0 | 3 (3.6) | 5 (4.0) |
| Never | 37 (92.5) | 37 (88.1) | 40 (95.2) | 77 (91.7) | 114 (91.9) |
| Unknown | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Alcohol$ - n (%) | | | | | |
| Current | 0 | 4 (9.5) | 1 (2.4) | 5 (6.0) | 5 (4.1) |
| Former | 1 (2.6) | 3 (7.1) | 1 (2.4) | 4 (4.8) | 5 (4.1) |
| Never | 38 (97.4) | 35 (83.3) | 40 (95.2) | 75 (89.3) | 113 (91.9) |
| Unknown | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-missing/non-unknown values. A subject may be a current user of one type of tobacco, a former user of another type of tobacco and never used another type of tobacco. A subject will be counted in the category closest to user.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-045 試験 CSR W16 Table 14.1 4.2

表 2.7.3-22. ベースラインのその他の基準値の特性の要約（ITT_M 集団）：M16-045 試験

| | Placebo (N=281) | Active: UPA 15 mg QD (N=281) | Active: UPA 30 mg QD (N=285) | Active: Total (N=566) | Total (N=847) |
|---|---|---|---|---|---|
| Baseline vIGA-AD - n (%) | | | | | |
| 3 (Moderate) | 156 (55.5) | 154 (54.8) | 154 (54.0) | 308 (54.4) | 464 (54.8) |
| 4 (Severe) | 125 (44.5) | 127 (45.2) | 131 (46.0) | 258 (45.6) | 383 (45.2) |
| Baseline EASI - n (%) | | | | | |
| < Median (25.8) | 152 (54.1) | 133 (47.3) | 136 (47.7) | 269 (47.5) | 421 (49.7) |
| >= Median (25.8) | 129 (45.9) | 148 (52.7) | 149 (52.3) | 297 (52.5) | 426 (50.3) |
| hsCRP - n (%) | | | | | |
| < Median (1.4) | 134 (47.7) | 136 (48.4) | 152 (53.3) | 288 (50.9) | 422 (49.8) |
| >= Median (1.4) | 147 (52.3) | 145 (51.6) | 133 (46.7) | 278 (49.1) | 425 (50.2) |
| Previous Systemic Therapy - n (%) | | | | | |
| With | 144 (51.2) | 120 (42.7) | 129 (45.3) | 249 (44.0) | 393 (46.4) |
| Without | 137 (48.8) | 161 (57.3) | 156 (54.7) | 317 (56.0) | 454 (53.6) |
| EASI | | | | | |
| n | 281 | 281 | 285 | 566 | 847 |
| Mean (SD) | 28.84 (12.616) | 30.57 (12.759) | 28.98 (11.110) | 29.77 (11.973) | 29.46 (12.190) |
| Median | 24.40 | 26.30 | 26.60 | 26.50 | 25.80 |
| Min, Max | 16.0, 71.4 | 16.0, 67.2 | 16.0, 63.0 | 16.0, 67.2 | 16.0, 71.4 |

Note: vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.
Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo (N=281) | Active: UPA 15 mg QD (N=281) | Active: UPA 30 mg QD (N=285) | Active: Total (N=566) | Total (N=847) |
|---|---|---|---|---|---|
| EASI Head/Neck | | | | | |
| n | 281 | 281 | 285 | 566 | 847 |
| Mean (SD) | 2.59 (1.714) | 2.80 (1.754) | 2.65 (1.578) | 2.72 (1.668) | 2.68 (1.683) |
| Median | 2.40 | 2.70 | 2.50 | 2.60 | 2.40 |
| Min, Max | 0.0, 7.2 | 0.0, 7.2 | 0.0, 7.2 | 0.0, 7.2 | 0.0, 7.2 |
| EASI Lower Limbs | | | | | |
| n | 281 | 281 | 285 | 566 | 847 |
| Mean (SD) | 11.24 (7.017) | 12.05 (6.645) | 11.46 (5.983) | 11.75 (6.322) | 11.58 (6.561) |
| Median | 9.60 | 10.80 | 9.60 | 9.60 | 9.60 |
| Min, Max | 0.0, 28.8 | 0.0, 28.8 | 0.0, 28.8 | 0.0, 28.8 | 0.0, 28.8 |
| EASI Trunk | | | | | |
| n | 281 | 281 | 285 | 566 | 847 |
| Mean (SD) | 8.64 (4.749) | 8.83 (5.009) | 8.26 (4.304) | 8.55 (4.672) | 8.58 (4.695) |
| Median | 8.10 | 7.50 | 7.20 | 7.50 | 7.50 |
| Min, Max | 0.0, 21.6 | 0.0, 21.6 | 0.0, 21.6 | 0.0, 21.6 | 0.0, 21.6 |
| EASI Upper Limbs | | | | | |
| n | 281 | 281 | 285 | 566 | 847 |
| Mean (SD) | 6.37 (3.058) | 6.89 (3.076) | 6.61 (2.861) | 6.75 (2.970) | 6.62 (3.003) |
| Median | 6.00 | 6.40 | 6.40 | 6.40 | 6.40 |
| Min, Max | 0.0, 14.4 | 1.0, 14.4 | 1.8, 14.4 | 1.0, 14.4 | 0.0, 14.4 |

Note: vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.
Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo (N=281) | Active: UPA 15 mg QD (N=281) | Active: UPA 30 mg QD (N=285) | Active: Total (N=566) | Total (N=847) |
|---|---|---|---|---|---|
| BSA in Percentage | | | | | |
| n | 281 | 281 | 285 | 566 | 847 |
| Mean (SD) | 45.67 (21.600) | 48.52 (22.227) | 47.00 (21.973) | 47.76 (22.093) | 47.07 (21.940) |
| Median | 42.00 | 45.00 | 44.50 | 45.00 | 44.00 |
| Min, Max | 11.0, 98.0 | 10.0, 98.0 | 12.0, 99.0 | 10.0, 99.0 | 10.0, 99.0 |
| Overall SCORAD Score | | | | | |
| n | 277 | 279 | 278 | 557 | 834 |
| Mean (SD) | 66.106 (12.9044) | 68.237 (12.6404) | 67.270 (12.5030) | 67.754 (12.5700) | 67.207 (12.6981) |
| Median | 64.000 | 66.500 | 66.550 | 66.500 | 66.100 |
| Min, Max | 40.70, 102.60 | 39.00, 95.40 | 27.54, 97.60 | 27.54, 97.60 | 27.54, 102.60 |
| Objective SCORAD | | | | | |
| n | 281 | 281 | 282 | 563 | 844 |
| Mean (SD) | 51.756 (11.6081) | 54.210 (11.4275) | 52.996 (11.2546) | 53.602 (11.3474) | 52.987 (11.4611) |
| Median | 50.400 | 53.100 | 51.550 | 52.100 | 51.500 |
| Min, Max | 29.00, 82.60 | 28.00, 79.40 | 17.54, 77.60 | 17.54, 79.40 | 17.54, 82.60 |
| SCORAD Itch | | | | | |
| n | 277 | 279 | 281 | 560 | 837 |
| Mean (SD) | 7.8 (1.66) | 7.6 (1.62) | 7.8 (1.52) | 7.7 (1.58) | 7.7 (1.60) |
| Median | 8.0 | 8.0 | 8.0 | 8.0 | 8.0 |
| Min, Max | 1, 10 | 3, 10 | 2, 10 | 2, 10 | 1, 10 |

Note: vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.
Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo (N=281) | Active: UPA 15 mg QD (N=281) | Active: UPA 30 mg QD (N=285) | Active: Total (N=566) | Total (N=847) |
|---|---|---|---|---|---|
| SCORAD Sleep | | | | | |
| n | 277 | 279 | 281 | 560 | 837 |
| Mean (SD) | 6.6 (2.73) | 6.3 (2.63) | 6.4 (2.72) | 6.4 (2.67) | 6.4 (2.69) |
| Median | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 |
| Min, Max | 0, 10 | 0, 10 | 0, 10 | 0, 10 | 0, 10 |
| DLQI | | | | | |
| n | 252 | 259 | 261 | 520 | 772 |
| Mean (SD) | 17.0 (6.85) | 16.2 (7.00) | 16.4 (6.97) | 16.3 (6.98) | 16.5 (6.94) |
| Median | 16.0 | 16.0 | 16.0 | 16.0 | 16.0 |
| Min, Max | 3, 30 | 1, 30 | 2, 30 | 1, 30 | 1, 30 |
| CDLQI | | | | | |
| n | 25 | 20 | 20 | 40 | 65 |
| Mean (SD) | 13.0 (6.81) | 13.9 (5.93) | 14.4 (6.01) | 14.1 (5.90) | 13.7 (6.24) |
| Median | 11.0 | 14.5 | 14.0 | 14.5 | 13.0 |
| Min, Max | 2, 27 | 3, 22 | 5, 26 | 3, 26 | 2, 27 |
| HADS Total Score | | | | | |
| n | 276 | 278 | 281 | 559 | 835 |
| Mean (SD) | 12.2 (7.72) | 12.6 (7.09) | 12.6 (7.77) | 12.6 (7.43) | 12.5 (7.53) |
| Median | 11.0 | 11.5 | 11.0 | 11.0 | 11.0 |
| Min, Max | 0, 35 | 0, 31 | 0, 38 | 0, 38 | 0, 38 |

Note: vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.
Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo (N=281) | Active: UPA 15 mg QD (N=281) | Active: UPA 30 mg QD (N=285) | Active: Total (N=566) | Total (N=847) |
|---|---|---|---|---|---|
| HADS-A Total Score | | | | | |
| n | 276 | 278 | 281 | 559 | 835 |
| Mean (SD) | 7.2 (4.35) | 7.5 (4.03) | 7.4 (4.36) | 7.4 (4.20) | 7.3 (4.25) |
| Median | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 |
| Min, Max | 0, 18 | 0, 20 | 0, 21 | 0, 21 | 0, 21 |
| HADS-D Total Score | | | | | |
| n | 276 | 278 | 281 | 559 | 835 |
| Mean (SD) | 5.0 (4.00) | 5.2 (3.87) | 5.2 (4.22) | 5.2 (4.05) | 5.1 (4.03) |
| Median | 4.0 | 5.0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 |
| Min, Max | 0, 18 | 0, 17 | 0, 17 | 0, 17 | 0, 18 |
| WPAI: AD: Absenteeism (%) | | | | | |
| n | 158 | 149 | 137 | 286 | 444 |
| Mean (SD) | 12.656 (25.9638) | 11.424 (24.6031) | 13.066 (24.5888) | 12.210 (24.5668) | 12.369 (25.0445) |
| Median | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| Min, Max | 0.00, 100.00 | 0.00, 100.00 | 0.00, 100.00 | 0.00, 100.00 | 0.00, 100.00 |
| WPAI: AD: Presenteeism (%) | | | | | |
| n | 149 | 145 | 132 | 277 | 426 |
| Mean (SD) | 45.2 (25.98) | 43.4 (26.94) | 45.5 (28.32) | 44.4 (27.57) | 44.7 (27.00) |
| Median | 50.0 | 50.0 | 50.0 | 50.0 | 50.0 |
| Min, Max | 0, 100 | 0, 100 | 0, 100 | 0, 100 | 0, 100 |

Note: vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.
Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo (N=281) | Active: UPA 15 mg QD (N=281) | Active: UPA 30 mg QD (N=285) | Active: Total (N=566) | Total (N=847) |
|---|---|---|---|---|---|
| WPAI: AD: Work Productivity Loss (%) | | | | | |
| n | 148 | 142 | 130 | 272 | 420 |
| Mean (SD) | 48.065 (27.1815) | 46.252 (28.2014) | 48.085 (30.1657) | 47.128 (29.1170) | 47.458 (28.4209) |
| Median | 50.000 | 50.000 | 50.000 | 50.000 | 50.000 |
| Min, Max | 0.00, 100.00 | 0.00, 100.00 | 0.00, 100.00 | 0.00, 100.00 | 0.00, 100.00 |
| WPAI: AD: Activity Impairment (%) | | | | | |
| n | 276 | 278 | 281 | 559 | 835 |
| Mean (SD) | 52.5 (26.89) | 52.3 (27.88) | 54.7 (27.05) | 53.5 (27.47) | 53.2 (27.26) |
| Median | 60.0 | 50.0 | 60.0 | 60.0 | 60.0 |
| Min, Max | 0, 100 | 0, 100 | 0, 100 | 0, 100 | 0, 100 |
| EQ-5D-5L Index | | | | | |
| n | 276 | 278 | 281 | 559 | 835 |
| Mean (SD) | 0.691 (0.2493) | 0.678 (0.2550) | 0.678 (0.2440) | 0.678 (0.2493) | 0.682 (0.2492) |
| Median | 0.775 | 0.762 | 0.754 | 0.758 | 0.762 |
| Min, Max | -0.22, 1.00 | -0.26, 1.00 | -0.18, 1.00 | -0.26, 1.00 | -0.26, 1.00 |
| EQ-5D-5L VAS Score | | | | | |
| n | 276 | 278 | 281 | 559 | 835 |
| Mean (SD) | 62.6 (22.93) | 63.1 (23.40) | 61.5 (23.37) | 62.3 (23.38) | 62.4 (23.22) |
| Median | 69.0 | 69.0 | 67.0 | 68.0 | 69.0 |
| Min, Max | 1, 100 | 4, 100 | 3, 100 | 3, 100 | 1, 100 |

Note: vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.
Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]



89

| | Placebo (N=281) | Active: UPA 15 mg QD (N=281) | Active: UPA 30 mg QD (N=285) | Active: Total (N=566) | Total (N=847) |
|---|---|---|---|---|---|
| Worst Pruritus NRS (Daily) | | | | | |
| n | 278 | 279 | 282 | 561 | 839 |
| Mean (SD) | 7.5 (1.84) | 7.4 (1.84) | 7.5 (1.71) | 7.5 (1.77) | 7.5 (1.79) |
| Median | 8.0 | 8.0 | 8.0 | 8.0 | 8.0 |
| Min, Max | 1, 10 | 1, 10 | 2, 10 | 1, 10 | 1, 10 |
| Worst Pruritus NRS (Weekly Average) | | | | | |
| n | 276 | 279 | 282 | 561 | 837 |
| Mean (SD) | 7.274 (1.6651) | 7.231 (1.6235) | 7.276 (1.5357) | 7.253 (1.5787) | 7.260 (1.6068) |
| Median | 7.429 | 7.200 | 7.429 | 7.286 | 7.286 |
| Min, Max | 0.29, 10.00 | 1.86, 10.00 | 2.14, 10.00 | 1.86, 10.00 | 0.29, 10.00 |
| PGIS | | | | | |
| n | 280 | 278 | 282 | 560 | 840 |
| Mean (SD) | 4.4 (1.16) | 4.3 (1.09) | 4.4 (1.07) | 4.4 (1.08) | 4.4 (1.11) |
| Median | 5.0 | 4.0 | 5.0 | 4.0 | 4.0 |
| Min, Max | 0, 6 | 1, 6 | 1, 6 | 1, 6 | 0, 6 |

Note: vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.
Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo (N=281) | Active: UPA 15 mg QD (N=281) | Active: UPA 30 mg QD (N=285) | Active: Total (N=566) | Total (N=847) |
|---|---|---|---|---|---|
| PGIS - n (%) | | | | | |
| Absent | 2 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2) |
| Minimal | 2 (0.7) | 3 (1.1) | 1 (0.4) | 4 (0.7) | 6 (0.7) |
| Mild | 8 (2.9) | 7 (2.5) | 10 (3.5) | 17 (3.0) | 25 (3.0) |
| Moderate | 48 (17.1) | 53 (19.1) | 42 (14.9) | 95 (17.0) | 143 (17.0) |
| Moderately Severe | 79 (28.2) | 89 (32.0) | 86 (30.5) | 175 (31.3) | 254 (30.2) |
| Severe | 91 (32.5) | 84 (30.2) | 96 (34.0) | 180 (32.1) | 271 (32.3) |
| Very Severe | 50 (17.9) | 42 (15.1) | 47 (16.7) | 89 (15.9) | 139 (16.5) |
| Missing | 1 | 3 | 3 | 6 | 7 |
| PGIT - n (%) | | | | | |
| Extremely Dissatisfied | 38 (13.6) | 48 (17.3) | 37 (13.1) | 85 (15.2) | 123 (14.6) |
| Very Dissatisfied | 56 (20.0) | 52 (18.7) | 68 (24.1) | 120 (21.4) | 176 (21.0) |
| Somewhat Dissatisfied | 46 (16.4) | 44 (15.8) | 39 (13.8) | 83 (14.8) | 129 (15.4) |
| Neither Dissatisfied nor Satisfied | 85 (30.4) | 75 (27.0) | 69 (24.5) | 144 (25.7) | 229 (27.3) |
| Somewhat Satisfied | 32 (11.4) | 39 (14.0) | 41 (14.5) | 80 (14.3) | 112 (13.3) |
| Very Satisfied | 17 (6.1) | 14 (5.0) | 25 (8.9) | 39 (7.0) | 56 (6.7) |
| Extremely Satisfied | 6 (2.1) | 6 (2.2) | 3 (1.1) | 9 (1.6) | 15 (1.8) |
| Missing | 1 | 3 | 3 | 6 | 7 |

Note: vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.
Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo (N=281) | Active: UPA 15 mg QD (N=281) | Active: UPA 30 mg QD (N=285) | Active: Total (N=566) | Total (N=847) |
|---|---|---|---|---|---|
| ADerm-SS Skin Pain | | | | | |
| n | 276 | 279 | 281 | 560 | 836 |
| Mean (SD) | 6.480 (2.3770) | 6.236 (2.3165) | 6.492 (2.1163) | 6.364 (2.2200) | 6.403 (2.2723) |
| Median | 6.714 | 6.333 | 6.857 | 6.500 | 6.571 |
| Min, Max | 0.00, 10.00 | 0.00, 10.00 | 0.00, 10.00 | 0.00, 10.00 | 0.00, 10.00 |
| ADerm-SS TSS-7 | | | | | |
| n | 255 | 261 | 268 | 529 | 784 |
| Mean (SD) | 46.1 (14.48) | 45.7 (13.98) | 46.3 (13.37) | 46.0 (13.66) | 46.1 (13.92) |
| Median | 46.0 | 47.0 | 47.0 | 47.0 | 47.0 |
| Min, Max | 0, 70 | 3, 70 | 11, 70 | 3, 70 | 0, 70 |
| ADerm-SS TSS-11 | | | | | |
| n | 255 | 261 | 268 | 529 | 784 |
| Mean (SD) | 69.5 (23.18) | 68.9 (22.98) | 68.9 (21.46) | 68.9 (22.20) | 69.1 (22.51) |
| Median | 71.0 | 70.0 | 71.5 | 71.0 | 71.0 |
| Min, Max | 1, 110 | 4, 110 | 12, 110 | 4, 110 | 1, 110 |
| ADerm-IS Sleep Domain Score | | | | | |
| n | 276 | 279 | 281 | 560 | 836 |
| Mean (SD) | 18.714 (7.5375) | 18.036 (7.5310) | 18.128 (7.5899) | 18.082 (7.5540) | 18.291 (7.5499) |
| Median | 19.690 | 19.000 | 19.667 | 19.243 | 19.381 |
| Min, Max | 0.00, 30.00 | 0.00, 30.00 | 0.00, 30.00 | 0.00, 30.00 | 0.00, 30.00 |

Note: vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.
Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo (N=281) | Active: UPA 15 mg QD (N=281) | Active: UPA 30 mg QD (N=285) | Active: Total (N=566) | Total (N=847) |
|---|---|---|---|---|---|
| ADerm-IS Daily Activities Domain Score | | | | | |
| n | 255 | 261 | 268 | 529 | 784 |
| Mean (SD) | 22.6 (10.62) | 22.7 (10.97) | 22.5 (11.13) | 22.6 (11.04) | 22.6 (10.90) |
| Median | 24.0 | 24.0 | 24.0 | 24.0 | 24.0 |
| Min, Max | 0, 40 | 0, 40 | 0, 40 | 0, 40 | 0, 40 |
| ADerm-IS Emotional State Domain Score | | | | | |
| n | 255 | 261 | 268 | 529 | 784 |
| Mean (SD) | 20.0 (8.26) | 20.2 (8.04) | 20.1 (8.36) | 20.1 (8.20) | 20.1 (8.21) |
| Median | 22.0 | 22.0 | 22.0 | 22.0 | 22.0 |
| Min, Max | 0, 30 | 0, 30 | 0, 30 | 0, 30 | 0, 30 |
| POEM | | | | | |
| n | 276 | 278 | 280 | 558 | 834 |
| Mean (SD) | 21.5 (5.35) | 21.2 (4.76) | 21.4 (5.14) | 21.3 (4.95) | 21.4 (5.08) |
| Median | 22.0 | 22.0 | 22.0 | 22.0 | 22.0 |
| Min, Max | 5, 28 | 4, 28 | 5, 28 | 4, 28 | 4, 28 |
| Disease Duration since Diagnosis (years) | | | | | |
| n | 281 | 281 | 285 | 566 | 847 |
| Mean (SD) | 21.268 (15.2761) | 20.539 (15.8692) | 20.412 (14.2859) | 20.475 (15.0795) | 20.738 (15.1406) |
| Median | 18.694 | 16.761 | 17.793 | 17.244 | 17.758 |
| Min, Max | 0.04, 69.47 | 0.05, 72.10 | 0.13, 66.01 | 0.05, 72.10 | 0.04, 72.10 |

Note: vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.
Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]



93

| | Placebo (N=281) | Active: UPA 15 mg QD (N=281) | Active: UPA 30 mg QD (N=285) | Active: Total (N=566) | Total (N=847) |
|---|---|---|---|---|---|
| Disease Duration since Symptoms Started (years) | | | | | |
| n | 281 | 281 | 285 | 566 | 847 |
| Mean (SD) | 24.374 (14.7675) | 24.043 (15.4586) | 23.145 (13.8358) | 23.591 (14.6578) | 23.851 (14.6902) |
| Median | 21.202 | 20.441 | 20.430 | 20.435 | 20.734 |
| Min, Max | 1.37, 69.47 | 3.10, 72.10 | 3.15, 66.01 | 3.10, 72.10 | 1.37, 72.10 |
| Duration between Symptoms and Diagnosis (years) | | | | | |
| n | 281 | 281 | 285 | 566 | 847 |
| Mean (SD) | 3.106 (8.0025) | 3.504 (8.6885) | 2.732 (6.8933) | 3.115 (7.8387) | 3.112 (7.8887) |
| Median | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| Min, Max | 0.00, 53.92 | 0.00, 55.00 | 0.00, 43.91 | 0.00, 55.00 | 0.00, 55.00 |

Note: vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.
Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-045 試験 CSR W16 Table 14.1 5.1

表 2.7.3-23. ベースラインのその他の基準値の特性の要約（青少年，ITT_M 集団）：M16-045 試験

| | Placebo (N=40) | Active: UPA 15 mg QD (N=42) | Active: UPA 30 mg QD (N=42) | Active: Total (N=84) | Total (N=124) |
|---|---|---|---|---|---|
| Baseline vIGA-AD - n (%) | | | | | |
| 3 (Moderate) | 24 (60.0) | 24 (57.1) | 25 (59.5) | 49 (58.3) | 73 (58.9) |
| 4 (Severe) | 16 (40.0) | 18 (42.9) | 17 (40.5) | 35 (41.7) | 51 (41.1) |
| Baseline EASI - n (%) | | | | | |
| < Median (25.8) | 17 (42.5) | 19 (45.2) | 21 (50.0) | 40 (47.6) | 57 (46.0) |
| >= Median (25.8) | 23 (57.5) | 23 (54.8) | 21 (50.0) | 44 (52.4) | 67 (54.0) |
| hsCRP - n (%) | | | | | |
| < Median (1.4) | 24 (60.0) | 32 (76.2) | 33 (78.6) | 65 (77.4) | 89 (71.8) |
| >= Median (1.4) | 16 (40.0) | 10 (23.8) | 9 (21.4) | 19 (22.6) | 35 (28.2) |
| Previous Systemic Therapy - n (%) | | | | | |
| With | 14 (35.0) | 11 (26.2) | 16 (38.1) | 27 (32.1) | 41 (33.1) |
| Without | 26 (65.0) | 31 (73.8) | 26 (61.9) | 57 (67.9) | 83 (66.9) |
| EASI | | | | | |
| n | 40 | 42 | 42 | 84 | 124 |
| Mean (SD) | 31.59 (15.339) | 31.87 (13.437) | 28.52 (10.254) | 30.20 (11.998) | 30.65 (13.122) |
| Median | 27.05 | 28.45 | 25.90 | 26.40 | 26.75 |
| Min, Max | 16.1, 71.4 | 16.0, 66.0 | 16.2, 59.0 | 16.0, 66.0 | 16.0, 71.4 |

Note: vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.
Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo (N=40) | Active: UPA 15 mg QD (N=42) | Active: UPA 30 mg QD (N=42) | Active: Total (N=84) | Total (N=124) |
|---|---|---|---|---|---|
| EASI Head/Neck | | | | | |
| n | 40 | 42 | 42 | 84 | 124 |
| Mean (SD) | 2.89 (1.824) | 2.50 (1.659) | 2.59 (1.471) | 2.55 (1.559) | 2.66 (1.649) |
| Median | 3.00 | 2.40 | 2.40 | 2.40 | 2.70 |
| Min, Max | 0.0, 6.6 | 0.3, 6.6 | 0.6, 6.0 | 0.3, 6.6 | 0.0, 6.6 |
| EASI Lower Limbs | | | | | |
| n | 40 | 42 | 42 | 84 | 124 |
| Mean (SD) | 12.32 (8.116) | 13.69 (6.712) | 12.10 (5.297) | 12.89 (6.062) | 12.71 (6.764) |
| Median | 9.60 | 11.40 | 10.20 | 10.80 | 10.80 |
| Min, Max | 0.0, 28.8 | 2.4, 28.8 | 4.0, 28.8 | 2.4, 28.8 | 0.0, 28.8 |
| EASI Trunk | | | | | |
| n | 40 | 42 | 42 | 84 | 124 |
| Mean (SD) | 9.44 (5.858) | 8.41 (4.819) | 7.39 (3.920) | 7.90 (4.396) | 8.40 (4.944) |
| Median | 9.30 | 7.20 | 7.20 | 7.20 | 7.20 |
| Min, Max | 0.0, 21.6 | 0.0, 19.8 | 0.0, 15.0 | 0.0, 19.8 | 0.0, 21.6 |
| EASI Upper Limbs | | | | | |
| n | 40 | 42 | 42 | 84 | 124 |
| Mean (SD) | 6.94 (3.271) | 7.27 (3.280) | 6.44 (2.282) | 6.85 (2.839) | 6.88 (2.972) |
| Median | 6.50 | 6.90 | 6.20 | 6.40 | 6.40 |
| Min, Max | 0.2, 14.4 | 2.4, 14.4 | 2.4, 12.0 | 2.4, 14.4 | 0.2, 14.4 |

Note: vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.
Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo (N=40) | Active: UPA 15 mg QD (N=42) | Active: UPA 30 mg QD (N=42) | Active: Total (N=84) | Total (N=124) |
|---|---|---|---|---|---|
| BSA in Percentage | | | | | |
| n | 40 | 42 | 42 | 84 | 124 |
| Mean (SD) | 53.81 (23.400) | 50.59 (23.123) | 45.92 (21.494) | 48.25 (22.312) | 50.05 (22.724) |
| Median | 46.50 | 48.50 | 44.00 | 45.00 | 45.00 |
| Min, Max | 16.0, 98.0 | 18.0, 98.0 | 17.0, 90.0 | 17.0, 98.0 | 16.0, 98.0 |
| Overall SCORAD Score | | | | | |
| n | 39 | 41 | 42 | 83 | 122 |
| Mean (SD) | 65.669 (14.1799) | 70.006 (10.7107) | 68.592 (12.1287) | 69.291 (11.4026) | 68.133 (12.4151) |
| Median | 61.900 | 67.400 | 67.250 | 67.300 | 66.550 |
| Min, Max | 46.38, 100.00 | 48.10, 91.40 | 44.80, 90.20 | 44.80, 91.40 | 44.80, 100.00 |
| Objective SCORAD | | | | | |
| n | 40 | 42 | 42 | 84 | 124 |
| Mean (SD) | 52.590 (12.6541) | 56.077 (9.5793) | 54.307 (10.8058) | 55.192 (10.1883) | 54.352 (11.0593) |
| Median | 50.700 | 53.600 | 51.850 | 52.460 | 52.250 |
| Min, Max | 33.50, 82.00 | 36.10, 73.40 | 35.80, 74.60 | 35.80, 74.60 | 33.50, 82.00 |
| SCORAD Itch | | | | | |
| n | 39 | 41 | 42 | 83 | 122 |
| Mean (SD) | 6.9 (1.64) | 7.5 (1.57) | 8.0 (1.28) | 7.8 (1.44) | 7.5 (1.55) |
| Median | 7.0 | 7.0 | 8.0 | 8.0 | 7.0 |
| Min, Max | 2, 10 | 4, 10 | 5, 10 | 4, 10 | 2, 10 |

Note: vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.
Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo (N=40) | Active: UPA 15 mg QD (N=42) | Active: UPA 30 mg QD (N=42) | Active: Total (N=84) | Total (N=124) |
|---|---|---|---|---|---|
| SCORAD Sleep | | | | | |
| n | 39 | 41 | 42 | 83 | 122 |
| Mean (SD) | 5.9 (2.63) | 6.0 (2.76) | 6.3 (2.61) | 6.1 (2.67) | 6.1 (2.65) |
| Median | 6.0 | 6.0 | 7.0 | 6.0 | 6.0 |
| Min, Max | 1, 10 | 0, 10 | 0, 10 | 0, 10 | 0, 10 |
| DLQI | | | | | |
| n | 14 | 21 | 22 | 43 | 57 |
| Mean (SD) | 15.3 (7.43) | 14.5 (7.24) | 16.6 (7.04) | 15.6 (7.13) | 15.5 (7.14) |
| Median | 13.0 | 15.0 | 16.0 | 15.0 | 15.0 |
| Min, Max | 4, 28 | 1, 27 | 2, 30 | 1, 30 | 1, 30 |
| CDLQI | | | | | |
| n | 25 | 20 | 20 | 40 | 65 |
| Mean (SD) | 13.0 (6.81) | 13.9 (5.93) | 14.4 (6.01) | 14.1 (5.90) | 13.7 (6.24) |
| Median | 11.0 | 14.5 | 14.0 | 14.5 | 13.0 |
| Min, Max | 2, 27 | 3, 22 | 5, 26 | 3, 26 | 2, 27 |
| HADS Total Score | | | | | |
| n | 39 | 41 | 42 | 83 | 122 |
| Mean (SD) | 11.3 (7.04) | 12.5 (7.41) | 12.2 (8.78) | 12.4 (8.08) | 12.0 (7.76) |
| Median | 10.0 | 11.0 | 10.5 | 11.0 | 10.5 |
| Min, Max | 0, 24 | 1, 31 | 0, 35 | 0, 35 | 0, 35 |

Note: vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.
Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo (N=40) | Active: UPA 15 mg QD (N=42) | Active: UPA 30 mg QD (N=42) | Active: Total (N=84) | Total (N=124) |
|---|---|---|---|---|---|
| HADS-A Total Score | | | | | |
| n | 39 | 41 | 42 | 83 | 122 |
| Mean (SD) | 6.9 (4.69) | 7.9 (4.08) | 7.8 (4.74) | 7.8 (4.40) | 7.5 (4.49) |
| Median | 6.0 | 8.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 |
| Min, Max | 0, 16 | 0, 17 | 0, 19 | 0, 19 | 0, 19 |
| HADS-D Total Score | | | | | |
| n | 39 | 41 | 42 | 83 | 122 |
| Mean (SD) | 4.3 (3.47) | 4.7 (4.03) | 4.4 (4.55) | 4.5 (4.28) | 4.5 (4.02) |
| Median | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| Min, Max | 0, 15 | 0, 14 | 0, 17 | 0, 17 | 0, 17 |
| WPAI: AD: Absenteeism (%) | | | | | |
| n | 4 | 5 | 1 | 6 | 10 |
| Mean (SD) | 0.000 (0.0000) | 22.857 (43.5656) | 0.000 (NA) | 19.048 (40.0680) | 11.429 (31.4430) |
| Median | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| Min, Max | 0.00, 0.00 | 0.00, 100.00 | 0.00, 0.00 | 0.00, 100.00 | 0.00, 100.00 |
| WPAI: AD: Presenteeism (%) | | | | | |
| n | 4 | 4 | 1 | 5 | 9 |
| Mean (SD) | 5.0 (10.00) | 60.0 (40.82) | 0.0 (NA) | 48.0 (44.38) | 28.9 (39.19) |
| Median | 0.0 | 75.0 | 0.0 | 70.0 | 0.0 |
| Min, Max | 0, 20 | 0, 90 | 0, 0 | 0, 90 | 0, 90 |

Note: vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.
Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]



99

| | Placebo (N=40) | Active: UPA 15 mg QD (N=42) | Active: UPA 30 mg QD (N=42) | Active: Total (N=84) | Total (N=124) |
|---|---|---|---|---|---|
| WPAI: AD: Work Productivity Loss (%) | | | | | |
| n | 4 | 4 | 1 | 5 | 9 |
| Mean (SD) | 5.000 (10.0000) | 61.071 (41.2290) | 0.000 (NA) | 48.857 (44.9535) | 29.365 (39.7769) |
| Median | 0.000 | 77.143 | 0.000 | 74.286 | 0.000 |
| Min, Max | 0.00, 20.00 | 0.00, 90.00 | 0.00, 0.00 | 0.00, 90.00 | 0.00, 90.00 |
| WPAI: AD: Activity Impairment (%) | | | | | |
| n | 39 | 41 | 42 | 83 | 122 |
| Mean (SD) | 49.5 (30.60) | 53.4 (27.17) | 60.2 (27.36) | 56.9 (27.32) | 54.5 (28.49) |
| Median | 60.0 | 50.0 | 65.0 | 60.0 | 60.0 |
| Min, Max | 0, 100 | 0, 100 | 0, 100 | 0, 100 | 0, 100 |
| EQ-5D-5L Index | | | | | |
| n | 39 | 41 | 42 | 83 | 122 |
| Mean (SD) | 0.777 (0.2264) | 0.651 (0.2432) | 0.642 (0.2749) | 0.646 (0.2582) | 0.688 (0.2550) |
| Median | 0.866 | 0.680 | 0.728 | 0.724 | 0.768 |
| Min, Max | 0.22, 1.00 | 0.03, 0.94 | -0.14, 1.00 | -0.14, 1.00 | -0.14, 1.00 |
| EQ-5D-5L VAS Score | | | | | |
| n | 39 | 41 | 42 | 83 | 122 |
| Mean (SD) | 66.7 (24.35) | 62.1 (26.77) | 64.9 (25.17) | 63.5 (25.85) | 64.5 (25.32) |
| Median | 74.0 | 69.0 | 69.5 | 69.0 | 70.0 |
| Min, Max | 7, 100 | 4, 100 | 8, 100 | 4, 100 | 4, 100 |

Note: vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.
Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo (N=40) | Active: UPA 15 mg QD (N=42) | Active: UPA 30 mg QD (N=42) | Active: Total (N=84) | Total (N=124) |
|---|---|---|---|---|---|
| Worst Pruritus NRS (Daily) | | | | | |
| n | 40 | 41 | 42 | 83 | 123 |
| Mean (SD) | 7.4 (2.13) | 7.2 (2.14) | 7.8 (1.77) | 7.5 (1.97) | 7.5 (2.02) |
| Median | 7.0 | 8.0 | 8.0 | 8.0 | 8.0 |
| Min, Max | 3, 10 | 3, 10 | 4, 10 | 3, 10 | 3, 10 |
| Worst Pruritus NRS (Weekly Average) | | | | | |
| n | 40 | 41 | 42 | 83 | 123 |
| Mean (SD) | 7.299 (1.8868) | 7.118 (1.8516) | 7.495 (1.5959) | 7.309 (1.7268) | 7.306 (1.7726) |
| Median | 7.171 | 7.500 | 7.786 | 7.714 | 7.500 |
| Min, Max | 3.40, 10.00 | 1.86, 10.00 | 4.43, 10.00 | 1.86, 10.00 | 1.86, 10.00 |
| PGIS | | | | | |
| n | 40 | 41 | 42 | 83 | 123 |
| Mean (SD) | 3.7 (1.51) | 4.3 (1.03) | 4.3 (1.12) | 4.3 (1.07) | 4.1 (1.25) |
| Median | 4.0 | 4.0 | 4.5 | 4.0 | 4.0 |
| Min, Max | 0, 6 | 1, 6 | 1, 6 | 1, 6 | 0, 6 |

Note: vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.
Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo (N=40) | Active: UPA 15 mg QD (N=42) | Active: UPA 30 mg QD (N=42) | Active: Total (N=84) | Total (N=124) |
|---|---|---|---|---|---|
| PGIS - n (%) | | | | | |
| Absent | 2 (5.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| Minimal | 0 | 1 (2.4) | 1 (2.4) | 2 (2.4) | 2 (1.6) |
| Mild | 6 (15.0) | 0 | 2 (4.8) | 2 (2.4) | 8 (6.5) |
| Moderate | 11 (27.5) | 8 (19.5) | 5 (11.9) | 13 (15.7) | 24 (19.5) |
| Moderately Severe | 7 (17.5) | 13 (31.7) | 13 (31.0) | 26 (31.3) | 33 (26.8) |
| Severe | 10 (25.0) | 16 (39.0) | 17 (40.5) | 33 (39.8) | 43 (35.0) |
| Very Severe | 4 (10.0) | 3 (7.3) | 4 (9.5) | 7 (8.4) | 11 (8.9) |
| Missing | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| PGIT - n (%) | | | | | |
| Extremely Dissatisfied | 3 (7.5) | 8 (19.5) | 2 (4.8) | 10 (12.0) | 13 (10.6) |
| Very Dissatisfied | 4 (10.0) | 2 (4.9) | 11 (26.2) | 13 (15.7) | 17 (13.8) |
| Somewhat Dissatisfied | 7 (17.5) | 5 (12.2) | 4 (9.5) | 9 (10.8) | 16 (13.0) |
| Neither Dissatisfied nor Satisfied | 15 (37.5) | 13 (31.7) | 10 (23.8) | 23 (27.7) | 38 (30.9) |
| Somewhat Satisfied | 5 (12.5) | 7 (17.1) | 9 (21.4) | 16 (19.3) | 21 (17.1) |
| Very Satisfied | 5 (12.5) | 5 (12.2) | 5 (11.9) | 10 (12.0) | 15 (12.2) |
| Extremely Satisfied | 1 (2.5) | 1 (2.4) | 1 (2.4) | 2 (2.4) | 3 (2.4) |
| Missing | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 |

Note: vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.
Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo (N=40) | Active: UPA 15 mg QD (N=42) | Active: UPA 30 mg QD (N=42) | Active: Total (N=84) | Total (N=124) |
|---|---|---|---|---|---|
| ADerm-SS Skin Pain | | | | | |
| n | 40 | 41 | 42 | 83 | 123 |
| Mean (SD) | 5.699 (3.1371) | 6.417 (2.5644) | 6.809 (2.1326) | 6.615 (2.3496) | 6.317 (2.6537) |
| Median | 5.786 | 6.500 | 6.857 | 6.714 | 6.500 |
| Min, Max | 0.00, 10.00 | 0.00, 9.86 | 0.00, 10.00 | 0.00, 10.00 | 0.00, 10.00 |
| ADerm-SS TSS-7 | | | | | |
| n | 39 | 40 | 39 | 79 | 118 |
| Mean (SD) | 44.7 (16.60) | 44.2 (16.38) | 46.7 (14.82) | 45.4 (15.58) | 45.2 (15.86) |
| Median | 45.0 | 45.0 | 47.0 | 46.0 | 45.0 |
| Min, Max | 16, 70 | 3, 69 | 11, 70 | 3, 70 | 3, 70 |
| ADerm-SS TSS-11 | | | | | |
| n | 39 | 40 | 39 | 79 | 118 |
| Mean (SD) | 67.4 (26.75) | 64.7 (27.30) | 69.5 (23.61) | 67.1 (25.49) | 67.2 (25.80) |
| Median | 69.0 | 65.5 | 72.0 | 67.0 | 68.5 |
| Min, Max | 20, 110 | 4, 108 | 14, 110 | 4, 110 | 4, 110 |
| ADerm-IS Sleep Domain Score | | | | | |
| n | 40 | 41 | 42 | 83 | 123 |
| Mean (SD) | 18.742 (8.3204) | 16.816 (8.9522) | 17.450 (8.4118) | 17.137 (8.6357) | 17.659 (8.5337) |
| Median | 18.500 | 17.857 | 18.167 | 18.000 | 18.000 |
| Min, Max | 3.00, 30.00 | 0.00, 30.00 | 0.00, 30.00 | 0.00, 30.00 | 0.00, 30.00 |

Note: vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.
Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo (N=40) | Active: UPA 15 mg QD (N=42) | Active: UPA 30 mg QD (N=42) | Active: Total (N=84) | Total (N=124) |
|---|---|---|---|---|---|
| ADerm-IS Daily Activities Domain Score | | | | | |
| n | 39 | 40 | 39 | 79 | 118 |
| Mean (SD) | 22.0 (11.93) | 20.0 (12.79) | 22.8 (12.08) | 21.4 (12.45) | 21.6 (12.23) |
| Median | 22.0 | 19.5 | 25.0 | 21.0 | 22.0 |
| Min, Max | 0, 40 | 0, 40 | 0, 40 | 0, 40 | 0, 40 |
| ADerm-IS Emotional State Domain Score | | | | | |
| n | 39 | 40 | 39 | 79 | 118 |
| Mean (SD) | 19.2 (9.88) | 19.2 (9.34) | 19.9 (8.45) | 19.6 (8.86) | 19.4 (9.17) |
| Median | 24.0 | 21.5 | 21.0 | 21.0 | 22.0 |
| Min, Max | 0, 30 | 0, 30 | 0, 30 | 0, 30 | 0, 30 |
| POEM | | | | | |
| n | 38 | 41 | 42 | 83 | 121 |
| Mean (SD) | 19.4 (5.65) | 20.7 (5.07) | 21.5 (3.95) | 21.1 (4.52) | 20.6 (4.95) |
| Median | 20.0 | 21.0 | 21.5 | 21.0 | 21.0 |
| Min, Max | 7, 28 | 9, 28 | 10, 28 | 9, 28 | 7, 28 |
| Disease Duration since Diagnosis (years) | | | | | |
| n | 40 | 42 | 42 | 84 | 124 |
| Mean (SD) | 12.615 (4.7329) | 12.169 (4.6568) | 13.223 (3.8949) | 12.696 (4.2997) | 12.670 (4.4248) |
| Median | 14.594 | 13.258 | 14.708 | 14.144 | 14.294 |
| Min, Max | 2.39, 17.87 | 0.61, 18.34 | 2.95, 18.10 | 0.61, 18.34 | 0.61, 18.34 |

Note: vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.
Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]



104

| | Placebo (N=40) | Active: UPA 15 mg QD (N=42) | Active: UPA 30 mg QD (N=42) | Active: Total (N=84) | Total (N=124) |
|---|---|---|---|---|---|
| Disease Duration since Symptoms Started (years) | | | | | |
| n | 40 | 42 | 42 | 84 | 124 |
| Mean (SD) | 14.191 (3.2707) | 12.642 (4.2527) | 14.112 (3.4314) | 13.377 (3.9110) | 13.640 (3.7229) |
| Median | 15.107 | 13.258 | 14.935 | 14.736 | 14.843 |
| Min, Max | 3.64, 17.87 | 3.35, 18.34 | 4.95, 18.10 | 3.35, 18.34 | 3.35, 18.34 |
| Duration between Symptoms and Diagnosis (years) | | | | | |
| N | 40 | 42 | 42 | 84 | 124 |
| Mean (SD) | 1.576 (3.4526) | 0.474 (1.9129) | 0.888 (2.5579) | 0.681 (2.2546) | 0.970 (2.7178) |
| Median | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| Min, Max | 0.00, 12.00 | 0.00, 12.01 | 0.00, 12.00 | 0.00, 12.01 | 0.00, 12.01 |

Note: vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.
Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-045 試験 CSR W16 Table 14.1 5.2

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

M16-045 試験の人口統計学的特性の要約を付録 表 2.7.3.6-3（ITT_M 集団）及び付録 表 2.7.3.6-16（青少年，ITT_M 集団）に，ベースラインのその他の基準値の特性の要約を付録 表 2.7.3.6-4（ITT_M 集団）及び付録 表 2.7.3.6-17（青少年，ITT_M 集団）に示す。また，疾患歴を M16-045 試験総括報告書（52 週時）Table 14.1 5 に，アトピー性皮膚炎に対する前治療歴を M16-045 試験総括報告書（52 週時）Table 14.1 6.3.1 及び Table 14.1 6.3.2 に，前治療歴を M16-045 試験総括報告書（52 週時）Table 14.1 6.1 に，併用薬を M16-045 試験総括報告書（52 週時）Table 14.1 6.2.2（盲検継続投与期）に示す。

人口統計学的特性，ベースラインのその他の基準値の特性，疾患歴，アトピー性皮膚炎に対する前治療歴，前治療歴及び併用薬はいずれも，各投与群でおおむね均衡しており，投与 16 週時カットオフデータと同様の傾向が認められた。

**被験者の内訳**

M16-045 試験の被験者の内訳を付録 表 2.7.3.6-1（二重盲検投与期）及び M16-045 試験総括報告書（16 週時）Table 14.1 3.2.1（盲検継続投与期）に示す。

二重盲検投与期では，青少年 124 名を含む 847 名（UPA 15 mg 群 281 名，UPA 30 mg 群 285 名，PBO 群 281 名）がランダム化され，すべての被験者が治験薬の投与を受けた。治験薬の投与を中止した被験者は 61 名（UPA 15 mg 群 8 名，UPA 30 mg 群 15 名，PBO 群 38 名）であり，主な中止理由は同意撤回であった。COVID-19 により治験薬の投与を中止した被験者は認められなかった。

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

M16-045 試験の被験者の内訳を付録 表 2.7.3.6-2（盲検継続投与期）に示す。

790 名（UPA 15 mg / UPA 15 mg 群 273 名，UPA 30 mg / UPA 30 mg 群 273 名，PBO / UPA 15 mg 群 121 名，PBO / UPA 30 mg 群 123 名）が盲検継続投与期に移行し，786 名（UPA 15 mg / UPA 15 mg 群 273 名，UPA 30 mg / UPA 30 mg 群 270 名，PBO / UPA 15 mg 群 120 名，PBO / UPA 30 mg 群 123 名）が盲検継続投与期に治験薬の投与を受けた。投与 52 週時データカットオフ日までに治験薬の投与を中止した被験者は 117 名（UPA 15 mg / UPA 15 mg 群 45 名，UPA 30 mg / UPA 30 mg 群 39 名，PBO / UPA 15 mg 群 19 名，PBO / UPA 30 mg 群 14 名）であり，主な中止理由は効果不十分，有害事象及び同意撤回であった。COVID-19 により治験薬の投与を中止した被験者は 1 名（UPA 30 mg / UPA 30 mg 群），COVID-19 世界的流行に関連した物流制限により治験薬の投与を中止した被験者は 1 名（PBO / UPA 15 mg 群）であった。

2.7.3.3.1.2 M16-047 試験

**人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性**

M16-047 試験の人口統計学的特性の要約を表 2.7.3-24（ITT_M 集団）及び表 2.7.3-25（青少年，ITT_M 集団）に，ベースラインのその他の基準値の特性の要約を表 2.7.3-26（ITT_M 集団）及び表 2.7.3-27（青少年，ITT_M 集団）に示す。また，疾患歴を M16-047 試験総括報告書（16 週時）Table 14.1 6 に，アトピー性皮膚炎に対する前治療歴を M16-047 試験総括報告書（16 週時）Table 14.1 7.3.1 及び Table 14.1 7.3.2 に，前治療歴を M16-047 試験総括報告書（16 週時）Table 14.1 7.1 に，併用薬を M16-047 試験総括報告書（16 週時）Table 14.1 7.2.1（二重盲検投与期）及び Table 14.1 7.2.2（盲検継続投与期）に示す。

人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性は投与群間でおおむね均衡していた。ITT_M 集団の男性の割合は 60.7%，白人の割合は 71.8%，BMI 25 kg/m$^2$ 未満の割合は 51.2%，年齢の平均値は 34.1 歳（範囲：12～75 歳），体重の平均値は 75.51 kg（範囲：33.0～169.0 kg）であった。

ベースライン時のアトピー性皮膚炎の罹病期間（平均値［範囲］，以下同様）は 23.436 年（0.05～72.94 年），EASI スコアは 29.72（16.0～69.6），最悪のかゆみの NRS は 7.185（0～10.00）であり，vIGA-AD スコアはすべての被験者で 3（47.1%）又は 4（52.9）であった。投与群を通じて，疾患活動性は中等症から重症のアトピー性皮膚炎を反映していた。

全体で多く認められた疾患歴は，呼吸器，胸郭および縦隔障害（63.8%）であり，次いで免疫系障害（56.0%）であった。これらの疾患歴を有する被験者の割合は，投与群間で均衡していた。アトピー性皮膚炎に対する前治療歴では，492 名（54.6%）が非生物学的免疫抑制剤による全身療法を受け，30 名（3.3%）が生物学的製剤による全身療法を受けていた。これらの前治療歴を有する被験者の割合は，投与群間で均衡していた。また，併用薬の使用状況は投与群間で類似していた。

青少年の人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性は，アトピー性皮膚炎の罹病期間の平均値（12.376 年）を除き，ITT 集団全体と同様であった。

表 2.7.3-24. 人口統計学的特性の要約（ITT_M 集団）：M16-047 試験

| | Placebo + TCS (N=304) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=300) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=297) | Active: Total (N=597) | Total (N=901) |
|---|---|---|---|---|---|
| Sex - n (%) | | | | | |
| Female | 126 (41.4) | 121 (40.3) | 107 (36.0) | 228 (38.2) | 354 (39.3) |
| Male | 178 (58.6) | 179 (59.7) | 190 (64.0) | 369 (61.8) | 547 (60.7) |
| Ethnicity - n (%) | | | | | |
| Hispanic or Latino | 26 (8.6) | 32 (10.7) | 20 (6.7) | 52 (8.7) | 78 (8.7) |
| Not Hispanic or Latino | 278 (91.4) | 268 (89.3) | 277 (93.3) | 545 (91.3) | 823 (91.3) |
| Race - n (%) | | | | | |
| White | 225 (74.0) | 204 (68.0) | 218 (73.4) | 422 (70.7) | 647 (71.8) |
| Black or African American | 18 (5.9) | 19 (6.3) | 13 (4.4) | 32 (5.4) | 50 (5.5) |
| Asian | 60 (19.7) | 64 (21.3) | 61 (20.5) | 125 (20.9) | 185 (20.5) |
| American Indian/Alaska Native | 1 (0.3) | 2 (0.7) | 3 (1.0) | 5 (0.8) | 6 (0.7) |
| Native Hawaiian or Other Pacific Islander | 0 | 3 (1.0) | 1 (0.3) | 4 (0.7) | 4 (0.4) |
| Other | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Multiple | 0 | 8 (2.7) | 1 (0.3) | 9 (1.5) | 9 (1.0) |
| Age Group 1 (years) - n (%) | | | | | |
| < 18 | 40 (13.2) | 39 (13.0) | 37 (12.5) | 76 (12.7) | 116 (12.9) |
| >= 18 | 264 (86.8) | 261 (87.0) | 260 (87.5) | 521 (87.3) | 785 (87.1) |

Note: Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=304) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=300) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=297) | Active: Total (N=597) | Total (N=901) |
|---|---|---|---|---|---|
| Age Group 2 (years) - n (%) | | | | | |
| < 18 | 40 (13.2) | 39 (13.0) | 37 (12.5) | 76 (12.7) | 116 (12.9) |
| 18 - < 40 | 156 (51.3) | 176 (58.7) | 158 (53.2) | 334 (55.9) | 490 (54.4) |
| 40 - < 65 | 94 (30.9) | 80 (26.7) | 85 (28.6) | 165 (27.6) | 259 (28.7) |
| >=65 | 14 (4.6) | 5 (1.7) | 17 (5.7) | 22 (3.7) | 36 (4.0) |
| Age (years) | | | | | |
| n | 304 | 300 | 297 | 597 | 901 |
| Mean (SD) | 34.3 (15.12) | 32.5 (14.02) | 35.5 (15.79) | 34.0 (14.99) | 34.1 (15.02) |
| Median | 31.0 | 28.0 | 31.0 | 30.0 | 30.0 |
| Min, Max | 12, 75 | 13, 74 | 12, 72 | 12, 74 | 12, 75 |
| Weight (kg) | | | | | |
| n | 303 | 300 | 297 | 597 | 900 |
| Mean (SD) | 75.99 (20.471) | 75.06 (20.421) | 75.46 (17.800) | 75.26 (19.147) | 75.51 (19.594) |
| Median | 74.40 | 73.00 | 72.80 | 73.00 | 73.10 |
| Min, Max | 40.1, 159.7 | 33.0, 169.0 | 40.1, 146.2 | 33.0, 169.0 | 33.0, 169.0 |
| Height (cm) | | | | | |
| n | 303 | 299 | 296 | 595 | 898 |
| Mean (SD) | 170.40 (10.232) | 170.12 (10.044) | 170.89 (9.769) | 170.50 (9.907) | 170.47 (10.013) |
| Median | 170.20 | 170.00 | 172.00 | 170.50 | 170.20 |
| Min, Max | 135.0, 195.0 | 142.0, 200.7 | 144.0, 196.0 | 142.0, 200.7 | 135.0, 200.7 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=304) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=300) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=297) | Active: Total (N=597) | Total (N=901) |
|---|---|---|---|---|---|
| Body Mass Index (kg/m^2) | | | | | |
| n | 303 | 299 | 296 | 595 | 898 |
| Mean (SD) | 25.92 (5.667) | 25.81 (6.159) | 25.74 (5.420) | 25.77 (5.798) | 25.83 (5.752) |
| Median | 25.10 | 24.80 | 24.50 | 24.60 | 24.80 |
| Min, Max | 16.0, 58.6 | 15.3, 55.1 | 15.8, 47.6 | 15.3, 55.1 | 15.3, 58.6 |
| Body Mass Index (kg/m^2) - n (%) | | | | | |
| < 25 | 148 (48.8) | 154 (51.5) | 158 (53.4) | 312 (52.4) | 460 (51.2) |
| 25 - < 30 | 93 (30.7) | 91 (30.4) | 83 (28.0) | 174 (29.2) | 267 (29.7) |
| >= 30 | 62 (20.5) | 54 (18.1) | 55 (18.6) | 109 (18.3) | 171 (19.0) |
| Missing | 1 | 1 | 1 | 2 | 3 |
| Geographic Region - n (%) | | | | | |
| US/PR/Canada | 108 (35.5) | 108 (36.0) | 106 (35.7) | 214 (35.8) | 322 (35.7) |
| Japan | 18 (5.9) | 16 (5.3) | 17 (5.7) | 33 (5.5) | 51 (5.7) |
| China | 18 (5.9) | 17 (5.7) | 16 (5.4) | 33 (5.5) | 51 (5.7) |
| Other | 160 (52.6) | 159 (53.0) | 158 (53.2) | 317 (53.1) | 477 (52.9) |
| Tobacco$ - n (%) | | | | | |
| Current | 73 (24.0) | 59 (19.7) | 56 (18.9) | 115 (19.3) | 188 (20.9) |
| Former | 35 (11.5) | 41 (13.7) | 48 (16.2) | 89 (14.9) | 124 (13.8) |
| Never | 196 (64.5) | 200 (66.7) | 193 (65.0) | 393 (65.8) | 589 (65.4) |
| Unknown | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-missing/non-unknown values. A subject may be a current user of one type of tobacco, a former user of another type of tobacco and never used another type of tobacco. A subject will be counted in the category closest to user.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=304) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=300) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=297) | Active: Total (N=597) | Total (N=901) |
|---|---|---|---|---|---|
| Alcohol$ - n (%) | | | | | |
| Current | 159 (52.6) | 154 (51.5) | 175 (59.1) | 329 (55.3) | 488 (54.4) |
| Former | 18 (6.0) | 22 (7.4) | 15 (5.1) | 37 (6.2) | 55 (6.1) |
| Never | 125 (41.4) | 123 (41.1) | 106 (35.8) | 229 (38.5) | 354 (39.5) |
| Unknown | 2 | 1 | 1 | 2 | 4 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-missing/non-unknown values. A subject may be a current user of one type of tobacco, a former user of another type of tobacco and never used another type of tobacco. A subject will be counted in the category closest to user.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-047 試験 CSR W16 Table 14.1 4.1

表 2.7.3-25. 人口統計学的特性の要約（青少年，ITT_M 集団）：M16-047 試験

| | Placebo + TCS (N=40) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=39) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=37) | Active: Total (N=76) | Total (N=116) |
|---|---|---|---|---|---|
| Sex - n (%) | | | | | |
| Female | 24 (60.0) | 17 (43.6) | 12 (32.4) | 29 (38.2) | 53 (45.7) |
| Male | 16 (40.0) | 22 (56.4) | 25 (67.6) | 47 (61.8) | 63 (54.3) |
| Ethnicity - n (%) | | | | | |
| Hispanic or Latino | 6 (15.0) | 7 (17.9) | 2 (5.4) | 9 (11.8) | 15 (12.9) |
| Not Hispanic or Latino | 34 (85.0) | 32 (82.1) | 35 (94.6) | 67 (88.2) | 101 (87.1) |
| Race - n (%) | | | | | |
| White | 29 (72.5) | 27 (69.2) | 30 (81.1) | 57 (75.0) | 86 (74.1) |
| Black or African American | 3 (7.5) | 4 (10.3) | 4 (10.8) | 8 (10.5) | 11 (9.5) |
| Asian | 8 (20.0) | 7 (17.9) | 3 (8.1) | 10 (13.2) | 18 (15.5) |
| American Indian/Alaska Native | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Native Hawaiian or Other Pacific Islander | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Multiple | 0 | 1 (2.6) | 0 | 1 (1.3) | 1 (0.9) |
| Age Group 1 (years) - n (%) | | | | | |
| < 18 | 40 (100) | 39 (100) | 37 (100) | 76 (100) | 116 (100) |
| >= 18 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=40) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=39) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=37) | Active: Total (N=76) | Total (N=116) |
|---|---|---|---|---|---|
| Age Group 2 (years) - n (%) | | | | | |
| < 18 | 40 (100) | 39 (100) | 37 (100) | 76 (100) | 116 (100) |
| 18 - < 40 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 40 - < 65 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| >=65 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Age (years) | | | | | |
| n | 40 | 39 | 37 | 76 | 116 |
| Mean (SD) | 15.1 (1.85) | 15.7 (1.34) | 15.6 (1.98) | 15.6 (1.67) | 15.5 (1.75) |
| Median | 15.0 | 16.0 | 16.0 | 16.0 | 16.0 |
| Min, Max | 12, 18 | 13, 18 | 12, 18 | 12, 18 | 12, 18 |
| Weight (kg) | | | | | |
| n | 40 | 39 | 37 | 76 | 116 |
| Mean (SD) | 62.48 (18.421) | 63.39 (18.830) | 66.04 (17.415) | 64.68 (18.083) | 63.92 (18.151) |
| Median | 59.20 | 59.00 | 66.00 | 59.60 | 59.60 |
| Min, Max | 40.1, 105.4 | 40.1, 125.5 | 40.1, 106.5 | 40.1, 125.5 | 40.1, 125.5 |
| Height (cm) | | | | | |
| n | 40 | 39 | 37 | 76 | 116 |
| Mean (SD) | 162.56 (9.224) | 165.20 (9.296) | 167.78 (12.685) | 166.46 (11.078) | 165.11 (10.600) |
| Median | 162.80 | 163.70 | 166.00 | 164.50 | 163.85 |
| Min, Max | 135.0, 180.0 | 147.1, 185.0 | 146.0, 193.0 | 146.0, 193.0 | 135.0, 193.0 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=40) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=39) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=37) | Active: Total (N=76) | Total (N=116) |
|---|---|---|---|---|---|
| Body Mass Index (kg/m^2) | | | | | |
| n | 40 | 39 | 37 | 76 | 116 |
| Mean (SD) | 23.35 (5.625) | 23.01 (5.604) | 23.29 (4.913) | 23.14 (5.246) | 23.22 (5.356) |
| Median | 22.05 | 21.60 | 22.10 | 22.00 | 22.05 |
| Min, Max | 16.3, 40.0 | 16.7, 41.5 | 15.8, 34.8 | 15.8, 41.5 | 15.8, 41.5 |
| Body Mass Index (kg/m^2) - n (%) | | | | | |
| < 25 | 27 (67.5) | 29 (74.4) | 25 (67.6) | 54 (71.1) | 81 (69.8) |
| 25 - < 30 | 8 (20.0) | 6 (15.4) | 7 (18.9) | 13 (17.1) | 21 (18.1) |
| >= 30 | 5 (12.5) | 4 (10.3) | 5 (13.5) | 9 (11.8) | 14 (12.1) |
| Geographic Region - n (%) | | | | | |
| US/PR/Canada | 18 (45.0) | 18 (46.2) | 17 (45.9) | 35 (46.1) | 53 (45.7) |
| Japan | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| China | 2 (5.0) | 2 (5.1) | 1 (2.7) | 3 (3.9) | 5 (4.3) |
| Other | 20 (50.0) | 19 (48.7) | 19 (51.4) | 38 (50.0) | 58 (50.0) |
| Tobacco$ - n (%) | | | | | |
| Current | 1 (2.5) | 1 (2.6) | 0 | 1 (1.3) | 2 (1.7) |
| Former | 2 (5.0) | 0 | 1 (2.7) | 1 (1.3) | 3 (2.6) |
| Never | 37 (92.5) | 38 (97.4) | 36 (97.3) | 74 (97.4) | 111 (95.7) |
| Unknown | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-missing/non-unknown values. A subject may be a current user of one type of tobacco, a former user of another type of tobacco and never used another type of tobacco. A subject will be counted in the category closest to user.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=40) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=39) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=37) | Active: Total (N=76) | Total (N=116) |
|---|---|---|---|---|---|
| Alcohol$ - n (%) | | | | | |
| Current | 4 (10.0) | 3 (7.9) | 3 (8.3) | 6 (8.1) | 10 (8.8) |
| Former | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Never | 36 (90.0) | 35 (92.1) | 33 (91.7) | 68 (91.9) | 104 (91.2) |
| Unknown | 0 | 1 | 1 | 2 | 2 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-missing/non-unknown values. A subject may be a current user of one type of tobacco, a former user of another type of tobacco and never used another type of tobacco. A subject will be counted in the category closest to user.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-047 試験 CSR W16 Table 14.1　4.2

表 2.7.3-26. ベースラインのその他の基準値の特性の要約（ITT_M 集団）：M16-047 試験

| | Placebo + TCS (N=304) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=300) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=297) | Active: Total (N=597) | Total (N=901) |
|---|---|---|---|---|---|
| Baseline vIGA-AD - n (%) | | | | | |
| 3 (Moderate) | 141 (46.4) | 143 (47.7) | 140 (47.1) | 283 (47.4) | 424 (47.1) |
| 4 (Severe) | 163 (53.6) | 157 (52.3) | 157 (52.9) | 314 (52.6) | 477 (52.9) |
| Baseline EASI - n (%) | | | | | |
| < Median (25.8) | 149 (49.0) | 155 (51.7) | 143 (48.1) | 298 (49.9) | 447 (49.6) |
| >= Median (25.8) | 155 (51.0) | 145 (48.3) | 154 (51.9) | 299 (50.1) | 454 (50.4) |
| hsCRP - n (%) | | | | | |
| < Median (1.41) | 152 (50.0) | 161 (53.7) | 136 (45.8) | 297 (49.7) | 449 (49.8) |
| >= Median (1.41) | 152 (50.0) | 139 (46.3) | 161 (54.2) | 300 (50.3) | 452 (50.2) |
| Previous Systemic Therapy - n (%) | | | | | |
| With | 157 (51.6) | 171 (57.0) | 172 (57.9) | 343 (57.5) | 500 (55.5) |
| Without | 147 (48.4) | 129 (43.0) | 125 (42.1) | 254 (42.5) | 401 (44.5) |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=304) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=300) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=297) | Active: Total (N=597) | Total (N=901) |
|---|---|---|---|---|---|
| EASI | | | | | |
| n | 304 | 300 | 297 | 597 | 901 |
| Mean (SD) | 30.26 (12.974) | 29.16 (11.829) | 29.72 (11.781) | 29.44 (11.798) | 29.72 (12.207) |
| Median | 26.05 | 25.10 | 26.70 | 25.80 | 25.80 |
| Min, Max | 16.0, 69.6 | 16.0, 69.0 | 16.0, 67.8 | 16.0, 69.0 | 16.0, 69.6 |
| EASI Head/Neck | | | | | |
| n | 304 | 300 | 297 | 597 | 901 |
| Mean (SD) | 2.73 (1.759) | 2.74 (1.704) | 2.79 (1.666) | 2.76 (1.684) | 2.75 (1.709) |
| Median | 2.40 | 2.40 | 2.50 | 2.40 | 2.40 |
| Min, Max | 0.0, 7.2 | 0.0, 7.2 | 0.0, 7.2 | 0.0, 7.2 | 0.0, 7.2 |
| EASI Lower Limbs | | | | | |
| n | 304 | 300 | 297 | 597 | 901 |
| Mean (SD) | 12.15 (6.613) | 11.57 (6.185) | 11.53 (6.498) | 11.55 (6.337) | 11.75 (6.434) |
| Median | 10.80 | 9.60 | 9.60 | 9.60 | 9.60 |
| Min, Max | 0.8, 28.8 | 0.0, 28.8 | 0.0, 28.8 | 0.0, 28.8 | 0.0, 28.8 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=304) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=300) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=297) | Active: Total (N=597) | Total (N=901) |
|---|---|---|---|---|---|
| EASI Trunk | | | | | |
| n | 304 | 300 | 297 | 597 | 901 |
| Mean (SD) | 8.64 (4.630) | 8.36 (4.627) | 8.79 (4.494) | 8.57 (4.562) | 8.60 (4.583) |
| Median | 8.10 | 7.20 | 8.10 | 8.10 | 8.10 |
| Min, Max | 0.0, 21.6 | 0.0, 21.6 | 0.0, 21.6 | 0.0, 21.6 | 0.0, 21.6 |
| EASI Upper Limbs | | | | | |
| n | 304 | 300 | 297 | 597 | 901 |
| Mean (SD) | 6.75 (3.071) | 6.50 (3.025) | 6.61 (2.835) | 6.56 (2.930) | 6.62 (2.978) |
| Median | 6.00 | 6.00 | 6.40 | 6.00 | 6.00 |
| Min, Max | 1.4, 14.4 | 0.0, 14.4 | 1.6, 14.4 | 0.0, 14.4 | 0.0, 14.4 |
| BSA in Percentage | | | | | |
| n | 304 | 300 | 297 | 597 | 901 |
| Mean (SD) | 48.57 (23.106) | 46.68 (21.647) | 48.53 (23.090) | 47.60 (22.377) | 47.93 (22.618) |
| Median | 43.00 | 43.50 | 49.00 | 45.00 | 44.40 |
| Min, Max | 12.0, 99.0 | 12.0, 98.0 | 12.5, 99.9 | 12.0, 99.9 | 12.0, 99.9 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=304) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=300) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=297) | Active: Total (N=597) | Total (N=901) |
|---|---|---|---|---|---|
| Overall SCORAD Score | | | | | |
| n | 301 | 298 | 294 | 592 | 893 |
| Mean (SD) | 67.827 (12.8122) | 66.315 (12.4036) | 67.516 (11.9005) | 66.912 (12.1609) | 67.220 (12.3847) |
| Median | 67.200 | 65.950 | 67.150 | 66.320 | 66.500 |
| Min, Max | 37.00, 102.00 | 35.80, 98.00 | 34.40, 98.00 | 34.40, 98.00 | 34.40, 102.00 |
| Objective SCORAD | | | | | |
| n | 304 | 300 | 297 | 597 | 901 |
| Mean (SD) | 53.530 (11.3357) | 52.633 (10.9297) | 53.136 (10.3471) | 52.883 (10.6379) | 53.101 (10.8763) |
| Median | 51.700 | 51.150 | 52.400 | 51.800 | 51.800 |
| Min, Max | 26.00, 82.00 | 26.80, 81.40 | 27.30, 78.00 | 26.80, 81.40 | 26.00, 82.00 |
| SCORAD Itch | | | | | |
| n | 301 | 298 | 294 | 592 | 893 |
| Mean (SD) | 7.8 (1.63) | 7.5 (1.87) | 7.7 (1.67) | 7.6 (1.78) | 7.7 (1.73) |
| Median | 8.0 | 8.0 | 8.0 | 8.0 | 8.0 |
| Min, Max | 1, 10 | 0, 10 | 1, 10 | 0, 10 | 0, 10 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=304) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=300) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=297) | Active: Total (N=597) | Total (N=901) |
|---|---|---|---|---|---|
| SCORAD Sleep | | | | | |
| n | 301 | 298 | 294 | 592 | 893 |
| Mean (SD) | 6.5 (2.88) | 6.2 (2.79) | 6.6 (2.70) | 6.4 (2.76) | 6.4 (2.80) |
| Median | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 |
| Min, Max | 0, 10 | 0, 10 | 0, 10 | 0, 10 | 0, 10 |
| DLQI | | | | | |
| n | 276 | 276 | 273 | 549 | 825 |
| Mean (SD) | 16.3 (6.99) | 16.4 (7.20) | 17.1 (7.00) | 16.8 (7.10) | 16.6 (7.07) |
| Median | 16.0 | 16.0 | 17.0 | 17.0 | 16.0 |
| Min, Max | 1, 30 | 0, 30 | 1, 30 | 0, 30 | 0, 30 |
| CDLQI | | | | | |
| n | 25 | 22 | 21 | 43 | 68 |
| Mean (SD) | 14.3 (6.06) | 13.4 (4.80) | 11.6 (6.93) | 12.5 (5.93) | 13.2 (5.99) |
| Median | 14.0 | 13.0 | 11.0 | 12.0 | 13.5 |
| Min, Max | 4, 27 | 3, 27 | 2, 27 | 2, 27 | 2, 27 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=304) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=300) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=297) | Active: Total (N=597) | Total (N=901) |
|---|---|---|---|---|---|
| HADS Total Score | | | | | |
| n | 300 | 298 | 294 | 592 | 892 |
| Mean (SD) | 12.8 (7.57) | 13.1 (7.14) | 13.1 (7.30) | 13.1 (7.21) | 13.0 (7.33) |
| Median | 12.0 | 12.0 | 12.5 | 12.0 | 12.0 |
| Min, Max | 0, 36 | 0, 38 | 0, 32 | 0, 38 | 0, 38 |
| HADS-A Total Score | | | | | |
| n | 300 | 298 | 294 | 592 | 892 |
| Mean (SD) | 7.3 (4.28) | 7.5 (4.01) | 7.6 (4.03) | 7.6 (4.02) | 7.5 (4.11) |
| Median | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 |
| Min, Max | 0, 21 | 0, 20 | 0, 19 | 0, 20 | 0, 21 |
| HADS-D Total Score | | | | | |
| n | 300 | 298 | 294 | 592 | 892 |
| Mean (SD) | 5.5 (4.05) | 5.6 (3.91) | 5.5 (4.00) | 5.5 (3.95) | 5.5 (3.98) |
| Median | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| Min, Max | 0, 20 | 0, 20 | 0, 17 | 0, 20 | 0, 20 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=304) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=300) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=297) | Active: Total (N=597) | Total (N=901) |
|---|---|---|---|---|---|
| WPAI: AD: Absenteeism (%) | | | | | |
| n | 179 | 177 | 171 | 348 | 527 |
| Mean (SD) | 9.468 (18.6839) | 11.345 (24.4409) | 12.158 (20.9131) | 11.745 (22.7468) | 10.971 (21.4624) |
| Median | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| Min, Max | 0.00, 100.00 | 0.00, 100.00 | 0.00, 100.00 | 0.00, 100.00 | 0.00, 100.00 |
| WPAI: AD: Presenteeism (%) | | | | | |
| n | 178 | 165 | 172 | 337 | 515 |
| Mean (SD) | 47.0 (26.03) | 44.4 (26.70) | 52.1 (26.34) | 48.3 (26.75) | 47.9 (26.49) |
| Median | 50.0 | 40.0 | 50.0 | 50.0 | 50.0 |
| Min, Max | 0, 100 | 0, 100 | 0, 100 | 0, 100 | 0, 100 |
| WPAI: AD: Work Productivity Loss (%) | | | | | |
| n | 177 | 162 | 167 | 329 | 506 |
| Mean (SD) | 49.780 (27.4096) | 46.677 (27.9650) | 54.548 (27.3324) | 50.672 (27.8833) | 50.360 (27.6947) |
| Median | 50.000 | 48.750 | 60.000 | 51.563 | 50.000 |
| Min, Max | 0.00, 100.00 | 0.00, 100.00 | 0.00, 100.00 | 0.00, 100.00 | 0.00, 100.00 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=304) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=300) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=297) | Active: Total (N=597) | Total (N=901) |
|---|---|---|---|---|---|
| WPAI: AD: Activity Impairment (%) | | | | | |
| n | 300 | 298 | 294 | 592 | 892 |
| Mean (SD) | 53.4 (26.50) | 52.2 (27.09) | 55.5 (26.58) | 53.9 (26.87) | 53.7 (26.73) |
| Median | 60.0 | 60.0 | 60.0 | 60.0 | 60.0 |
| Min, Max | 0, 100 | 0, 100 | 0, 100 | 0, 100 | 0, 100 |
| EQ-5D-5L Index | | | | | |
| n | 300 | 298 | 294 | 592 | 892 |
| Mean (SD) | 0.6800 (0.26083) | 0.6673 (0.25513) | 0.6729 (0.25808) | 0.6701 (0.25640) | 0.6734 (0.25779) |
| Median | 0.7750 | 0.7355 | 0.7620 | 0.7510 | 0.7620 |
| Min, Max | -0.242, 1.000 | -0.175, 1.000 | -0.175, 1.000 | -0.175, 1.000 | -0.242, 1.000 |
| EQ-5D-5L VAS Score | | | | | |
| n | 300 | 298 | 294 | 592 | 892 |
| Mean (SD) | 58.7 (24.20) | 58.4 (24.70) | 61.4 (23.40) | 59.9 (24.09) | 59.5 (24.12) |
| Median | 60.0 | 60.0 | 66.0 | 64.0 | 62.5 |
| Min, Max | 0, 100 | 0, 100 | 0, 100 | 0, 100 | 0, 100 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=304) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=300) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=297) | Active: Total (N=597) | Total (N=901) |
|---|---|---|---|---|---|
| Worst Pruritus NRS (Weekly Average) | | | | | |
| n | 301 | 299 | 295 | 594 | 895 |
| Mean (SD) | 7.135 (1.6253) | 7.062 (1.7580) | 7.360 (1.6495) | 7.210 (1.7101) | 7.185 (1.6815) |
| Median | 7.200 | 7.143 | 7.500 | 7.333 | 7.286 |
| Min, Max | 0.71, 10.00 | 0.00, 10.00 | 0.57, 10.00 | 0.00, 10.00 | 0.00, 10.00 |
| PGIS | | | | | |
| n | 301 | 298 | 294 | 592 | 893 |
| Mean (SD) | 4.5 (1.13) | 4.4 (1.17) | 4.4 (1.14) | 4.4 (1.15) | 4.4 (1.15) |
| Median | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| Min, Max | 1, 6 | 0, 6 | 0, 6 | 0, 6 | 0, 6 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=304) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=300) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=297) | Active: Total (N=597) | Total (N=901) |
|---|---|---|---|---|---|
| PGIS - n (%) | | | | | |
| Absent | 0 | 2 (0.7) | 1 (0.3) | 3 (0.5) | 3 (0.3) |
| Minimal | 5 (1.7) | 2 (0.7) | 4 (1.4) | 6 (1.0) | 11 (1.2) |
| Mild | 7 (2.3) | 11 (3.7) | 7 (2.4) | 18 (3.0) | 25 (2.8) |
| Moderate | 36 (12.0) | 52 (17.4) | 54 (18.4) | 106 (17.9) | 142 (15.9) |
| Moderately Severe | 95 (31.6) | 80 (26.8) | 74 (25.2) | 154 (26.0) | 249 (27.9) |
| Severe | 91 (30.2) | 101 (33.9) | 107 (36.4) | 208 (35.1) | 299 (33.5) |
| Very Severe | 67 (22.3) | 50 (16.8) | 47 (16.0) | 97 (16.4) | 164 (18.4) |
| Missing | 3 | 2 | 3 | 5 | 8 |
| PGIT - n (%) | | | | | |
| Extremely Dissatisfied | 36 (12.0) | 25 (8.4) | 40 (13.6) | 65 (11.0) | 101 (11.3) |
| Very Dissatisfied | 57 (18.9) | 54 (18.1) | 60 (20.4) | 114 (19.3) | 171 (19.1) |
| Somewhat Dissatisfied | 47 (15.6) | 48 (16.1) | 51 (17.3) | 99 (16.7) | 146 (16.3) |
| Neither Dissatisfied nor Satisfied | 95 (31.6) | 92 (30.9) | 78 (26.5) | 170 (28.7) | 265 (29.7) |
| Somewhat Satisfied | 33 (11.0) | 40 (13.4) | 42 (14.3) | 82 (13.9) | 115 (12.9) |
| Very Satisfied | 25 (8.3) | 36 (12.1) | 17 (5.8) | 53 (9.0) | 78 (8.7) |
| Extremely Satisfied | 8 (2.7) | 3 (1.0) | 6 (2.0) | 9 (1.5) | 17 (1.9) |
| Missing | 3 | 2 | 3 | 5 | 8 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=304) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=300) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=297) | Active: Total (N=597) | Total (N=901) |
|---|---|---|---|---|---|
| ADerm-SS Skin Pain | | | | | |
| n | 301 | 299 | 295 | 594 | 895 |
| Mean (SD) | 6.314 (2.1900) | 6.337 (2.3337) | 6.518 (2.3579) | 6.427 (2.3455) | 6.389 (2.2938) |
| Median | 6.571 | 6.714 | 6.857 | 6.833 | 6.714 |
| Min, Max | 0.00, 10.00 | 0.00, 10.00 | 0.00, 10.00 | 0.00, 10.00 | 0.00, 10.00 |
| ADerm-SS TSS-7 | | | | | |
| n | 287 | 286 | 287 | 573 | 860 |
| Mean (SD) | 45.9 (13.52) | 46.0 (14.63) | 47.4 (13.90) | 46.7 (14.27) | 46.4 (14.02) |
| Median | 46.0 | 48.0 | 49.0 | 49.0 | 48.0 |
| Min, Max | 7, 70 | 0, 70 | 6, 70 | 0, 70 | 0, 70 |
| ADerm-SS TSS-11 | | | | | |
| n | 287 | 286 | 287 | 573 | 860 |
| Mean (SD) | 69.6 (21.50) | 69.4 (22.86) | 71.8 (22.24) | 70.6 (22.56) | 70.3 (22.21) |
| Median | 69.0 | 72.0 | 75.0 | 74.0 | 72.0 |
| Min, Max | 11, 110 | 0, 110 | 6, 110 | 0, 110 | 0, 110 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=304) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=300) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=297) | Active: Total (N=597) | Total (N=901) |
|---|---|---|---|---|---|
| ADerm-IS Sleep Domain Score | | | | | |
| n | 301 | 299 | 295 | 594 | 895 |
| Mean (SD) | 17.796 (7.6298) | 18.167 (7.7731) | 19.180 (7.4187) | 18.670 (7.6097) | 18.376 (7.6234) |
| Median | 18.500 | 19.571 | 20.571 | 20.226 | 19.571 |
| Min, Max | 0.00, 30.00 | 0.00, 30.00 | 0.00, 30.00 | 0.00, 30.00 | 0.00, 30.00 |
| ADerm-IS Daily Activities Domain Score | | | | | |
| n | 287 | 286 | 287 | 573 | 860 |
| Mean (SD) | 22.9 (10.47) | 23.2 (10.85) | 23.9 (10.45) | 23.6 (10.65) | 23.4 (10.59) |
| Median | 24.0 | 25.0 | 26.0 | 26.0 | 25.0 |
| Min, Max | 0, 40 | 0, 40 | 0, 40 | 0, 40 | 0, 40 |
| ADerm-IS Emotional State Domain Score | | | | | |
| n | 287 | 286 | 287 | 573 | 860 |
| Mean (SD) | 20.1 (7.75) | 19.6 (8.16) | 19.9 (8.18) | 19.7 (8.16) | 19.8 (8.02) |
| Median | 21.0 | 22.0 | 22.0 | 22.0 | 21.0 |
| Min, Max | 0, 30 | 0, 30 | 0, 30 | 0, 30 | 0, 30 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=304) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=300) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=297) | Active: Total (N=597) | Total (N=901) |
|---|---|---|---|---|---|
| POEM | | | | | |
| n | 301 | 298 | 293 | 591 | 892 |
| Mean (SD) | 21.1 (5.14) | 21.0 (4.98) | 21.5 (5.27) | 21.2 (5.13) | 21.2 (5.13) |
| Median | 22.0 | 22.0 | 22.0 | 22.0 | 22.0 |
| Min, Max | 4, 28 | 1, 28 | 3, 28 | 1, 28 | 1, 28 |
| DIS | | | | | |
| n | 261 | 259 | 258 | 517 | 778 |
| Mean (SD) | 31.0 (19.14) | 31.4 (19.80) | 30.9 (19.09) | 31.1 (19.43) | 31.1 (19.32) |
| Median | 28.0 | 32.0 | 28.0 | 29.0 | 29.0 |
| Min, Max | 0, 72 | 0, 72 | 0, 72 | 0, 72 | 0, 72 |
| Disease Duration since Diagnosis (years) | | | | | |
| n | 303 | 300 | 297 | 597 | 900 |
| Mean (SD) | 24.300 (15.2327) | 22.900 (13.8552) | 23.098 (16.1170) | 22.998 (15.0108) | 23.436 (15.0899) |
| Median | 21.862 | 20.730 | 20.405 | 20.712 | 21.592 |
| Min, Max | 0.07, 72.94 | 0.07, 65.79 | 0.05, 69.18 | 0.05, 69.18 | 0.05, 72.94 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=304) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=300) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=297) | Active: Total (N=597) | Total (N=901) |
|---|---|---|---|---|---|
| Disease Duration since Symptoms Started (years) | | | | | |
| n | 303 | 300 | 296 | 596 | 899 |
| Mean (SD) | 25.977 (14.3563) | 24.735 (13.3281) | 26.153 (15.1120) | 25.439 (14.2477) | 25.621 (14.2787) |
| Median | 22.653 | 22.424 | 24.501 | 22.897 | 22.850 |
| Min, Max | 3.51, 72.94 | 3.03, 65.79 | 3.13, 69.18 | 3.03, 69.18 | 3.03, 72.94 |
| Duration between Symptoms and Diagnosis (years) | | | | | |
| n | 304 | 300 | 296 | 596 | 900 |
| Mean (SD) | 1.675 (4.8267) | 1.835 (5.5780) | 2.991 (8.0899) | 2.409 (6.9584) | 2.161 (6.3260) |
| Median | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| Min, Max | 0.00, 29.12 | 0.00, 41.33 | 0.00, 55.43 | 0.00, 55.43 | 0.00, 55.43 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-047 試験 CSR W16 Table 14.1 5.1

表 2.7.3-27. ベースラインのその他の基準値の特性の要約（青少年，ITT_M 集団）：M16-047 試験

| | Placebo + TCS (N=40) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=39) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=37) | Active: Total (N=76) | Total (N=116) |
|---|---|---|---|---|---|
| Baseline vIGA-AD - n (%) | | | | | |
| 3 (Moderate) | 18 (45.0) | 19 (48.7) | 17 (45.9) | 36 (47.4) | 54 (46.6) |
| 4 (Severe) | 22 (55.0) | 20 (51.3) | 20 (54.1) | 40 (52.6) | 62 (53.4) |
| Baseline EASI - n (%) | | | | | |
| < Median (25.8)# | 16 (40.0) | 15 (38.5) | 19 (51.4) | 34 (44.7) | 50 (43.1) |
| >= Median (25.8)# | 24 (60.0) | 24 (61.5) | 18 (48.6) | 42 (55.3) | 66 (56.9) |
| hsCRP - n (%) | | | | | |
| < Median (1.41)# | 30 (75.0) | 27 (69.2) | 27 (73.0) | 54 (71.1) | 84 (72.4) |
| >= Median (1.41)# | 10 (25.0) | 12 (30.8) | 10 (27.0) | 22 (28.9) | 32 (27.6) |
| Previous Systemic Therapy - n (%) | | | | | |
| With | 18 (45.0) | 22 (56.4) | 17 (45.9) | 39 (51.3) | 57 (49.1) |
| Without | 22 (55.0) | 17 (43.6) | 20 (54.1) | 37 (48.7) | 59 (50.9) |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.
# The median value is based on all randomized subjects in the main study who have non-missing baseline value.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=40) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=39) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=37) | Active: Total (N=76) | Total (N=116) |
|---|---|---|---|---|---|
| EASI | | | | | |
| n | 40 | 39 | 37 | 76 | 116 |
| Mean (SD) | 31.52 (13.743) | 30.02 (11.275) | 30.01 (10.305) | 30.02 (10.741) | 30.54 (11.824) |
| Median | 27.85 | 29.80 | 25.60 | 27.65 | 27.80 |
| Min, Max | 16.0, 59.6 | 16.1, 59.5 | 16.1, 53.6 | 16.1, 59.5 | 16.0, 59.6 |
| EASI Head/Neck | | | | | |
| n | 40 | 39 | 37 | 76 | 116 |
| Mean (SD) | 2.71 (1.692) | 2.61 (1.798) | 2.45 (1.672) | 2.53 (1.728) | 2.59 (1.711) |
| Median | 2.60 | 2.40 | 2.10 | 2.15 | 2.20 |
| Min, Max | 0.0, 6.6 | 0.0, 7.2 | 0.0, 6.6 | 0.0, 7.2 | 0.0, 7.2 |
| EASI Lower Limbs | | | | | |
| n | 40 | 39 | 37 | 76 | 116 |
| Mean (SD) | 13.21 (6.926) | 13.08 (5.442) | 13.21 (5.665) | 13.14 (5.515) | 13.17 (6.009) |
| Median | 11.20 | 12.00 | 13.20 | 12.40 | 12.00 |
| Min, Max | 1.2, 28.8 | 4.8, 28.8 | 1.6, 26.4 | 1.6, 28.8 | 1.2, 28.8 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=40) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=39) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=37) | Active: Total (N=76) | Total (N=116) |
|---|---|---|---|---|---|
| EASI Trunk | | | | | |
| n | 40 | 39 | 37 | 76 | 116 |
| Mean (SD) | 8.15 (5.326) | 7.61 (4.013) | 7.50 (3.886) | 7.56 (3.926) | 7.76 (4.444) |
| Median | 7.20 | 7.50 | 7.20 | 7.20 | 7.20 |
| Min, Max | 0.0, 19.8 | 0.0, 16.2 | 0.6, 14.4 | 0.0, 16.2 | 0.0, 19.8 |
| EASI Upper Limbs | | | | | |
| n | 40 | 39 | 37 | 76 | 116 |
| Mean (SD) | 7.45 (3.205) | 6.72 (3.283) | 6.85 (2.955) | 6.79 (3.107) | 7.01 (3.143) |
| Median | 6.60 | 6.00 | 6.60 | 6.30 | 6.60 |
| Min, Max | 3.2, 14.4 | 0.4, 14.4 | 3.2, 13.2 | 0.4, 14.4 | 0.4, 14.4 |
| BSA in Percentage | | | | | |
| n | 40 | 39 | 37 | 76 | 116 |
| Mean (SD) | 47.81 (25.298) | 43.01 (22.780) | 44.28 (24.070) | 43.63 (23.268) | 45.07 (23.961) |
| Median | 39.00 | 42.00 | 34.00 | 38.55 | 38.55 |
| Min, Max | 12.0, 98.0 | 12.0, 88.0 | 13.0, 89.0 | 12.0, 89.0 | 12.0, 98.0 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=40) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=39) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=37) | Active: Total (N=76) | Total (N=116) |
|---|---|---|---|---|---|
| Overall SCORAD Score | | | | | |
| n | 39 | 39 | 36 | 75 | 114 |
| Mean (SD) | 69.949 (11.4155) | 66.270 (12.2746) | 66.944 (12.7743) | 66.594 (12.4364) | 67.741 (12.1517) |
| Median | 70.700 | 66.200 | 67.200 | 66.600 | 67.900 |
| Min, Max | 46.80, 96.20 | 44.52, 97.20 | 42.40, 91.00 | 42.40, 97.20 | 42.40, 97.20 |
| Objective SCORAD | | | | | |
| n | 40 | 39 | 37 | 76 | 116 |
| Mean (SD) | 55.418 (10.1588) | 53.604 (10.5389) | 55.340 (10.5576) | 54.449 (10.5138) | 54.783 (10.3588) |
| Median | 56.400 | 52.000 | 55.700 | 53.000 | 54.700 |
| Min, Max | 35.90, 79.20 | 36.50, 79.20 | 37.60, 78.00 | 36.50, 79.20 | 35.90, 79.20 |
| SCORAD Itch | | | | | |
| n | 39 | 39 | 36 | 75 | 114 |
| Mean (SD) | 7.5 (1.62) | 7.2 (1.83) | 6.8 (2.29) | 7.0 (2.06) | 7.2 (1.93) |
| Median | 8.0 | 8.0 | 7.0 | 7.0 | 7.5 |
| Min, Max | 4, 10 | 2, 10 | 1, 10 | 1, 10 | 1, 10 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=40) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=39) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=37) | Active: Total (N=76) | Total (N=116) |
|---|---|---|---|---|---|
| SCORAD Sleep | | | | | |
| n | 39 | 39 | 36 | 75 | 114 |
| Mean (SD) | 6.6 (2.89) | 5.4 (2.91) | 5.0 (2.97) | 5.2 (2.93) | 5.7 (2.98) |
| Median | 7.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 |
| Min, Max | 0, 10 | 0, 9 | 0, 10 | 0, 10 | 0, 10 |
| DLQI | | | | | |
| n | 14 | 17 | 15 | 32 | 46 |
| Mean (SD) | 11.1 (4.53) | 13.9 (6.74) | 14.1 (5.46) | 14.0 (6.07) | 13.1 (5.76) |
| Median | 11.0 | 12.0 | 14.0 | 13.5 | 12.5 |
| Min, Max | 3, 18 | 2, 24 | 6, 25 | 2, 25 | 2, 25 |
| CDLQI | | | | | |
| n | 25 | 22 | 21 | 43 | 68 |
| Mean (SD) | 14.3 (6.06) | 13.4 (4.80) | 11.6 (6.93) | 12.5 (5.93) | 13.2 (5.99) |
| Median | 14.0 | 13.0 | 11.0 | 12.0 | 13.5 |
| Min, Max | 4, 27 | 3, 27 | 2, 27 | 2, 27 | 2, 27 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=40) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=39) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=37) | Active: Total (N=76) | Total (N=116) |
|---|---|---|---|---|---|
| HADS Total Score | | | | | |
| n | 39 | 39 | 36 | 75 | 114 |
| Mean (SD) | 12.4 (6.65) | 11.2 (5.45) | 12.0 (7.30) | 11.6 (6.38) | 11.9 (6.45) |
| Median | 11.0 | 10.0 | 11.0 | 10.0 | 11.0 |
| Min, Max | 2, 26 | 0, 21 | 0, 25 | 0, 25 | 0, 26 |
| HADS-A Total Score | | | | | |
| n | 39 | 39 | 36 | 75 | 114 |
| Mean (SD) | 7.6 (4.13) | 6.9 (3.25) | 7.4 (4.37) | 7.1 (3.81) | 7.3 (3.91) |
| Median | 6.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 |
| Min, Max | 1, 16 | 0, 14 | 0, 17 | 0, 17 | 0, 17 |
| HADS-D Total Score | | | | | |
| n | 39 | 39 | 36 | 75 | 114 |
| Mean (SD) | 4.8 (3.26) | 4.2 (2.80) | 4.6 (3.71) | 4.4 (3.25) | 4.5 (3.25) |
| Median | 4.0 | 4.0 | 3.0 | 4.0 | 4.0 |
| Min, Max | 0, 12 | 0, 11 | 0, 13 | 0, 13 | 0, 13 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=40) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=39) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=37) | Active: Total (N=76) | Total (N=116) |
|---|---|---|---|---|---|
| WPAI: AD: Absenteeism (%) | | | | | |
| n | 5 | 4 | 3 | 7 | 12 |
| Mean (SD) | 0.000 (0.0000) | 28.049 (48.3107) | 0.000 (0.0000) | 16.028 (37.3061) | 9.350 (28.7619) |
| Median | 0.000 | 6.098 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| Min, Max | 0.00, 0.00 | 0.00, 100.00 | 0.00, 0.00 | 0.00, 100.00 | 0.00, 100.00 |
| WPAI: AD: Presenteeism (%) | | | | | |
| n | 5 | 4 | 3 | 7 | 12 |
| Mean (SD) | 32.0 (13.04) | 30.0 (21.60) | 36.7 (25.17) | 32.9 (21.38) | 32.5 (17.65) |
| Median | 40.0 | 35.0 | 40.0 | 40.0 | 40.0 |
| Min, Max | 10, 40 | 0, 50 | 10, 60 | 0, 60 | 0, 60 |
| WPAI: AD: Work Productivity Loss (%) | | | | | |
| n | 5 | 3 | 3 | 6 | 11 |
| Mean (SD) | 32.000 (13.0384) | 29.512 (26.1931) | 36.667 (25.1661) | 33.089 (23.3050) | 32.594 (18.4360) |
| Median | 40.000 | 38.537 | 40.000 | 39.268 | 40.000 |
| Min, Max | 10.00, 40.00 | 0.00, 50.00 | 10.00, 60.00 | 0.00, 60.00 | 0.00, 60.00 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=40) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=39) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=37) | Active: Total (N=76) | Total (N=116) |
|---|---|---|---|---|---|
| WPAI: AD: Activity Impairment (%) | | | | | |
| n | 39 | 39 | 36 | 75 | 114 |
| Mean (SD) | 50.5 (29.20) | 50.0 (25.65) | 46.1 (26.86) | 48.1 (26.13) | 48.9 (27.11) |
| Median | 60.0 | 50.0 | 50.0 | 50.0 | 50.0 |
| Min, Max | 0, 90 | 0, 100 | 0, 90 | 0, 100 | 0, 100 |
| EQ-5D-5L Index | | | | | |
| n | 39 | 39 | 36 | 75 | 114 |
| Mean (SD) | 0.7211 (0.23660) | 0.7268 (0.23580) | 0.7915 (0.16461) | 0.7579 (0.20598) | 0.7453 (0.21660) |
| Median | 0.7960 | 0.8080 | 0.8245 | 0.8090 | 0.8090 |
| Min, Max | 0.006, 1.000 | 0.076, 1.000 | 0.434, 1.000 | 0.076, 1.000 | 0.006, 1.000 |
| EQ-5D-5L VAS Score | | | | | |
| n | 39 | 39 | 36 | 75 | 114 |
| Mean (SD) | 60.6 (24.96) | 60.5 (25.70) | 67.6 (23.24) | 63.9 (24.64) | 62.8 (24.69) |
| Median | 60.0 | 60.0 | 74.5 | 70.0 | 66.0 |
| Min, Max | 20, 100 | 12, 98 | 17, 99 | 12, 99 | 12, 100 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=40) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=39) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=37) | Active: Total (N=76) | Total (N=116) |
|---|---|---|---|---|---|
| Worst Pruritus NRS (Weekly Average) | | | | | |
| n | 40 | 39 | 36 | 75 | 115 |
| Mean (SD) | 7.097 (1.7650) | 6.711 (2.0241) | 6.605 (2.1624) | 6.660 (2.0781) | 6.812 (1.9781) |
| Median | 7.143 | 6.833 | 6.690 | 6.714 | 6.857 |
| Min, Max | 2.00, 10.00 | 1.00, 9.60 | 0.57, 10.00 | 0.57, 10.00 | 0.57, 10.00 |
| PGIS | | | | | |
| n | 39 | 39 | 36 | 75 | 114 |
| Mean (SD) | 4.2 (1.41) | 4.0 (1.31) | 3.7 (1.31) | 3.8 (1.31) | 3.9 (1.34) |
| Median | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 |
| Min, Max | 1, 6 | 0, 6 | 1, 6 | 0, 6 | 0, 6 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=40) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=39) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=37) | Active: Total (N=76) | Total (N=116) |
|---|---|---|---|---|---|
| PGIS - n (%) | | | | | |
| Absent | 0 | 1 (2.6) | 0 | 1 (1.3) | 1 (0.9) |
| Minimal | 3 (7.7) | 1 (2.6) | 3 (8.3) | 4 (5.3) | 7 (6.1) |
| Mild | 1 (2.6) | 1 (2.6) | 3 (8.3) | 4 (5.3) | 5 (4.4) |
| Moderate | 6 (15.4) | 9 (23.1) | 9 (25.0) | 18 (24.0) | 24 (21.1) |
| Moderately Severe | 14 (35.9) | 15 (38.5) | 9 (25.0) | 24 (32.0) | 38 (33.3) |
| Severe | 7 (17.9) | 7 (17.9) | 11 (30.6) | 18 (24.0) | 25 (21.9) |
| Very Severe | 8 (20.5) | 5 (12.8) | 1 (2.8) | 6 (8.0) | 14 (12.3) |
| Missing | 1 | 0 | 1 | 1 | 2 |
| PGIT - n (%) | | | | | |
| Extremely Dissatisfied | 4 (10.3) | 2 (5.1) | 5 (13.9) | 7 (9.3) | 11 (9.6) |
| Very Dissatisfied | 5 (12.8) | 5 (12.8) | 4 (11.1) | 9 (12.0) | 14 (12.3) |
| Somewhat Dissatisfied | 3 (7.7) | 8 (20.5) | 4 (11.1) | 12 (16.0) | 15 (13.2) |
| Neither Dissatisfied nor Satisfied | 20 (51.3) | 11 (28.2) | 8 (22.2) | 19 (25.3) | 39 (34.2) |
| Somewhat Satisfied | 2 (5.1) | 5 (12.8) | 6 (16.7) | 11 (14.7) | 13 (11.4) |
| Very Satisfied | 3 (7.7) | 8 (20.5) | 8 (22.2) | 16 (21.3) | 19 (16.7) |
| Extremely Satisfied | 2 (5.1) | 0 | 1 (2.8) | 1 (1.3) | 3 (2.6) |
| Missing | 1 | 0 | 1 | 1 | 2 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=40) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=39) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=37) | Active: Total (N=76) | Total (N=116) |
|---|---|---|---|---|---|
| ADerm-SS Skin Pain | | | | | |
| n | 40 | 39 | 36 | 75 | 115 |
| Mean (SD) | 6.169 (2.4182) | 6.244 (2.4206) | 6.530 (2.4353) | 6.381 (2.4155) | 6.308 (2.4080) |
| Median | 6.571 | 6.714 | 7.125 | 6.833 | 6.714 |
| Min, Max | 0.83, 10.00 | 0.00, 9.86 | 0.57, 10.00 | 0.00, 10.00 | 0.00, 10.00 |
| ADerm-SS TSS-7 | | | | | |
| n | 38 | 38 | 36 | 74 | 112 |
| Mean (SD) | 44.5 (13.99) | 44.6 (15.23) | 45.1 (14.71) | 44.9 (14.88) | 44.8 (14.52) |
| Median | 45.0 | 47.0 | 48.5 | 48.0 | 47.0 |
| Min, Max | 12, 70 | 1, 70 | 6, 70 | 1, 70 | 1, 70 |
| ADerm-SS TSS-11 | | | | | |
| n | 38 | 38 | 36 | 74 | 112 |
| Mean (SD) | 66.2 (23.24) | 66.2 (23.25) | 66.1 (24.41) | 66.1 (23.66) | 66.1 (23.41) |
| Median | 63.0 | 68.5 | 69.0 | 68.5 | 68.0 |
| Min, Max | 15, 110 | 3, 105 | 6, 110 | 3, 110 | 3, 110 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=40) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=39) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=37) | Active: Total (N=76) | Total (N=116) |
|---|---|---|---|---|---|
| ADerm-IS Sleep Domain Score | | | | | |
| n | 40 | 39 | 36 | 75 | 115 |
| Mean (SD) | 17.283 (7.4988) | 16.677 (7.9833) | 16.018 (9.3559) | 16.361 (8.6162) | 16.682 (8.2233) |
| Median | 17.929 | 18.333 | 18.381 | 18.333 | 18.000 |
| Min, Max | 0.00, 28.86 | 0.00, 29.60 | 0.00, 30.00 | 0.00, 30.00 | 0.00, 30.00 |
| ADerm-IS Daily Activities Domain Score | | | | | |
| n | 38 | 38 | 36 | 74 | 112 |
| Mean (SD) | 21.3 (10.74) | 21.8 (10.67) | 18.4 (11.24) | 20.2 (11.01) | 20.5 (10.89) |
| Median | 22.0 | 20.5 | 19.5 | 20.0 | 21.0 |
| Min, Max | 1, 40 | 5, 40 | 0, 40 | 0, 40 | 0, 40 |
| ADerm-IS Emotional State Domain Score | | | | | |
| n | 38 | 38 | 36 | 74 | 112 |
| Mean (SD) | 18.4 (8.75) | 18.9 (7.57) | 16.6 (9.82) | 17.8 (8.76) | 18.0 (8.72) |
| Median | 20.5 | 20.5 | 19.0 | 19.0 | 19.5 |
| Min, Max | 1, 30 | 0, 30 | 0, 30 | 0, 30 | 0, 30 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=40) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=39) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=37) | Active: Total (N=76) | Total (N=116) |
|---|---|---|---|---|---|
| POEM | | | | | |
| n | 39 | 39 | 35 | 74 | 113 |
| Mean (SD) | 19.8 (5.34) | 19.3 (5.80) | 18.2 (6.03) | 18.8 (5.90) | 19.1 (5.71) |
| Median | 21.0 | 19.0 | 20.0 | 19.0 | 20.0 |
| Min, Max | 7, 28 | 8, 28 | 6, 28 | 6, 28 | 6, 28 |
| Disease Duration since Diagnosis (years) | | | | | |
| n | 39 | 39 | 37 | 76 | 115 |
| Mean (SD) | 12.822 (3.6436) | 11.881 (5.0842) | 12.427 (4.1285) | 12.147 (4.6210) | 12.376 (4.3101) |
| Median | 13.845 | 13.533 | 13.681 | 13.677 | 13.769 |
| Min, Max | 2.46, 17.20 | 0.10, 17.92 | 1.25, 17.23 | 0.10, 17.92 | 0.10, 17.92 |
| Disease Duration since Symptoms Started (years) | | | | | |
| n | 39 | 39 | 37 | 76 | 115 |
| Mean (SD) | 13.646 (2.8041) | 13.397 (3.3127) | 13.221 (3.9657) | 13.312 (3.6217) | 13.425 (3.3579) |
| Median | 13.944 | 14.157 | 14.004 | 14.101 | 14.078 |
| Min, Max | 4.46, 17.58 | 4.81, 17.92 | 3.13, 18.12 | 3.13, 18.12 | 3.13, 18.12 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=40) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=39) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=37) | Active: Total (N=76) | Total (N=116) |
|---|---|---|---|---|---|
| Duration between Symptoms and Diagnosis (years) | | | | | |
| n | 40 | 39 | 37 | 76 | 116 |
| Mean (SD) | 0.829 (1.9394) | 1.516 (3.9014) | 0.795 (2.2746) | 1.165 (3.2136) | 1.049 (2.8349) |
| Median | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| Min, Max | 0.00, 9.00 | 0.00, 16.89 | 0.00, 11.42 | 0.00, 16.89 | 0.00, 16.89 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-047 試験 CSR W16 Table 14.1 5.2

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

M16-047 試験の人口統計学的特性の要約を付録 表 2.7.3.6-7（ITT_M 集団）及び付録 表 2.7.3.6-18（青少年，ITT_M 集団）に，ベースラインのその他の基準値の特性の要約を付録 表 2.7.3.6-8（ITT_M 集団）及び付録 表 2.7.3.6-19（青少年，ITT_M 集団）に示す。また，疾患歴を M16-047 試験総括報告書（52 週時）Table 14.1 5 に，アトピー性皮膚炎に対する前治療歴を M16-047 試験総括報告書（52 週時）Table 14.1 6.3.1 及び Table 14.1 6.3.2 に，前治療歴を M16-047 試験総括報告書（52 週時）Table 14.1 6.1 に，併用薬を M16-047 試験総括報告書（52 週時）Table 14.1 6.2.2（盲検継続投与期）に示す。

人口統計学的特性，ベースラインのその他の基準値の特性，疾患歴，アトピー性皮膚炎に対する前治療歴，前治療歴及び併用薬はいずれも，各投与群でおおむね均衡しており，投与 16 週時カットオフデータと同様の傾向が認められた。

**被験者の内訳**

M16-047 試験の被験者の内訳を付録 表 2.7.3.6-5（二重盲検投与期）及び M16-047 試験総括報告書（16 週時）Table 14.1 3.2.1（盲検継続投与期）に示す。

二重盲検投与期では，青少年 116 名を含む 901 名（UPA 15 mg 群 300 名，UPA 30 mg 群 297 名，PBO 群 304 名）がランダム化され，900 名（UPA 15 mg 群 300 名，UPA 30 mg 群 297 名，PBO 群 303 名）が治験薬の投与を受けた。治験薬の投与を中止した被験者は 42 名（UPA 15 mg 群 11 名，UPA 30 mg 群 10 名，PBO 群 21 名）であり，主な中止理由は有害事象であった。COVID-19 により治験薬の投与を中止した被験者は認められなかった。

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

M16-047 試験の被験者の内訳を付録 表 2.7.3.6-6（盲検継続投与期）に示す。

862 名（UPA 15 mg / UPA 15 mg 群 290 名，UPA 30 mg / UPA 30 mg 群 289 名，PBO / UPA 15 mg 群 144 名，PBO / UPA 30 mg 群 139 名）が盲検継続投与期に移行し，858 名（UPA 15 mg / UPA 15 mg 群 289 名，UPA 30 mg / UPA 30 mg 群 287 名，PBO / UPA 15 mg 群 143 名，PBO / UPA 30 mg 群 139 名）が盲検継続投与期に治験薬の投与を受けた。投与 52 週時データカットオフ日までに治験薬の投与を中止した被験者は 118 名（UPA 15 mg / UPA 15 mg 群 51 名，UPA 30 mg / UPA 30 mg 群 32 名，PBO / UPA 15 mg 群 26 名，PBO / UPA 30 mg 群 9 名）であり，主な中止理由は効果不十分，同意撤回及び有害事象であった。COVID-19 により治験薬の投与を中止した被験者はいなかったが，COVID-19 世界的流行に関連した物流制限により治験薬の投与を中止した被験者は 1 名（UPA 30 mg / UPA 30 mg 群）であった。

### 2.7.3.3.1.3 M17-377 試験

**人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性**

M17-377 試験の人口統計学的特性の要約を表 2.7.3-28（ITT 集団）及び表 2.7.3-29（青少年，ITT 集団）に，ベースラインのその他の基準値の特性の要約を表 2.7.3-30（ITT 集団）及び表 2.7.3-31（青少年，ITT 集団）に示す。また，疾患歴を M17-377 試験総括報告書（24 週時）Table 14.1 6 に，アトピー性皮膚炎に対する前治療歴を M17-377 試験総括報告書（24 週時）Table 14.1 7.3 に，前治療歴を M17-377 試験総括報告書（24 週時）Table 14.1 7.1 に，併用薬を M17-377 試験総括報告書（24 週時）Table 14.1 7.2.1（二重盲検投与期）及び Table 14.1 7.2.2（盲検継続投与期及び非盲検長期継続投与期）に示す。

人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性は投与群間でおおむね均衡していた。ITT 集団の大部分は男性（77.6%），非喫煙者（64.0%），BMI 25 kg/m$^2$ 未満（65.4%）であった。年齢の平均値は 35.6（範囲：13～66）歳，体重の平均値は 66.30 kg（範囲：36.1～105.0 kg）であった。青少年（中央値 16 歳）は ITT 集団全体の 9.2%を占めた。

ベースライン時のアトピー性皮膚炎の罹病期間（平均値［範囲］，以下同様）は 22.769 年（0.03～51.94 年），EASI スコアは 34.91（16.1～72.0），vIGA-AD スコアは 3.5（3～4），最悪のかゆみの NRS は 6.799（3.00～10.00）であった。アトピー性皮膚炎に対する治療歴を有する被験者の割合は投与群間で均衡していた。

全体で多く認められた疾患歴は，呼吸器，胸郭および縦隔障害（69.5%）であり，次いで免疫系障害（44.1%）であった。これらの疾患歴を有する被験者の割合は投与群間で均衡していた。適格基準に従い，登録したすべての被験者でアトピー性皮膚炎に対する局所療法の前治療は効果不十分であった。また，併用薬の使用状況は投与群間で類似していた。

青少年では，ベースラインのその他の基準値は，アトピー性皮膚炎の罹病期間の平均値（10.653 年）を除き，ITT 集団と同様であった。

表 2.7.3-28. 人口統計学的特性の要約（ITT 集団）：M17-377 試験

| | PBO (N = 90) | UPA 15 mg QD (N = 91) | UPA 30 mg QD (N = 91) | UPA Total (N = 182) | Total (N = 272) |
|---|---|---|---|---|---|
| Sex - n (%) | | | | | |
| Female | 16 (17.8) | 23 (25.3) | 22 (24.2) | 45 (24.7) | 61 (22.4) |
| Male | 74 (82.2) | 68 (74.7) | 69 (75.8) | 137 (75.3) | 211 (77.6) |
| Age (years) | | | | | |
| Mean (SD) | 36.3 (12.64) | 35.9 (13.22) | 34.7 (12.74) | 35.3 (12.96) | 35.6 (12.84) |
| Median (Min, Max) | 37.0 (13, 59) | 37.0 (13, 66) | 34.0 (13, 66) | 35.0 (13, 66) | 36.0 (13, 66) |
| Age group (years) - n (%) | | | | | |



145

| | PBO (N = 90) | UPA 15 mg QD (N = 91) | UPA 30 mg QD (N = 91) | UPA Total (N = 182) | Total (N = 272) |
|---|---|---|---|---|---|
| < 18 | 9 (10.0) | 8 (8.8) | 8 (8.8) | 16 (8.8) | 25 (9.2) |
| ≥ 18 | 81 (90.0) | 83 (91.2) | 83 (91.2) | 166 (91.2) | 247 (90.8) |
| 18 - < 40 | 44 (48.9) | 45 (49.5) | 47 (51.6) | 92 (50.5) | 136 (50.0) |
| 40 - < 65 | 37 (41.1) | 37 (40.7) | 35 (38.5) | 72 (39.6) | 109 (40.1) |
| ≥ 65 | 0 | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 2 (1.1) | 2 (0.7) |
| Race - n (%) | | | | | |
| Asian[a] | 90 (100) | 91 (100) | 91 (100) | 182 (100) | 272 (100) |
| Ethnicity - n (%) | | | | | |
| Not Hispanic or Latino | 90 (100) | 91 (100) | 91 (100) | 182 (100) | 272 (100) |
| Weight (kg) | | | | | |
| Mean (SD) | 67.64 (12.755) | 65.05 (14.164) | 66.22 (14.398) | 65.63 (14.254) | 66.30 (13.785) |
| Median (Min, Max) | 65.80 (43.7, 98.0) | 64.00 (36.1, 105.0) | 65.60 (40.6, 101.6) | 64.20 (36.1, 105.0) | 64.70 (36.1, 105.0) |
| BMI ($kg/m^2$) - n (%) | | | | | |
| < 25 | 55 (61.1) | 63 (69.2) | 60 (65.9) | 123 (67.6) | 178 (65.4) |
| 25 - < 30 | 26 (28.9) | 19 (20.9) | 21 (23.1) | 40 (22.0) | 66 (24.3) |
| ≥ 30 | 9 (10.0) | 9 (9.9) | 10 (11.0) | 19 (10.4) | 28 (10.3) |
| Tobacco use[b] – n (%) | | | | | |
| Current | 27 (30.0) | 19 (20.9) | 18 (19.8) | 37 (20.3) | 64 (23.5) |
| Former | 11 (12.2) | 11 (12.1) | 12 (13.2) | 23 (12.6) | 34 (12.5) |
| Never | 52 (57.8) | 61 (67.0) | 61 (67.0) | 122 (67.0) | 174 (64.0) |
| Alcohol - n (%) | | | | | |
| Current | 53 (58.9) | 54 (60.0) | 60 (65.9) | 114 (63.0) | 167 (61.6) |
| Former | 7 (7.8) | 5 (5.6) | 8 (8.8) | 13 (7.2) | 20 (7.4) |
| Never | 30 (33.3) | 31 (34.4) | 23 (25.3) | 54 (29.8) | 84 (31.0) |
| Unknown | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 |

BMI = body mass index; ITT = intent-to-treat; Min = minimum; Max = maximum; PBO = placebo; QD = once daily, SD = standard deviation; UPA = upadacitinib.

a. All subjects in this study were Japanese.

b. A subject may be current user of one type of tobacco, a former user of another type of tobacco and never used another type of tobacco.

Note: Percentages calculated on non-missing/unknown values.

相互参照：M17-377 試験 CSR W24 Table 5

表 2.7.3-29. 人口統計学的特性の要約（青少年，ITT 集団）：M17-377 試験

| Status | Placebo (N=9) | Active: UPA 15 mg QD (N=10) | Active: UPA 30 mg QD (N=10) | Active: UPA Total (N=20) | Total (N=29) |
|---|---|---|---|---|---|
| Sex - n (%) | | | | | |
| Female | 2 (22.2) | 3 (30.0) | 2 (20.0) | 5 (25.0) | 7 (24.1) |
| Male | 7 (77.8) | 7 (70.0) | 8 (80.0) | 15 (75.0) | 22 (75.9) |
| Age (years) | | | | | |
| N | 9 | 10 | 10 | 20 | 29 |
| Mean (SD) | 14.9 (1.62) | 15.4 (1.90) | 16.3 (1.49) | 15.9 (1.73) | 15.6 (1.72) |
| Median | 14.0 | 15.5 | 16.5 | 16.0 | 16.0 |
| Min, Max | 13, 17 | 13, 18 | 13, 18 | 13, 18 | 13, 18 |
| Age Group 1 - n (%) | | | | | |
| < 18 | 9 (100) | 8 (80.0) | 8 (80.0) | 16 (80.0) | 25 (86.2) |
| >= 18 | 0 | 2 (20.0) | 2 (20.0) | 4 (20.0) | 4 (13.8) |
| Age Group 2 - n (%) | | | | | |
| < 18 | 9 (100) | 8 (80.0) | 8 (80.0) | 16 (80.0) | 25 (86.2) |
| 18 -< 40 | 0 | 2 (20.0) | 2 (20.0) | 4 (20.0) | 4 (13.8) |
| 40 -< 65 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| >= 65 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| Status | Placebo (N=9) | Active: UPA 15 mg QD (N=10) | Active: UPA 30 mg QD (N=10) | Active: UPA Total (N=20) | Total (N=29) |
|---|---|---|---|---|---|
| Race - n (%) | | | | | |
| White | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Black or African American | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Asian | 9 (100) | 10 (100) | 10 (100) | 20 (100) | 29 (100) |
| American Indian/Alaska Native | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Native Hawaiian or Other Pacific Islander | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Multiple | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ethnicity - n (%) | | | | | |
| Hispanic or Latino | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Not Hispanic or Latino | 9 (100) | 10 (100) | 10 (100) | 20 (100) | 29 (100) |
| Weight (kg) | | | | | |
| N | 9 | 10 | 10 | 20 | 29 |
| Mean (SD) | 58.82 (10.804) | 51.25 (7.224) | 60.70 (12.852) | 55.98 (11.245) | 56.86 (10.998) |
| Median | 57.20 | 49.65 | 56.20 | 52.15 | 53.80 |
| Min, Max | 44.3, 83.6 | 41.2, 66.8 | 42.7, 82.7 | 41.2, 82.7 | 41.2, 83.6 |
| Weight (kg) - n (%) | | | | | |
| < 40 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| >= 40 | 9 (100) | 10 (100) | 10 (100) | 20 (100) | 29 (100) |

Note: Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| Status | Placebo (N=9) | Active: UPA 15 mg QD (N=10) | Active: UPA 30 mg QD (N=10) | Active: UPA Total (N=20) | Total (N=29) |
|---|---|---|---|---|---|
| Height (cm) | | | | | |
| N | 9 | 10 | 10 | 20 | 29 |
| Mean (SD) | 160.77 (8.197) | 158.75 (8.493) | 160.49 (11.991) | 159.62 (10.152) | 159.98 (9.457) |
| Median | 162.10 | 160.20 | 161.00 | 160.60 | 160.90 |
| Min, Max | 146.4, 170.5 | 146.7, 172.1 | 146.8, 181.2 | 146.7, 181.2 | 146.4, 181.2 |
| Body Mass Index (kg/m^2) | | | | | |
| N | 9 | 10 | 10 | 20 | 29 |
| Mean (SD) | 22.86 (4.482) | 20.28 (1.653) | 23.44 (3.480) | 21.86 (3.110) | 22.17 (3.539) |
| Median | 20.75 | 20.06 | 22.81 | 21.10 | 20.92 |
| Min, Max | 18.1, 31.8 | 17.9, 22.6 | 19.2, 29.3 | 17.9, 29.3 | 17.9, 31.8 |
| Body Mass Index (kg/m^2) - n (%) | | | | | |
| < 25 | 6 (66.7) | 10 (100) | 6 (60.0) | 16 (80.0) | 22 (75.9) |
| 25 -< 30 | 2 (22.2) | 0 | 4 (40.0) | 4 (20.0) | 6 (20.7) |
| >= 30 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (3.4) |

Note: Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| Status | Placebo (N=9) | Active: UPA 15 mg QD (N=10) | Active: UPA 30 mg QD (N=10) | Active: UPA Total (N=20) | Total (N=29) |
|---|---|---|---|---|---|
| Tobacco$ - n (%) | | | | | |
| Current | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Former | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Never | 9 (100) | 10 (100) | 10 (100) | 20 (100) | 29 (100) |
| Unknown | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Alcohol$ - n (%) | | | | | |
| Current | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Former | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Never | 9 (100) | 10 (100) | 10 (100) | 20 (100) | 29 (100) |
| Unknown | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-missing/unknown values. A subject may be a current user of one type of tobacco, a former user of another
type of tobacco and never used another type of tobacco. A subject will be counted in the category closest to user.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M17-377 試験 CSR W24 Table 14.1 4.2

表 2.7.3-30. ベースラインのその他の基準値の特性の要約（ITT 集団）：M17-377 試験

| | PBO (N = 90) | UPA 15 mg QD (N = 91) | UPA 30 mg QD (N = 91) | UPA Total (N = 182) | Total (N = 272) |
|---|---|---|---|---|---|
| Duration of AD diagnosis (years) | | | | | |
| Mean (SD) | 24.658 (14.4291) | 22.952 (14.3281) | 20.718 (14.1150) | 21.835 (14.2268) | 22.769 (14.3293) |
| Median (Min, Max) | 25.190 (0.04, 51.94) | 19.677 (0.06, 51.45) | 20.019 (0.03, 51.90) | 20.005 (0.03, 51.90) | 21.128 (0.03, 51.94) |
| vIGA-AD | | | | | |
| Severe [4], n (%) | 43 (47.8) | 44 (48.4) | 43 (47.3) | 87 (47.8) | 130 (47.8) |
| Mean (SD) | 3.5 (0.50) | 3.5 (0.50) | 3.5 (0.50) | 3.5 (0.50) | 3.5 (0.50) |
| Median (Min, Max) | 3.0 (3, 4) | 3.0 (3, 4) | 3.0 (3, 4) | 3.0 (3, 4) | 3.0 (3, 4) |
| EASI overall | | | | | |
| Mean (SD) | 34.42 (13.003) | 34.22 (14.079) | 36.07 (14.449) | 35.15 (14.256) | 34.91 (13.834) |
| Median (Min, Max) | 31.75 (17.6, 72.0) | 28.90 (16.1, 68.4) | 32.70 (17.4, 71.4) | 31.30 (16.1, 71.4) | 31.40 (16.1, 72.0) |
| hsCRP (mg/l) | | | | | |
| Mean (SD) | 3.074 (6.3942) | 2.302 (3.8311) | 3.914 (8.7647) | 3.108 (6.7933) | 3.097 (6.6521) |
| Median (Min, Max) | 1.115 (0.20, 39.90) | 0.850 (0.20, 21.10) | 0.720 (0.20, 61.90) | 0.840 (0.20, 61.90) | 0.875 (0.20, 61.90) |
| Previous systemic therapy | | | | | |
| With | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Without | 90 (100) | 91 (100) | 91 (100) | 182 (100) | 272 (100) |
| BSA, % | | | | | |
| Mean (SD) | 61.96 (20.473) | 61.74 (23.659) | 66.70 (21.182) | 64.22 (22.530) | 63.47 (21.859) |
| Median (Min, Max) | 64.50 (21.0, 98.0) | 60.00 (15.0, 99.0) | 70.00 (15.0, 99.9) | 66.00 (15.0, 99.9) | 65.00 (15.0, 99.9) |
| Worst pruritus NRS | | | | | |
| Mean (SD) | 6.781 (1.3334) | 6.661 (1.4183) | 6.956 (1.4423) | 6.808 (1.4341) | 6.799 (1.3992) |
| Median (Min, Max) | 6.857 (4.00, 9.86) | 6.714 (3.00, 10.00) | 7.000 (4.14, 10.00) | 6.857 (3.00, 10.00) | 6.857 (3.00, 10.00) |

AD = atopic dermatitis; BSA = body surface area; EASI = Eczema Area and Severity Index; hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein; ITT = intent-to-treat; Min = minimum; Max = maximum; NRS = numerical rating scale; PBO = placebo; QD = once daily; SD = standard deviation; UPA = upadacitinib; vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for atopic dermatitis

Note: Percentages calculated on non-missing values.

相互参照：M17-377 試験 CSR W24 Table 6



151

表 2.7.3-31. ベースラインのその他の基準値の特性の要約（青少年，ITT 集団）：M17-377 試験

| Status | Placebo (N=9) | Active: UPA 15 mg QD (N=10) | Active: UPA 30 mg QD (N=10) | Active: UPA Total (N=20) | Total (N=29) |
|---|---|---|---|---|---|
| vIGA-AD | | | | | |
| N | 9 | 10 | 10 | 20 | 29 |
| Mean (SD) | 3.4 (0.53) | 3.4 (0.52) | 3.4 (0.52) | 3.4 (0.50) | 3.4 (0.50) |
| Median | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| Min, Max | 3, 4 | 3, 4 | 3, 4 | 3, 4 | 3, 4 |
| Baseline vIGA-AD | | | | | |
| Moderate [<4] | 5 (55.6) | 6 (60.0) | 6 (60.0) | 12 (60.0) | 17 (58.6) |
| Severe [4] | 4 (44.4) | 4 (40.0) | 4 (40.0) | 8 (40.0) | 12 (41.4) |
| EASI overall score | | | | | |
| N | 9 | 10 | 10 | 20 | 29 |
| Mean (SD) | 32.27 (16.018) | 34.55 (13.419) | 36.96 (14.704) | 35.76 (13.757) | 34.67 (14.297) |
| Median | 25.80 | 32.50 | 34.80 | 34.15 | 31.30 |
| Min, Max | 17.7, 60.6 | 16.1, 57.6 | 18.0, 57.8 | 16.1, 57.8 | 16.1, 60.6 |
| EASI Head | | | | | |
| N | 9 | 10 | 10 | 20 | 29 |
| Mean (SD) | 3.43 (1.339) | 3.76 (1.942) | 3.55 (2.323) | 3.66 (2.087) | 3.59 (1.865) |
| Median | 3.00 | 3.75 | 3.75 | 3.75 | 3.50 |
| Min, Max | 1.8, 6.6 | 1.2, 7.2 | 0.3, 7.2 | 0.3, 7.2 | 0.3, 7.2 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| Status | Placebo (N=9) | Active: UPA 15 mg QD (N=10) | Active: UPA 30 mg QD (N=10) | Active: UPA Total (N=20) | Total (N=29) |
|---|---|---|---|---|---|
| EASI Lower Limbs | | | | | |
| N | 9 | 10 | 10 | 20 | 29 |
| Mean (SD) | 13.47 (7.889) | 13.56 (6.345) | 15.00 (5.518) | 14.28 (5.834) | 14.03 (6.405) |
| Median | 9.60 | 13.60 | 15.20 | 15.20 | 12.80 |
| Min, Max | 5.6, 28.8 | 3.2, 24.0 | 6.4, 24.0 | 3.2, 24.0 | 3.2, 28.8 |
| EASI Trunk | | | | | |
| N | 9 | 10 | 10 | 20 | 29 |
| Mean (SD) | 8.97 (4.815) | 10.59 (3.797) | 11.91 (6.693) | 11.25 (5.340) | 10.54 (5.208) |
| Median | 7.20 | 10.05 | 9.60 | 9.60 | 9.60 |
| Min, Max | 1.8, 18.0 | 6.0, 18.0 | 3.0, 21.6 | 3.0, 21.6 | 1.8, 21.6 |
| EASI Upper Limbs | | | | | |
| N | 9 | 10 | 10 | 20 | 29 |
| Mean (SD) | 6.40 (3.975) | 6.64 (2.862) | 6.50 (2.679) | 6.57 (2.699) | 6.52 (3.076) |
| Median | 4.80 | 6.30 | 6.20 | 6.20 | 6.00 |
| Min, Max | 2.4, 13.2 | 2.8, 10.8 | 3.2, 12.0 | 2.8, 12.0 | 2.4, 13.2 |
| Baseline EASI | | | | | |
| < Median | 5 (55.6) | 5 (50.0) | 5 (50.0) | 10 (50.0) | 15 (51.7) |
| >= Median | 4 (44.4) | 5 (50.0) | 5 (50.0) | 10 (50.0) | 14 (48.3) |

Note: Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| Status | Placebo (N=9) | Active: UPA 15 mg QD (N=10) | Active: UPA 30 mg QD (N=10) | Active: UPA Total (N=20) | Total (N=29) |
|---|---|---|---|---|---|
| HS CRP (mg/l) | | | | | |
| N | 9 | 10 | 10 | 20 | 29 |
| Mean (SD) | 5.123 (13.0732) | 1.715 (2.8725) | 0.944 (0.9338) | 1.330 (2.1161) | 2.507 (7.4203) |
| Median | 0.230 | 0.575 | 0.495 | 0.530 | 0.430 |
| Min, Max | 0.20, 39.90 | 0.20, 9.18 | 0.20, 2.53 | 0.20, 9.18 | 0.20, 39.90 |
| HS CRP | | | | | |
| < Median | 5 (55.6) | 8 (80.0) | 6 (60.0) | 14 (70.0) | 19 (65.5) |
| >= Median | 4 (44.4) | 2 (20.0) | 4 (40.0) | 6 (30.0) | 10 (34.5) |
| Previous systemic therapy | | | | | |
| With | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Without | 9 (100) | 10 (100) | 10 (100) | 20 (100) | 29 (100) |
| Body Surface Area (BSA) in percentage | | | | | |
| N | 9 | 10 | 10 | 20 | 29 |
| Mean (SD) | 57.50 (26.346) | 64.70 (21.546) | 65.36 (25.243) | 65.03 (22.844) | 62.69 (23.770) |
| Median | 60.00 | 67.50 | 67.50 | 67.50 | 65.00 |
| Min, Max | 22.0, 92.5 | 30.0, 92.0 | 15.0, 94.0 | 15.0, 94.0 | 15.0, 94.0 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| Status | Placebo (N=9) | Active: UPA 15 mg QD (N=10) | Active: UPA 30 mg QD (N=10) | Active: UPA Total (N=20) | Total (N=29) |
|---|---|---|---|---|---|
| Daily pruritus Numerical Rating Scale (NRS)* | | | | | |
| N | 9 | 10 | 10 | 20 | 29 |
| Mean (SD) | 6.442 (1.5515) | 6.671 (1.3933) | 5.929 (1.0653) | 6.300 (1.2658) | 6.344 (1.3340) |
| Median | 6.143 | 6.429 | 5.929 | 6.143 | 6.143 |
| Min, Max | 4.29, 8.71 | 4.14, 9.00 | 4.43, 7.57 | 4.14, 9.00 | 4.14, 9.00 |
| Disease duration since diagnosis (years) | | | | | |
| N | 9 | 10 | 10 | 20 | 29 |
| Mean (SD) | 9.456 (5.0881) | 10.396 (5.1389) | 11.988 (4.5680) | 11.192 (4.8021) | 10.653 (4.8696) |
| Median | 11.061 | 11.097 | 13.238 | 11.603 | 11.165 |
| Min, Max | 3.88, 16.88 | 0.08, 16.24 | 3.22, 16.48 | 0.08, 16.48 | 0.08, 16.88 |
| Disease duration since symptoms started (years) | | | | | |
| N | 9 | 10 | 10 | 20 | 29 |
| Mean (SD) | 10.512 (4.8264) | 11.607 (3.6482) | 13.825 (4.2244) | 12.716 (4.0066) | 12.032 (4.3156) |
| Median | 11.135 | 11.671 | 15.911 | 13.343 | 12.183 |
| Min, Max | 4.02, 17.88 | 4.28, 16.24 | 6.21, 18.28 | 4.28, 18.28 | 4.02, 18.28 |
| Duration between symptoms and diagnosis (years) | | | | | |
| N | 9 | 10 | 10 | 20 | 29 |
| Mean (SD) | 1.057 (2.3609) | 1.210 (3.8276) | 1.837 (2.6037) | 1.524 (3.2022) | 1.379 (2.9324) |
| Median | 0.000 | 0.000 | 0.300 | 0.000 | 0.000 |
| Min, Max | 0.00, 7.25 | 0.00, 12.10 | 0.00, 7.77 | 0.00, 12.10 | 0.00, 12.10 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
*Daily pruritus Numerical Rating Scale (NRS) refers to rolling weekly average score at baseline.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M17-377 試験 CSR W24 Table 14.1 5.2

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

M17-377 試験の人口統計学的特性の要約を付録 表 2.7.3.6-12（ITT 集団）及び付録 表 2.7.3.6-20（青少年，ITT 集団）に，ベースラインのその他の基準値の特性の要約を付録 表 2.7.3.6-13（ITT 集団）及び付録 表 2.7.3.6-21（青少年，ITT 集団）に示す。また，疾患歴を M17-377 試験総括報告書（52 週時）Table 14.1 6 に，アトピー性皮膚炎に対する前治療歴を M17-377 試験総括報告書（52 週時）Table 14.1 7.3 に，前治療歴を M17-377 試験総括報告書（52 週時）Table 14.1 7.1 に，併用薬を M17-377 試験総括報告書（52 週時）Table 14.1 7.2.2（盲検継続投与期及び非盲検長期継続投与期）に示す。

人口統計学的特性，ベースラインのその他の基準値の特性，疾患歴，アトピー性皮膚炎に対する前治療歴，前治療歴及び併用薬はいずれも，各投与群でおおむね均衡しており，投与 24 週時カットオフデータと同様の傾向が認められた。

**被験者の内訳**

M17-377 試験の被験者の内訳を付録 表 2.7.3.6-9（二重盲検投与期）及び付録 表 2.7.3.6-10（盲検継続投与期及び非盲検長期継続投与期）に示す。

二重盲検投与期

青少年 29 名を含む 272 名（UPA 15 mg 群 91 名，UPA 30 mg 群 91 名，PBO 群 90 名）がランダム化され，すべての被験者が治験薬の投与を受けた。治験薬の投与を中止した被験者は 8 名（UPA 15 mg 群 2 名，UPA 30 mg 群 3 名，PBO 群 3 名）であり，主な中止理由は同意撤回であった。

盲検継続投与期及び非盲検長期継続投与期

264 名（UPA 15 mg 群 89 名，UPA 30 mg 群 88 名，PBO 群 87 名）が二重盲検投与期を完了し，すべての被験者が盲検継続投与期に移行した。データカットオフ日までに治験薬の投与を中止した被験者は 7 名（UPA 15 mg / UPA 15 mg 群 2 名，UPA 30 mg / UPA 30 mg 群 3 名，PBO / UPA 15 mg 群 1 名，PBO / UPA 30 mg 群 1 名）であり，主な中止理由は同意撤回であった。

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

M17-377 試験の被験者の内訳を付録 表 2.7.3.6-11（盲検継続投与期及び非盲検長期継続投与期）に示す。

264 名（UPA 15 mg / UPA 15 mg 群 89 名，UPA 30 mg / UPA 30 mg 群 88 名，PBO / UPA 15 mg 群 42 名，PBO / UPA 30 mg 群 45 名）が盲検継続投与期に移行し，すべての被験者が盲検継続投与期に治験薬の投与を受けた。投与 52 週時データカットオフ日までに治験薬の投与を中止した被験者は 16 名（UPA 15 mg / UPA 15 mg 群 5 名，UPA 30 mg / UPA 30 mg 群 7 名，PBO / UPA 15 mg 群 1 名，PBO / UPA 30 mg 群 3 名）であり，主な中止理由は同意撤回であった。

COVID-19 又は COVID-19 世界的流行に関連した物流制限により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

#### 2.7.3.3.1.4 M16-048 試験

**人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性**

M16-048 試験の人口統計学的特性の要約を表 2.7.3-32（第 1 ピリオド）及び表 2.7.3-33（第 2 ピリオド）に，ベースラインのその他の基準値の特性を表 2.7.3-34（第 1 ピリオド）及び表 2.7.3-35（第 2 ピリオド）に示す。また，疾患歴を M16-048 試験総括報告書 Table 14.1 12.1 に，手術歴を M16-048 試験総括報告書 Table 14.1 12.2 に，アトピー性皮膚炎に対する治療歴を M16-048 試験総括報告書 Table 14.1 9.1（第 1 ピリオド）及び Table 14.1 9.2（第 2 ピリオド）に，前治療歴を M16-048 試験総括報告書 Table 14.1 10 に，併用薬を M16-048 試験総括報告書 Table 14.1 11.1（第 1 ピリオド）及び Table 14.1 11.2（第 2 ピリオド）に示す。

人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性は投与群間でおおむね均衡していた。ITT 集団の男性の割合は 62.3%，白人の割合は 57.5%，年齢の平均値は 39.9 歳（範囲：18～75 歳），体重の平均値は 79.24 kg（範囲：45.0～150.1 kg）であった。

ベースライン時のアトピー性皮膚炎の罹病期間（平均値［範囲］，以下同様）は 26.02 年（0.0～72.2 年），EASI スコアは 30.89（16.0～69.6），かゆみの NRS は 6.46（1.0～10.0）であり，IGA スコアはすべての被験者で 3（58.1%）又は 4（41.9%）であった。

全体で多く認められた疾患歴は，免疫系障害（58.1%）であり，次いで呼吸器，胸郭および縦隔障害（44.9%）であった。これらの疾患歴を有する被験者の割合は，投与群間で均衡していた。アトピー性皮膚炎に対する治療歴を有する被験者の割合は投与群間で均衡していた。また，併用薬の使用状況は投与群間で類似していた。

表 2.7.3-32. 人口統計学的特性の要約（第 1 ピリオドの ITT 集団）：M16-048 試験

| | PBO (N = 41) | UPA 7.5 mg QD (N = 42) | UPA 15 mg QD (N = 42) | UPA 30 mg QD (N = 42) | UPA Total (N = 126) | Overall Total (N = 167) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Sex, n (%) | | | | | | |
| Female | 17 (41.5) | 14 (33.3) | 12 (28.6) | 20 (47.6) | 46 (36.5) | 63 (37.7) |
| Male | 24 (58.5) | 28 (66.7) | 30 (71.4) | 22 (52.4) | 80 (63.5) | 104 (62.3) |
| Age group (years), n (%) | | | | | | |
| < 40 | 25 (61.0) | 22 (52.4) | 25 (59.5) | 22 (52.4) | 69 (54.8) | 94 (56.3) |
| 40 - 64 | 11 (26.8) | 16 (38.1) | 14 (33.3) | 17 (40.5) | 47 (37.3) | 58 (34.7) |
| ≥ 65 | 5 (12.2) | 4 (9.5) | 3 (7.1) | 3 (7.1) | 10 (7.9) | 15 (9.0) |
| Age (years) | | | | | | |
| Mean ± SD | 39.9 ± 17.52 | 41.5 ± 15.36 | 38.5 ± 15.24 | 39.9 ± 15.30 | 39.9 ± 15.23 | 39.9 ± 15.77 |
| Median (min, max) | 34.0 (18, 72) | 38.5 (20, 70) | 37.0 (19, 75) | 38.0 (19, 69) | 37.0 (19, 75) | 37.0 (18, 75) |
| Race, n (%) | | | | | | |
| White | 28 (68.3) | 24 (57.1) | 21 (50.0) | 23 (54.8) | 68 (54.0) | 96 (57.5) |
| Black or African American | 6 (14.6) | 7 (16.7) | 10 (23.8) | 6 (14.3) | 23 (18.3) | 29 (17.4) |
| Asian | 7 (17.1) | 9 (21.4) | 9 (21.4) | 13 (31.0) | 31 (24.6) | 38 (22.8) |
| American Indian/Alaska Native | 0 | 0 | 1 (2.4) | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.6) |
| Native Hawaiian or Other Pacific Islander | 0 | 2 (4.8) | 1 (2.4) | 0 | 3 (2.4) | 3 (1.8) |
| Ethnicity, n (%) | | | | | | |
| Hispanic or Latino | 0 | 2 (4.8) | 2 (4.8) | 1 (2.4) | 5 (4.0) | 5 (3.0) |
| Not Hispanic or Latino | 41 (100) | 40 (95.2) | 40 (95.2) | 41 (97.6) | 121 (96.0) | 162 (97.0) |

| | PBO | UPA 7.5 mg QD | UPA 15 mg QD | UPA 30 mg QD | UPA Total | Overall Total |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | (N = 41) | (N = 42) | (N = 42) | (N = 42) | (N = 126) | (N = 167) |
| Weight overall (kg) | | | | | | |
| Mean ± SD | 75.14 (20.203) | 81.18 (17.196) | 81.99 (22.943) | 78.54 (17.001) | 80.57 (19.148) | 79.24 (19.491) |
| Median (min, max) | 71.50 (45.0, 150.1) | 80.45 (46.2, 115.2) | 79.75 (49.0, 136.5) | 76.95 (50.0, 115.5) | 78.90 (46.2, 136.5) | 76.50 (45.0, 150.1) |
| Body mass index ($kg/m^2$), n (%) | | | | | | |
| < 25 | 22 (53.7) | 16 (38.1) | 18 (42.9) | 20 (47.6) | 54 (42.9) | 76 (45.5) |
| ≥ 25 - < 30 | 11 (26.8) | 13 (31.0) | 11 (26.2) | 11 (26.2) | 35 (27.8) | 46 (27.5) |
| ≥ 30 - < 40 | 6 (14.6) | 11 (26.2) | 12 (28.6) | 9 (21.4) | 32 (25.4) | 38 (22.8) |
| ≥ 40 | 2 (4.9) | 2 (4.8) | 1 (2.4) | 2 (4.8) | 5 (4.0) | 7 (4.2) |
| Body mass index ($kg/m^2$), n (%) | | | | | | |
| Mean ± SD | 26.17 ± 6.81 | 27.85 ± 6.26 | 27.35 ± 6.73 | 27.36 ± 6.04 | 27.52 ± 6.30 | 27.19 ± 6.44 |
| Median (min, max) | 24.20 (16.9, 51.8) | 27.85 (16.8, 44.8) | 25.80 (18.1, 41.9) | 26.05 (19.8, 45.2) | 26.50 (16.8, 45.2) | 25.70 (16.8, 51.8) |
| Geographic Region, n (%) | | | | | | |
| US/PR/Canada | 29 (70.7) | 29 (69.0) | 29 (69.0) | 29 (69.0) | 87 (69.0) | 116 (69.5) |
| EU/AUS | 10 (24.4) | 11 (26.2) | 10 (23.8) | 10 (23.8) | 31 (24.6) | 41 (24.6) |
| Japan | 2 (4.9) | 2 (4.8) | 3 (7.1) | 3 (7.1) | 8 (6.3) | 10 (6.0) |
| Nicotine use,[a,b] n (%) | | | | | | |
| Current | 6 (14.6) | 9 (21.4) | 9 (21.4) | 9 (21.4) | 27 (21.4) | 33 (19.8) |
| Former | 8 (19.5) | 9 (21.4) | 5 (11.9) | 8 (19.0) | 22 (17.5) | 30 (18.0) |
| Never | 27 (65.9) | 24 (57.1) | 28 (66.7) | 25 (59.5) | 77 (61.1) | 104 (62.3) |
| Unknown | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| | PBO (N = 41) | UPA 7.5 mg QD (N = 42) | UPA 15 mg QD (N = 42) | UPA 30 mg QD (N = 42) | UPA Total (N = 126) | Overall Total (N = 167) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Alcohol use,[b] n (%) | | | | | | |
| Current | 34 (82.9) | 30 (71.4) | 28 (66.7) | 32 (76.2) | 90 (71.4) | 124 (74.3) |
| Former | 3 (7.3) | 2 (4.8) | 5 (11.9) | 3 (7.1) | 10 (7.9) | 13 (7.8) |
| Never | 4 (9.8) | 10 (23.8) | 9 (21.4) | 7 (16.7) | 26 (20.6) | 30 (18.0) |
| Unknown | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

AUS = Australia; EU = European Union; PBO = placebo; PR = Puerto Rico; QD = once daily; SD = standard deviation; UPA = upadacitinib; US = United States

a. A subject may be a current user of one type of tobacco, a former user of another type of tobacco, and never used another type of tobacco.

b. A subject was counted in the category closest to user. Percentages were calculated on non-unknown values.

相互参照：M16-048 試験 CSR Table 14.1 4.1.1, Table 14.1 4.2.1, Table 14.1 4.3.1

表 2.7.3-33. 人口統計学的特性の要約（第 2 ピリオドの ITT 集団）：M16-048 試験

| Period 1 Treatment | PBO/ | | UPA 7.5 mg QD/ | | UPA 15 mg QD/ | | UPA 30 mg QD/ | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Period 2 Treatment | PBO | UPA 30 mg QD | PBO | UPA 7.5 mg QD | PBO | UPA 15 mg QD | PBO | UPA 30 mg QD | Overall Total |
| | (N = 10) | (N = 10) | (N = 15) | (N = 16) | (N = 19) | (N = 18) | (N = 19) | (N = 19) | (N = 126) |
| Sex, n (%) | | | | | | | | | |
| Female | 4 (40.0) | 4 (40.0) | 5 (33.3) | 4 (25.0) | 7 (36.8) | 2 (11.1) | 11 (57.9) | 8 (42.1) | 45 (35.7) |
| Male | 6 (60.0) | 6 (60.0) | 10 (66.7) | 12 (75.0) | 12 (63.2) | 16 (88.9) | 8 (42.1) | 11 (57.9) | 81 (64.3) |
| Age group (years), n (%) | | | | | | | | | |
| < 40 | 7 (70.0) | 5 (50.0) | 7 (46.7) | 9 (56.3) | 14 (73.7) | 8 (44.4) | 8 (42.1) | 11 (57.9) | 69 (54.8) |
| 40 - 64 | 2 (20.0) | 4 (40.0) | 6 (40.0) | 5 (31.3) | 3 (15.8) | 9 (50.0) | 8 (42.1) | 8 (42.1) | 45 (35.7) |
| ≥ 65 | 1 (10.0) | 1 (10.0) | 2 (13.3) | 2 (12.5) | 2 (10.5) | 1 (5.6) | 3 (15.8) | 0 | 12 (9.5) |
| Age (years) | | | | | | | | | |
| Mean ± SD | 38.3 ± 18.66 | 45.1 ± 18.65 | 43.3 ± 15.24 | 40.8 ± 17.32 | 35.4 ± 14.45 | 42.3 ± 16.97 | 45.1 ± 16.17 | 35.7 ± 13.09 | 40.5 ± 16.06 |
| Median (min, max) | 28.5 (23, 68) | 44.5 (18, 71) | 45.0 (24, 70) | 37.5 (20, 69) | 30.0 (20, 66) | 44.0 (19, 75) | 46.0 (19, 69) | 31.0 (20, 63) | 37.0 (18, 75) |
| Race, n (%) | | | | | | | | | |
| White | 7 (70.0) | 5 (50.0) | 10 (66.7) | 6 (37.5) | 10 (52.6) | 8 (44.4) | 9 (47.4) | 11 (57.9) | 66 (52.4) |
| Black or African American | 0 | 4 (40.0) | 2 (13.3) | 3 (18.8) | 4 (21.1) | 5 (27.8) | 4 (21.1) | 2 (10.5) | 24 (19.0) |
| Asian | 3 (30.0) | 1 (10.0) | 2 (13.3) | 7 (43.8) | 4 (21.1) | 4 (22.2) | 6 (31.6) | 6 (31.6) | 33 (26.2) |
| American Indian/Alaska Native | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (5.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| Native Hawaiian or Other Pacific Islander | 0 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 1 (5.6) | 0 | 0 | 2 (1.6) |

| Period 1 Treatment | PBO/ | | UPA 7.5 mg QD/ | | UPA 15 mg QD/ | | UPA 30 mg QD/ | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Period 2 Treatment | PBO | UPA 30 mg QD | PBO | UPA 7.5 mg QD | PBO | UPA 15 mg QD | PBO | UPA 30 mg QD | Overall Total |
| | (N = 10) | (N = 10) | (N = 15) | (N = 16) | (N = 19) | (N = 18) | (N = 19) | (N = 19) | (N = 126) |
| Ethnicity, n (%) | | | | | | | | | |
| Hispanic or Latino | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (11.1) | 0 | 1 (5.3) | 3 (2.4) |
| Not Hispanic or Latino | 10 (100) | 10 (100) | 15 (100) | 16 (100) | 19 (100) | 16 (88.9) | 19 (100) | 18 (94.7) | 123 (97.6) |
| Weight overall (kg) | | | | | | | | | |
| Mean ± SD | 72.26 ± 17.92 | 91.24 ± 26.25 | 86.17 ± 16.99 | 76.88 ± 17.90 | 83.47 ± 26.90 | 81.55 ± 16.41 | 75.88 ± 16.93 | 80.34 ± 17.10 | 80.79 ± 19.81 |
| Median (min, max) | 71.35 (47.1, 110.0) | 87.60 (63.4, 150.1) | 92.90 (50.9, 104.4) | 74.10 (46.2, 114.6) | 79.00 (49.0, 136.5) | 80.55 (53.2, 112.5) | 71.00 (50.0, 112.5) | 77.50 (52.4, 115.5) | 78.90 (46.2, 150.1) |
| Body mass index ($kg/m^2$), n (%) | | | | | | | | | |
| < 25 | 5 (50.0) | 4 (40.0) | 3 (20.0) | 8 (50.0) | 8 (42.1) | 7 (38.9) | 10 (52.6) | 8 (42.1) | 53 (42.1) |
| ≥ 25 - < 30 | 4 (40.0) | 2 (20.0) | 6 (40.0) | 3 (18.8) | 5 (26.3) | 6 (33.3) | 6 (31.6) | 4 (21.1) | 36 (28.6) |
| ≥ 30 - < 40 | 0 | 3 (30.0) | 6 (40.0) | 4 (25.0) | 5 (26.3) | 5 (27.8) | 3 (15.8) | 5 (26.3) | 31 (24.6) |
| ≥ 40 | 1 (10.0) | 1 (10.0) | 0 | 1 (6.3) | 1 (5.3) | 0 | 0 | 2 (10.5) | 6 (4.8) |
| Body mass index ($kg/m^2$), n (%) | | | | | | | | | |
| Mean ± SD | 25.79 ± 6.77 | 30.09 ± 9.23 | 28.86 ± 5.75 | 26.83 ± 6.89 | 27.57 ± 7.30 | 27.03 ± 5.87 | 26.59 ± 5.04 | 28.39 ± 7.23 | 27.59 ± 6.61 |
| Median (min, max) | 24.85 (16.9, 43.0) | 28.05 (21.9, 51.8) | 29.10 (17.5, 36.3) | 26.10 (16.8, 44.8) | 25.40 (18.1, 41.9) | 26.80 (19.0, 37.2) | 24.80 (20.8, 37.1) | 26.50 (19.8, 45.2) | 26.35 (16.8, 51.8) |

| Period 1 Treatment | PBO/ | | UPA 7.5 mg QD/ | | UPA 15 mg QD/ | | UPA 30 mg QD/ | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Period 2 Treatment | PBO | UPA 30 mg QD | PBO | UPA 7.5 mg QD | PBO | UPA 15 mg QD | PBO | UPA 30 mg QD | Overall Total |
| | (N = 10) | (N = 10) | (N = 15) | (N = 16) | (N = 19) | (N = 18) | (N = 19) | (N = 19) | (N = 126) |
| Geographic Region, n (%) | | | | | | | | | |
| US/PR/Canada | 9 (90.0) | 10 (100) | 12 (80.0) | 11 (68.8) | 14 (73.7) | 13 (72.2) | 14 (73.7) | 15 (78.9) | 98 (77.8) |
| EU/AUS | 1 (10.0) | 0 | 2 (13.3) | 4 (25.0) | 3 (15.8) | 4 (22.2) | 4 (21.1) | 3 (15.8) | 21 (16.7) |
| Japan | 0 | 0 | 1 (6.7) | 1 (6.3) | 2 (10.5) | 1 (5.6) | 1 (5.3) | 1 (5.3) | 7 (5.6) |
| Nicotine use,[a,b] n (%) | | | | | | | | | |
| Current | 0 | 0 | 1 (6.7) | 4 (25.0) | 4 (21.1) | 4 (22.2) | 4 (21.1) | 5 (26.3) | 22 (17.5) |
| Former | 3 (30.0) | 2 (20.0) | 4 (26.7) | 3 (18.8) | 1 (5.3) | 2 (11.1) | 3 (15.8) | 4 (21.1) | 22 (17.5) |
| Never | 7 (70.0) | 8 (80.0) | 10 (66.7) | 9 (56.3) | 14 (73.7) | 12 (66.7) | 12 (63.2) | 10 (52.6) | 82 (65.1) |
| Alcohol use,[b] n (%) | | | | | | | | | |
| Current | 9 (90.0) | 7 (70.0) | 11 (73.3) | 10 (62.5) | 11 (57.9) | 14 (77.8) | 12 (63.2) | 16 (84.2) | 90 (71.4) |
| Former | 0 | 2 (20.0) | 1 (6.7) | 1 (6.3) | 3 (15.8) | 1 (5.6) | 2 (10.5) | 1 (5.3) | 11 (8.7) |
| Never | 1 (10.0) | 1 (10.0) | 3 (20.0) | 5 (31.3) | 5 (26.3) | 3 (16.7) | 5 (26.3) | 2 (10.5) | 25 (19.8) |

AUS = Australia; EU = European Union; PBO = placebo; PR = Puerto Rico; QD = once daily; SD = standard deviation; UPA = upadacitinib; US = United States

a. A subject may be a current user of one type of tobacco, a former user of another type of tobacco, and never used another type of tobacco.

b. A subject was counted in the category closest to user. Percentages were calculated on non-unknown values.

相互参照：M16-048 試験 CSR Table 6

表 2.7.3-34. ベースラインのその他の基準値の特性の要約（第 1 ピリオドの ITT 集団）：M16-048 試験

| | PBO (N = 41) | UPA 7.5 mg QD (N = 42) | UPA 15 mg QD (N = 42) | UPA 30 mg QD (N = 42) | UPA Total (N = 126) | Overall Total (N = 167) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Duration of AD diagnosis (years) - continuous | | | | | | |
| n | 40 | 42 | 42 | 42 | 126 | 166 |
| Mean ± SD | 26.84 ± 18.76 | 30.44 ± 18.07 | 22.59 ± 15.78 | 24.24 ± 13.58 | 25.76 ± 16.15 | 26.02 ± 16.76 |
| Median (min, max) | 23.09 (0.0, 72.2) | 28.24 (1.6, 68.2) | 19.57 (1.2, 55.0) | 24.09 (0.1, 59.2) | 24.21 (0.1, 68.2) | 23.43 (0.0, 72.2) |
| EASI - continuous | | | | | | |
| n | 41 | 42 | 42 | 42 | 126 | 167 |
| Mean ± SD | 32.62 ± 14.49 | 31.42 ± 15.76 | 31.40 ± 12.26 | 28.15 ± 11.62 | 30.32 ± 13.32 | 30.89 ± 13.61 |
| Median (min, max) | 27.00 (16.4, 65.5) | 27.35 (16.1, 69.6) | 27.55 (16.0, 59.0) | 22.15 (16.0, 56.0) | 26.20 (16.0, 69.6) | 26.40 (16.0, 69.6) |
| Pruritus NRS – continuous | | | | | | |
| n | 40 | 40 | 38 | 42 | 120 | 160 |
| Mean ± SD | 6.43 ± 1.87 | 6.76 ± 1.84 | 6.39 ± 1.73 | 6.28 ± 2.06 | 6.47 ± 1.88 | 6.46 ± 1.88 |
| Median (min, max) | 6.57 (2.7, 10.0) | 6.93 (2.6, 10.0) | 7.00 (3.0, 9.6) | 6.43 (1.0, 9.7) | 6.82 (1.0, 10.0) | 6.78 (1.0, 10.0) |
| SCORAD score - continuous | | | | | | |
| n | 35 | 40 | 38 | 40 | 118 | 153 |
| Mean ± SD | 65.22 ± 12.68 | 63.63 ± 14.10 | 65.61 ± 11.95 | 62.38 ± 12.13 | 63.84 ± 12.74 | 64.16 ± 12.70 |
| Median (min, max) | 66.87 (44.4, 88.2) | 60.95 (41.4, 96.4) | 66.86 (45.6, 87.0) | 60.77 (36.6, 92.7) | 61.91 (36.6, 96.4) | 63.26 (36.6, 96.4) |
| DLQI* – continuous | | | | | | |
| n | 41 | 42 | 42 | 42 | 126 | 167 |
| Mean ± SD | 13.6 ± (7.30) | 11.3 ± (6.12) | 13.6 ± (6.97) | 13.7 ± (7.09) | 12.9 ± (6.77) | 13.0 ± (6.89) |

| | PBO (N = 41) | UPA 7.5 mg QD (N = 42) | UPA 15 mg QD (N = 42) | UPA 30 mg QD (N = 42) | UPA Total (N = 126) | Overall Total (N = 167) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Median (min, max) | 14.0 (3, 27) | 10.0 (2, 27) | 13.0 (3, 27) | 14.5 (1, 26) | 12.5 (1, 27) | 13.0 (1, 27) |
| IGA - categorical | | | | | | |
| Clear | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Almost clear | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Mild | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Moderate | 18 (43.9) | 29 (69.0) | 19 (45.2) | 31 (73.8) | 79 (62.7) | 97 (58.1) |
| Severe | 23 (56.1) | 13 (31.0) | 23 (54.8) | 11 (26.2) | 47 (37.3) | 70 (41.9) |
| Missing | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| BSA - continuous | | | | | | |
| n | 41 | 42 | 42 | 42 | 126 | 167 |
| Mean ± SD | 45.7 ± 22.80 | 46.9 ± 24.85 | 50.6 ± 21.53 | 42.1 ± 20.39 | 46.5 ± 22.43 | 46.3 ± 22.45 |
| Median (min, max) | 44.0 (15, 99) | 41.5 (12, 99) | 47.5 (19, 99) | 37.5 (14, 95) | 42.0 (12, 99) | 42.0 (12, 99) |
| PGIS – continuous | | | | | | |
| n | 14 | 15 | 8 | 8 | 31 | 45 |
| Mean ± SD | 4.4 ± 1.09 | 4.8 ± 0.94 | 3.5 ± 1.77 | 4.3 ± 1.49 | 4.3 ± 1.40 | 4.4 ± 1.30 |
| Median (min, max) | 4.0 (3, 6) | 5.0 (3, 6) | 3.5 (1, 6) | 4.5 (2, 6) | 5.0 (1, 6) | 5.0 (1, 6) |
| ADerm-SS Q1 – continuous | | | | | | |
| n | 15 | 14 | 6 | 9 | 29 | 44 |
| Mean ± SD | 6.3 ± 2.56 | 6.1 ± 3.05 | 5.1 ± 2.59 | 5.2 ± 2.61 | 5.6 ± 2.78 | 5.8 ± 2.69 |

| | PBO (N = 41) | UPA 7.5 mg QD (N = 42) | UPA 15 mg QD (N = 42) | UPA 30 mg QD (N = 42) | UPA Total (N = 126) | Overall Total (N = 167) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Median (min, max) | 6.3 (0, 10) | 7.0 (0, 10) | 4.9 (2, 9) | 6.2 (0, 7) | 6.3 (0, 10) | 6.3 (0, 10) |
| ADerm-SS Q2 – continuous | | | | | | |
| n | 15 | 14 | 6 | 9 | 29 | 44 |
| Mean ± SD | 6.7 ± 2.14 | 6.7 ± 2.33 | 5.5 ± 2.65 | 5.7 ± 2.86 | 6.1 ± 2.53 | 6.3 ± 2.39 |
| Median (min, max) | 6.3 (4, 10) | 6.7 (2, 10) | 5.7 (2, 9) | 7.3 (1, 8) | 7.0 (1, 10) | 6.4 (1, 10) |
| ADerm-SS Q3 – continuous | | | | | | |
| n | 15 | 14 | 6 | 9 | 29 | 44 |
| Mean ± SD | 5.8 ± 2.91 | 4.5 ± 3.17 | 5.1 ± 3.03 | 5.4 ± 3.02 | 4.9 ± 3.01 | 5.2 ± 2.97 |
| Median (min, max) | 6.0 (0, 10) | 4.2 (0, 10) | 5.0 (1, 9) | 6.1 (0, 9) | 5.4 (0, 10) | 5.5 (0, 10) |
| ADerm-SS Q4 - 11 SUM – continuous | | | | | | |
| n | 15 | 13 | 7 | 9 | 29 | 44 |
| Mean ± SD | 43.4 ± 21.91 | 36.1 ± 14.08 | 34.1 ± 18.37 | 41.8 ± 22.38 | 37.4 ± 17.61 | 39.4 ± 19.14 |
| Median (min, max) | 42.0 (1, 74) | 37.0 (12, 61) | 31.0 (15, 62) | 45.0 (6, 68) | 37.0 (6, 68) | 37.5 (1, 74) |
| ADerm-IS Q1 – continuous | | | | | | |
| n | 15 | 14 | 6 | 9 | 29 | 44 |
| Mean ± SD | 6.0 ± 2.74 | 5.9 ± 3.44 | 4.5 ± 3.35 | 5.2 ± 3.03 | 5.4 ± 3.23 | 5.6 ± 3.05 |
| Median (min, max) | 6.3 (0, 10) | 7.3 (0, 10) | 4.7 (0, 8) | 5.6 (0, 8) | 6.0 (0, 10) | 6.1 (0, 10) |
| ADerm-IS Q2 – continuous | | | | | | |
| n | 15 | 14 | 6 | 9 | 29 | 44 |

| | PBO (N = 41) | UPA 7.5 mg QD (N = 42) | UPA 15 mg QD (N = 42) | UPA 30 mg QD (N = 42) | UPA Total (N = 126) | Overall Total (N = 167) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Mean ± SD | 6.0 ± 2.42 | 6.0 ± 3.36 | 4.4 ± 3.16 | 5.0 ± 2.82 | 5.4 ± 3.12 | 5.6 ± 2.89 |
| Median (min, max) | 6.1 (0, 10) | 7.1 (0, 10) | 4.6 (1, 8) | 6.4 (0, 7) | 6.4 (0, 10) | 6.3 (0, 10) |
| ADerm-IS Q3 – continuous | | | | | | |
| n | 15 | 14 | 6 | 9 | 29 | 44 |
| Mean ± SD | 6.3 ± 2.57 | 5.6 ± 3.40 | 4.3 ± 3.12 | 4.9 ± 2.91 | 5.1 ± 3.13 | 5.5 ± 2.97 |
| Median (min, max) | 6.5 (0, 10) | 6.0 (0, 10) | 4.1 (1, 8) | 6.6 (0, 8) | 5.7 (0, 10) | 6.3 (0, 10) |
| ADerm-IS Q4 - 10 SUM – continuous | | | | | | |
| n | 15 | 14 | 7 | 10 | 31 | 46 |
| Mean ± SD | 36.7 ± 23.46 | 31.0 ± 20.00 | 29.9 ± 19.06 | 37.2 ± 21.15 | 32.7 ± 19.75 | 34.0 ± 20.85 |
| Median (min, max) | 37.0 (5, 68) | 34.0 (2, 61) | 29.0 (1, 56) | 45.0 (1, 62) | 37.0 (1, 62) | 37.0 (1, 68) |
| MOSR Score-Sleep Disturbance Score - continuous | | | | | | |
| n | 40 | 42 | 41 | 42 | 125 | 165 |
| Mean ± SD | 41.2 ± 11.12 | 37.6 ± 8.85 | 37.5 ± 9.78 | 41.9 ± 10.43 | 39.0 ± 9.85 | 39.5 ± 10.18 |
| Median (min, max) | 42.2 (22, 62) | 39.7 (22, 55) | 37.2 (22, 60) | 42.2 (25, 62) | 39.7 (22, 62) | 39.7 (22, 62) |
| POEM - continuous | | | | | | |
| n | 41 | 42 | 42 | 42 | 126 | 167 |
| Mean ± SD | 21.2 ± 5.27 | 20.5 ± 5.46 | 21.6 ± 5.56 | 20.7 ± 5.60 | 20.9 ± 5.52 | 21.0 ± 5.45 |
| Median (min, max) | 22.0 (10, 28) | 21.5 (9, 28) | 22.0 (9, 28) | 21.0 (4, 28) | 21.5 (4, 28) | 22.0 (4, 28) |

| | PBO (N = 41) | UPA 7.5 mg QD (N = 42) | UPA 15 mg QD (N = 42) | UPA 30 mg QD (N = 42) | UPA Total (N = 126) | Overall Total (N = 167) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Total Sleep Time Per Night (TST min) - continuous | | | | | | |
| n | 21 | 16 | 22 | 27 | 65 | 86 |
| Mean ± SD | 250.8 ± 75.41 | 224.7 ± 76.78 | 220.7 ± 65.28 | 245.0 ± 68.95 | 231.8 ± 69.57 | 236.5 ± 71.06 |
| Median (min, max) | 252.6 (133, 369) | 218.2 (110, 378) | 226.4 (101, 343) | 253.0 (109, 401) | 243.3 (101, 401) | 243.9 (101, 401) |
| Sleep Efficiency (%) - continuous | | | | | | |
| n | 21 | 16 | 22 | 27 | 65 | 86 |
| Mean ± SD | 54.6 ± 12.39 | 50.6 ± 11.68 | 56.9 ± 11.49 | 54.7 ± 12.24 | 54.5 ± 11.91 | 54.5 ± 11.96 |
| Median (min, max) | 54.4 (35, 78) | 46.4 (37, 70) | 59.9 (36, 77) | 58.1 (24, 76) | 56.9 (24, 77) | 56.6 (24, 78) |
| Wake After Sleep Onset (WASO) | | | | | | |
| n | 21 | 16 | 22 | 27 | 65 | 86 |
| Mean ± SD | 201.6 ± 78.78 | 204.3 ± 52.58 | 162.2 ± 67.93 | 200.0 ± 74.71 | 188.3 ± 69.19 | 191.5 ± 71.40 |
| Median (min, max) | 202.0 (42, 350) | 195.8 (112, 313) | 149.4 (59, 306) | 174.4 (108, 407) | 179.8 (59, 407) | 179.9 (42, 407) |
| Number of Scratching Events Per Hour - continuous | | | | | | |
| n | 21 | 16 | 22 | 27 | 65 | 86 |
| Mean ± SD | 20.5 ± 7.76 | 21.0 ± 8.88 | 20.8 ± 9.10 | 19.1 ± 8.41 | 20.1 ± 8.67 | 20.2 ± 8.41 |
| Median (min, max) | 19.8 (8, 38) | 22.7 (8, 34) | 19.3 (8, 38) | 17.6 (5, 40) | 18.2 (5, 40) | 19.1 (5, 40) |
| Mean Activity During Rest (sleep) - continuous | | | | | | |
| n | 21 | 16 | 22 | 27 | 65 | 86 |
| Mean ± SD | 144.6 ± 57.62 | 156.7 ± 70.67 | 179.0 ± 107.01 | 132.2 ± 62.97 | 154.0 ± 83.41 | 151.7 ± 77.69 |
| Median (min, max) | 135.5 (46, 258) | 171.4 (55, 283) | 147.5 (54, 463) | 120.7 (50, 338) | 131.4 (50, 463) | 133.4 (46, 463) |

AD = atopic dermatitis; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; BSA = body surface area; DLQI = Dermatology Life Quality Index; EASI = Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigators Global Assessment; MOS = Medical Outcomes Study; NRS = Numerical Rating Scale;

PBO = placebo; PGIS = Patient Global Impression of Severity; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; QD = once daily; SCORAD = Scoring Atopic Dermatitis; SD = standard deviation; TST = total sleep time; UPA = upadacitinib; WASO = Wake After Sleep Onset

* Data should be interpreted with caution as a result of a data collection error.

相互参照：M16-048 試験 CSR Table 7

表 2.7.3-35. ベースラインのその他の基準値の特性の要約（第 2 ピリオドの ITT 集団）：M16-048 試験

| Period 1 Treatment | PBO/ | | UPA 7.5 mg QD/ | | UPA 15 mg QD/ | | UPA 30 mg QD/ | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | PBO | UPA 30 mg QD | PBO | UPA 7.5 mg QD | PBO | UPA 15 mg QD | PBO | UPA 30 mg QD | Overall Total |
| **Period 2 Treatment** | **(N = 10)** | **(N = 10)** | **(N = 15)** | **(N = 16)** | **(N = 19)** | **(N = 18)** | **(N = 19)** | **(N = 19)** | **(N = 126)** |
| Duration of AD diagnosis (years) - continuous | | | | | | | | | |
| Mean ± SD | 22.31 ± 17.53 | 28.14 ± 18.58 | 30.02 ± 17.71 | 32.87 ± 19.71 | 21.31 ± 14.64 | 22.44 ± 17.06 | 21.69 ± 16.93 | 26.44 ± 10.85 | 25.43 ± 16.57 |
| Median (min, max) | 23.09 (0.0, 62.2) | 25.71 (1.0, 61.1) | 28.26 (1.6, 54.3) | 24.66 (4.8, 68.2) | 19.24 (1.3, 55.0) | 19.56 (1.2, 52.8) | 21.06 (0.1, 59.2) | 23.99 (7.3, 50.2) | 23.41 (0.0, 68.2) |
| EASI - continuous | | | | | | | | | |
| n | 10 | 10 | 15 | 16 | 19 | 18 | 19 | 19 | 126 |
| Mean ± SD | 34.17 ± 14.87 | 33.76 ± 17.92 | 32.47 ± 16.42 | 33.21 ± 16.83 | 33.28 ± 13.88 | 30.88 ± 11.90 | 27.87 ± 11.63 | 27.05 ± 11.32 | 31.19 ± 13.97 |
| Median (min, max) | 31.60 (16.4, 65.0) | 23.50 (17.8, 65.5) | 33.20 (16.2, 56.6) | 27.40 (16.1, 69.6) | 29.60 (16.1, 59.0) | 27.55 (16.0, 57.3) | 22.00 (16.2, 56.0) | 22.00 (16.0, 52.4) | 26.70 (16.0, 69.6) |
| Pruritus NRS - continuous | | | | | | | | | |
| n | 10 | 10 | 15 | 15 | 18 | 16 | 19 | 19 | 122 |
| Mean ± SD | 6.20 ± 2.14 | 7.43 ± 2.06 | 6.85 ± 2.14 | 6.32 ± 1.51 | 6.36 ± 1.54 | 6.71 ± 1.80 | 5.86 ± 2.48 | 6.51 ± 1.76 | 6.48 ± 1.93 |
| Median (min, max) | 6.20 (3.1, 9.7) | 8.13 (3.7, 10.0) | 7.00 (2.6, 10.0) | 6.00 (3.9, 9.1) | 7.00 (3.3, 8.7) | 7.02 (3.8, 9.6) | 6.40 (1.0, 9.0) | 6.43 (2.6, 9.7) | 6.73 (1.0, 10.0) |
| SCORAD score - continuous | | | | | | | | | |
| n | 8 | 10 | 14 | 15 | 17 | 16 | 19 | 17 | 116 |
| Mean ± SD | 63.13 ± 12.19 | 69.71 ± 11.03 | 64.56 ± 15.32 | 63.27 ± 13.87 | 66.17 ± 14.18 | 65.93 ± 10.28 | 62.29 ± 11.44 | 61.35 ± 13.33 | 64.32 ± 12.69 |

| Period 1 Treatment | PBO/ | | UPA 7.5 mg QD/ | | UPA 15 mg QD/ | | UPA 30 mg QD/ | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | PBO | UPA 30 mg QD | PBO | UPA 7.5 mg QD | PBO | UPA 15 mg QD | PBO | UPA 30 mg QD | Overall Total |
| **Period 2 Treatment** | **(N = 10)** | **(N = 10)** | **(N = 15)** | **(N = 16)** | **(N = 19)** | **(N = 18)** | **(N = 19)** | **(N = 19)** | **(N = 126)** |
| Median (min, max) | 65.04 (46.6, 77.0) | 69.32 (53.7, 88.0) | 65.07 (41.4, 89.0) | 57.00 (48.0, 96.4) | 65.94 (45.6, 87.0) | 66.93 (48.6, 83.6) | 60.43 (36.6, 92.7) | 61.10 (39.4, 89.7) | 62.46 (36.6, 96.4) |
| DLQI* – continuous | | | | | | | | | |
| n | 10 | 10 | 15 | 16 | 19 | 18 | 19 | 19 | 126 |
| Mean ± SD | 15.8 ± 8.04 | 16.4 ± 7.60 | 13.3 ± 6.54 | 8.9 ± 4.96 | 12.9 ± 6.16 | 12.9 ± 7.05 | 13.7 ± 7.48 | 13.4 ± 7.19 | 13.2 ± 6.93 |
| Median (min, max) | 18.5 (4, 25) | 18.0 (4, 27) | 12.0 (5, 27) | 7.5 (2, 21) | 13.0 (3, 27) | 11.5 (3, 27) | 17.0 (1, 25) | 13.0 (2, 26) | 13.0 (1, 27) |
| IGA - categorical | | | | | | | | | |
| Clear | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Almost clear | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Mild | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Moderate | 2 (20.0) | 4 (40.0) | 9 (60.0) | 10 (62.5) | 8 (42.1) | 9 (50.0) | 15 (78.9) | 14 (73.7) | 71 (56.3) |
| Severe | 8 (80.0) | 6 (60.0) | 6 (40.0) | 6 (37.5) | 11 (57.9) | 9 (50.0) | 4 (21.1) | 5 (26.3) | 55 (43.7) |
| Missing | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| BSA - continuous | | | | | | | | | |
| n | 10 | 10 | 15 | 16 | 19 | 18 | 19 | 19 | 126 |
| Mean ± SD | 49.6 ± 24.78 | 42.2 ± 25.99 | 47.3 ± 24.82 | 52.3 ± 27.32 | 50.5 ± 21.95 | 51.6 ± 23.86 | 41.4 ± 20.52 | 38.6 ± 16.37 | 46.6 ± 22.88 |
| Median (min, max) | 47.5 (24, 99) | 37.0 (15, 81) | 52.0 (12, 82) | 50.5 (14, 99) | 44.0 (21, 93) | 48.0 (19, 99) | 37.0 (20, 93) | 36.0 (14, 79) | 42.5 (12, 99) |

| Period 1 Treatment | PBO/ | | UPA 7.5 mg QD/ | | UPA 15 mg QD/ | | UPA 30 mg QD/ | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Period 2 Treatment | PBO (N = 10) | UPA 30 mg QD (N = 10) | PBO (N = 15) | UPA 7.5 mg QD (N = 16) | PBO (N = 19) | UPA 15 mg QD (N = 18) | PBO (N = 19) | UPA 30 mg QD (N = 19) | Overall Total (N = 126) |
| PGIS – continuous | | | | | | | | | |
| n | 3 | 4 | 5 | 4 | 3 | 3 | 4 | 3 | 29 |
| Mean ± SD | 4.7 ± 1.53 | 5.0 ± 1.41 | 4.6 ± 1.14 | 4.3 ± 0.96 | 3.7 ± 1.53 | 4.7 ± 1.53 | 3.5 ± 1.73 | 4.7 ± 0.58 | 4.4 ± 1.27 |
| Median (min, max) | 5.0 (3, 6) | 5.5 (3, 6) | 5.0 (3, 6) | 4.5 (3, 5) | 4.0 (2, 5) | 5.0 (3, 6) | 3.0 (2, 6) | 5.0 (4, 5) | 5.0 (2, 6) |
| ADerm-SS Q1 – continuous | | | | | | | | | |
| n | 3 | 4 | 5 | 3 | 3 | 2 | 5 | 3 | 28 |
| Mean ± SD | 7.5 ± 2.36 | 7.2 ± 2.97 | 6.4 ± 3.16 | 6.1 ± 2.52 | 4.6 ± 2.21 | 7.4 ± 1.62 | 4.2 ± 3.23 | 6.4 ± 0.85 | 6.1 ± 2.62 |
| Median (min, max) | 7.3 (5, 10) | 7.9 (3, 10) | 7.0 (2, 10) | 4.7 (5, 9) | 3.6 (3, 7) | 7.4 (6, 9) | 6.1 (0, 7) | 6.7 (5, 7) | 6.4 (0, 10) |
| ADerm-SS Q2 – continuous | | | | | | | | | |
| n | 3 | 4 | 5 | 3 | 3 | 2 | 5 | 3 | 28 |
| Mean ± SD | 8.1 ± 1.61 | 7.8 ± 2.68 | 6.4 ± 2.98 | 6.5 ± 1.97 | 5.0 ± 2.11 | 7.9 ± 1.11 | 4.5 ± 3.46 | 7.0 ± 0.79 | 6.5 ± 2.55 |
| Median (min, max) | 8.5 (6, 9) | 8.6 (4, 10) | 6.4 (2, 10) | 5.7 (5, 9) | 4.3 (3, 7) | 7.9 (7, 9) | 5.6 (1, 8) | 7.4 (6, 8) | 7.2 (1, 10) |
| ADerm-SS Q3 – continuous | | | | | | | | | |
| n | 3 | 4 | 5 | 3 | 3 | 2 | 5 | 3 | 28 |
| Mean ± SD | 7.3 ± 3.28 | 7.6 ± 2.26 | 4.3 ± 3.87 | 1.7 ± 1.08 | 4.6 ± 2.50 | 7.8 ± 1.92 | 3.7 ± 3.08 | 7.1 ± 0.86 | 5.3 ±3.16 |
| Median (min, max) | 8.3 (4, 10) | 8.4 (4, 9) | 4.2 (0, 10) | 1.9 (1, 3) | 3.6 (3, 8) | 7.8 (6, 9) | 3.6 (0, 8) | 7.4 (6, 8) | 5.5 (0, 10) |
| ADerm-SS Q4-11 SUM – continuous | | | | | | | | | |
| n | 3 | 4 | 4 | 3 | 3 | 2 | 5 | 3 | 27 |

| Period 1 Treatment | PBO/ | | UPA 7.5 mg QD/ | | UPA 15 mg QD/ | | UPA 30 mg QD/ | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Period 2 Treatment | PBO (N = 10) | UPA 30 mg QD (N = 10) | PBO (N = 15) | UPA 7.5 mg QD (N = 16) | PBO (N = 19) | UPA 15 mg QD (N = 18) | PBO (N = 19) | UPA 30 mg QD (N = 19) | Overall Total (N = 126) |
| Mean ± SD | 52.3 ± 20.21 | 57.3 ± 22.54 | 33.5 ± 9.15 | 24.7 ± 13.01 | 36.3 ± 23.80 | 39.0 ± 25.46 | 31.8 ± 26.30 | 53.3 ± 7.37 | 40.7 ± 20.57 |
| Median (min, max) | 49.0 (34, 74) | 66.0 (24, 73) | 33.0 (24, 44) | 24.0 (12, 38) | 32.0 (15, 62) | 39.0 (21, 57) | 33.0 (6, 68) | 56.0 (45, 59) | 38.0 (6, 74) |
| ADerm-IS Q1 – continuous | | | | | | | | | |
| n | 3 | 4 | 5 | 3 | 3 | 2 | 5 | 3 | 28 |
| Mean ± SD | 6.4 ± 3.22 | 7.5 ± 2.99 | 6.0 ± 3.30 | 5.1 ± 4.28 | 3.6 ± 3.85 | 7.2 ± 1.31 | 4.3 ± 3.94 | 6.5 ± 1.17 | 5.7 ± 3.15 |
| Median (min, max) | 6.7 (3, 9) | 8.2 (3, 10) | 7.2 (1, 10) | 3.9 (2, 10) | 3.1 (0, 8) | 7.2 (6, 8) | 5.1 (0, 8) | 6.0 (6, 8) | 6.5 (0, 10) |
| ADerm-IS Q2 – continuous | | | | | | | | | |
| n | 3 | 4 | 5 | 3 | 3 | 2 | 5 | 3 | 28 |
| Mean ± SD | 6.9 ± 2.72 | 6.5 ± 2.52 | 6.2 ± 3.20 | 5.5 ± 3.87 | 3.9 ± 3.40 | 6.9 ± 1.31 | 3.9 ± 3.48 | 6.1 ± 0.92 | 5.6 ± 2.83 |
| Median (min, max) | 6.7 (4, 10) | 6.4 (3, 10) | 7.2 (1, 10) | 4.3 (2, 10) | 3.1 (1, 8) | 6.9 (6, 8) | 5.6 (0, 7) | 6.6 (5, 7) | 6.3 (0, 10) |
| ADerm-IS Q3 – continuous | | | | | | | | | |
| n | 3 | 4 | 5 | 3 | 3 | 2 | 5 | 3 | 28 |
| Mean ± SD | 7.2 ± 2.86 | 7.1 ± 2.53 | 5.8 ± 3.23 | 4.9 ± 4.24 | 3.8 ± 3.35 | 6.8 ± 1.52 | 3.8 ± 3.51 | 6.2 ± 1.44 | 5.6 ± 2.97 |
| Median (min, max) | 7.2 (4, 10) | 7.4 (4, 10) | 5.4 (1, 10) | 3.9 (1, 10) | 2.4 (1, 8) | 6.8 (6, 8) | 4.3 (0, 8) | 6.6 (5, 7) | 5.9 (0, 10) |
| ADerm-IS Q4 - 10 SUM – continuous | | | | | | | | | |
| n | 3 | 4 | 4 | 4 | 3 | 2 | 6 | 3 | 29 |
| Mean ± SD | 47.0 ± 32.08 | 35.5 ± 33.11 | 35.0 ± 9.38 | 30.0 ± 30.34 | 37.0 ± 23.30 | 34.5 ± 7.78 | 31.2 ± 24.89 | 42.3 ± 10.02 | 35.8 ± 22.04 |

| Period 1 Treatment | PBO/ | | UPA 7.5 mg QD/ | | UPA 15 mg QD/ | | UPA 30 mg QD/ | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | PBO | UPA 30 mg QD | PBO | UPA 7.5 mg QD | PBO | UPA 15 mg QD | PBO | UPA 30 mg QD | Overall Total |
| **Period 2 Treatment** | **(N = 10)** | **(N = 10)** | **(N = 15)** | **(N = 16)** | **(N = 19)** | **(N = 18)** | **(N = 19)** | **(N = 19)** | **(N = 126)** |
| Median (min, max) | 64.0 (10, 67) | 34.5 (5, 68) | 34.0 (25, 47) | 28.5 (2, 61) | 44.0 (11, 56) | 34.5 (29, 40) | 38.0 (1, 62) | 46.0 (31, 50) | 40.0 (1, 68) |
| MOSR Score-Sleep Disturbance Score - continuous | | | | | | | | | |
| n | 10 | 10 | 15 | 16 | 19 | 17 | 19 | 19 | 125 |
| Mean ± SD | 40.5 ± 9.05 | 41.0 ± 11.00 | 34.2 ± 6.35 | 40.5 ± 9.42 | 39.3 ± 9.72 | 37.4 ± 9.81 | 43.0 ± 11.60 | 40.8 ± 9.65 | 39.6 ± 9.78 |
| Median (min, max) | 39.7 (22, 52) | 44.7 (22, 55) | 34.7 (22, 45) | 39.7 (22, 55) | 39.7 (22, 60) | 37.2 (22, 55) | 44.7 (25, 62) | 39.7 (25, 57) | 39.7 (22, 62) |
| POEM - continuous | | | | | | | | | |
| n | 10 | 10 | 15 | 16 | 19 | 18 | 19 | 19 | 126 |
| Mean ± SD | 23.4 ± 3.92 | 24.4 ± 2.88 | 21.2 ± 6.00 | 19.1 ± 5.54 | 21.8 ± 5.08 | 21.4 ± 6.18 | 19.5 ± 6.76 | 21.7 ± 4.60 | 21.3 ± 5.51 |
| Median (min, max) | 23.0 (18, 28) | 24.5 (18, 28) | 23.0 (9, 28) | 20.5 (11, 28) | 22.0 (11, 28) | 20.5 (9, 28) | 21.0 (4, 28) | 21.0 (15, 28) | 22.0 (4, 28) |
| Total Sleep Time Per Night (TST min) - continuous | | | | | | | | | |
| n | 4 | 4 | 5 | 7 | 11 | 9 | 12 | 13 | 65 |
| Mean ± SD | 199.4 ± 28.87 | 286.3 ± 61.03 | 264.7 ± 82.18 | 196.0 ± 72.57 | 208.6 ± 70.97 | 230.8 ± 63.95 | 257.5 ± 85.84 | 232.4 ± 56.55 | 232.6 ± 70.61 |
| Median (min, max) | 197.4 (172, 231) | 273.1 (230, 369) | 229.0 (190, 378) | 171.2 (110, 281) | 220.6 (105, 343) | 249.1 (101, 300) | 253.9 (124, 401) | 253.0 (109, 290) | 236.3 (101, 401) |
| Sleep Efficiency (%) - continuous | | | | | | | | | |
| n | 4 | 4 | 5 | 7 | 11 | 9 | 12 | 13 | 65 |

| Period 1 Treatment | PBO/ | | UPA 7.5 mg QD/ | | UPA 15 mg QD/ | | UPA 30 mg QD/ | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Period 2 Treatment | PBO (N = 10) | UPA 30 mg QD (N = 10) | PBO (N = 15) | UPA 7.5 mg QD (N = 16) | PBO (N = 19) | UPA 15 mg QD (N = 18) | PBO (N = 19) | UPA 30 mg QD (N = 19) | Overall Total (N = 126) |
| Mean ± SD | 51.1 ± 6.88 | 53.5 ± 10.18 | 51.3 ± 10.95 | 48.2 ± 11.59 | 56.7 ± 8.45 | 57.0 ± 13.03 | 56.5 ± 14.10 | 52.4 ± 11.41 | 54.0 ± 11.27 |
| Median (min, max) | 51.7 (44, 57) | 54.7 (41, 64) | 49.5 (37, 62) | 43.7 (37, 70) | 58.0 (43, 70) | 64.1 (36, 70) | 58.4 (24, 76) | 56.1 (25, 67) | 56.5 (24, 76) |
| Wake After Sleep Onset (WASO) | | | | | | | | | |
| n | 4 | 4 | 5 | 7 | 11 | 9 | 12 | 13 | 65 |
| Mean ± SD | 199.3 ± 60.89 | 239.0 ± 60.56 | 232.9 ± 49.88 | 204.4 ± 54.61 | 149.6 ± 48.74 | 178.3 ± 78.46 | 191.1 ± 86.13 | 213.2 ± 69.66 | 194.8 ± 69.38 |
| Median (min, max) | 207.3 (130, 253) | 235.7 (170, 315) | 210.8 (192, 313) | 203.0 (121, 271) | 153.0 (59, 207) | 135.3 (113, 306) | 165.5 (108, 407) | 192.2 (131, 348) | 185.2 (59, 407) |
| Number of Scratching Events Per Hour - continuous | | | | | | | | | |
| n | 4 | 4 | 5 | 7 | 11 | 9 | 12 | 13 | 65 |
| Mean ± SD | 18.6 ± 5.19 | 20.1 ± 6.81 | 20.9 ± 8.10 | 22.6 ± 9.32 | 21.3 ± 8.42 | 20.4 ± 10.63 | 18.9 ± 9.73 | 19.3 ± 8.13 | 20.2 ± 8.43 |
| Median (min, max) | 17.6 (14, 25) | 18.2 (15, 30) | 21.6 (13, 32) | 23.9 (9, 34) | 21.0 (9, 35) | 16.3 (8, 38) | 16.0 (7, 40) | 17.3 (5, 39) | 18.2 (5, 40) |
| Mean Activity During Rest (sleep) - continuous | | | | | | | | | |
| n | 4 | 4 | 5 | 7 | 11 | 9 | 12 | 13 | 65 |
| Mean ± SD | 142.3 ± 49.17 | 133.6 ± 41.40 | 174.9 ± 94.59 | 159.4 ± 66.32 | 206.9 ± 127.87 | 151.9 ± 76.98 | 127.3 ± 52.90 | 138.1 ± 76.82 | 154.8 ± 82.38 |
| Median (min, max) | 128.9 (101, 210) | 122.5 (101, 188) | 192.5 (72, 283) | 169.9 (55, 258) | 170.1 (72, 463) | 124.9 (54, 298) | 135.9 (50, 216) | 113.0 (54, 338) | 131.4 (50, 463) |

AD = atopic dermatitis; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; BSA = body surface area; DLQI = Dermatology Life Quality Index; EASI = Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigators Global Assessment; MOS = Medical Outcomes Study; NRS = Numerical Rating Scale; PBO = placebo; PGIS = Patient Global Impression of Severity; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; QD = once daily; SCORAD = Scoring Atopic Dermatitis; SD = standard deviation; TST = total sleep time; UPA = upadacitinib; WASO = Wake After Sleep Onset

* Data should be interpreted with caution as a result of a data collection error.

相互参照：M16-048 試験 CSR Table 8

被験者の内訳

M16-048 試験の被験者の内訳を付録 表 2.7.3.6-14（第 1 ピリオド）及び付録 表 2.7.3.6-15（第 2 ピリオド）に示す。

第 1 ピリオド

167 名（UPA 7.5 mg 群 42 名，UPA 15 mg 群 42 名，UPA 30 mg 群 42 名，PBO 群 41 名）がランダム化され，166 名（UPA 7.5 mg 群 42 名，UPA 15 mg 群 42 名，UPA 30 mg 群 42 名，PBO 群 40 名）が治験薬の投与を受けた。治験薬の投与を中止した被験者は 40 名（UPA 7.5 mg 群 11 名，UPA 15 mg 群 5 名，UPA 30 mg 群 4 名，PBO 群 20 名）であり，主な中止理由は効果不十分であった。

第 2 ピリオド

130 名が第 1 ピリオドを完了し，126 名（UPA 7.5 mg 群 31 名，UPA 15 mg 群 37 名，UPA 30 mg 群 38 名，PBO 群 20 名）が第 2 ピリオドに移行した。治験薬の投与を中止した被験者は 41 名（UPA 7.5 mg / UPA 7.5 mg 群 5 名，UPA 7.5 mg / PBO 群 6 名，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群 6 名，UPA 15 mg / PBO 群 5 名，UPA 30 mg / UPA 30 m 群 5 名，UPA 30 mg / PBO 群 7 名，PBO / UPA 30 m 群 5 名，PBO / PBO 群 2 名）であり，主な中止理由は効果不十分であった。

### 2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

本項では，評価資料の第 IIb 相比較試験（M16-048 試験）及び第 III 相比較試験（M16-045 試験，M16-047 試験，M17-377 試験）の試験対象集団及び有効性の成績を評価する。

#### 2.7.3.3.2.1 試験対象集団

##### 2.7.3.3.2.1.1 人口統計学的特性

第 IIb 相比較試験及び各第 III 相比較試験の人口統計学的特性を表 2.7.3-36 に示す。

評価資料の第 IIb 相比較試験及び第 III 相比較試験に組み入れられた被験者では，男性の割合が高かった（範囲：53.8%～77.6%）。各試験の年齢の範囲（平均値 ± SD）は，34.0 ± 15.67～39.9 ± 15.77 歳であった。

表 2.7.3-36. 人口統計学的特性（ITT_M 集団［M16-045 試験，M16-047 試験］，ITT 集団［M17-377］，第 1 ピリオドの ITT 集団［M16-048 試験］）：第 IIb 相比較試験及び第 III 相比較試験

| | M16-045 (N = 847) | M16-047 (N = 901) | M17-377 (N = 272) | M16-048 (N = 167) |
|---|---|---|---|---|
| Male, n (%) | 456 (53.8) | 547 (60.7) | 211 (77.6) | 104 (62.3) |
| Age (years), mean (SD) | 34.0 (15.67) | 34.1 (15.02) | 35.6 (12.84) | 39.9 (15.77) |
| White, n (%) | 555 (65.5) | 647 (71.8) | 0 | 96 (57.5) |
| Weight (kg), mean (SD) | 74.28 (19.218) | 75.51 (19.594) | 66.30 (13.785) | 79.24 (19.491) |
| BMI ($kg/m^2$) < 25, n (%) | 419 (50.1) | 460 (51.2) | 178 (65.4) | 76 (45.5) |
| Geographic region, n (%) | | | | |
| US/PR/Canada | 385 (45.5) | 322 (35.7) | — | 116 (69.5) |
| EU/AUS | — | — | — | 41 (24.6) |
| Japan | 45 (5.3) | 51 (5.7) | 272 (100.0) | 10 (6.0) |
| China | 45 (5.3) | 51 (5.7) | — | — |
| Other | 372 (43.9) | 477 (52.9) | — | — |

AUS = Australia; EU = European Union; PBO = placebo; PR = Puerto Rico; SD = standard deviation; UPA = upadacitinib; US = United States

相互参照：M16-045 試験 CSR W16 Table 14.1 4.1，M16-047 試験 CSR W16 Table 14.1 4.1，M17-377 試験 CSR W24 Table 5，M16-048 試験 CSR Table 5

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

各試験の人口統計学的特性を 2.7.3.3.1 項に示す。

いずれの試験でも，人口統計学的特性は各投与群で均衡しており，投与 16 週時（M16-045 及び M16-047 試験）又は 24 週時（M17-377 試験）カットオフデータと同様の傾向が認められた。

### 2.7.3.3.2.1.2 ベースラインのその他の基準値の特性

第 IIb 相比較試験及び各第 III 相比較試験のベースラインのその他の基準値の特性を表 2.7.3-37 に示す。

ベースラインのその他の基準値の特性は，試験間で類似していた。各試験のアトピー性皮膚炎の罹病期間の範囲（平均値 ± SD，以下同様）は 20.738 ± 15.1406～26.02 ± 16.76 年，EASI の範囲は 29.46 ± 12.190～34.91 ± 13.834 であった。いずれの試験でも，疾患活動性は中等症から重症のアトピー性皮膚炎を反映していた。



177

表 2.7.3-37. ベースラインのその他の基準値の特性（ITT_M 集団［M16-045 試験，M16-047 試験］，ITT 集団［M17-377］，第 1 ピリオドの ITT 集団［M16-048 試験］）：第 IIb 相比較試験及び第 III 相比較試験

| Variable | M16-045 (N = 847) | M16-047 (N = 901) | M17-377 (N = 272) | M16-048 (N = 167) |
|---|---|---|---|---|
| Duration of AD diagnosis (years), mean (SD) | 20.738 (15.1406) | 23.436 (15.0899) | 22.769 (14.3293) | 26.02 (16.76) |
| EASI, mean (SD) | 29.46 (12.190) | 29.72 (12.207) | 34.91 (13.834) | 30.89 (13.61) |
| Worst pruritus NRS, mean (SD) | 7.260 (1.6068) | 7.185 (1.6815) | 6.799 (1.3992) | — |
| Pruritus NRS, mean (SD) | — | — | — | 6.46 (1.88) |
| SCORAD score, mean (SD) | 67.207 (12.6981) | 67.220 (12.3847) | — | 64.16 (12.70) |
| DLQI, mean (SD) | 16.5 (6.94) | 16.6 (7.07) | — | 13.0 (6.89) * |
| vIGA-AD, mean (SD) | — | — | 3.5 (0.50) | — |
| vIGA-AD- Moderate [3], n (%) | 464 (54.8) | 424 (47.1) | 142 (52.2) | — |
| vIGA-AD- Severe [4], n (%) | 383 (45.2) | 477 (52.9) | 130 (47.8) | — |
| IGA- Moderate, n (%) | — | — | — | 97 (58.1) |
| IGA- Severe, n (%) | — | — | — | 70 (41.9) |
| BSA in Percentage, mean (SD) | 47.07 (21.940) | 47.93 (22.618) | 63.47 (21.859) | 46.3 (22.45) |
| POEM, mean (SD) | 21.4 (5.08) | 21.2 (5.13) | — | 21.0 (5.45) |

AD = atopic dermatitis; BSA = body surface area; DLQI = Dermatology Life Quality Index; EASI = Eczema Area and Severity Index; IGA = Investigators Global Assessment; NRS = Numerical Rating Scale; PBO = placebo; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; QD = once daily; SCORAD = Scoring Atopic Dermatitis; SD = standard deviation; vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis

* Data should be interpreted with caution as a result of a data collection error.

相互参照：M16-045 試験 CSR W16 Table 6，M16-047 試験 CSR W16 Table 14.1 5.1，M17-377 試験 CSR W24 Table 14.1 5.1，M16-048 試験 CSR Table 7

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

各試験のベースラインのその他の基準値の特性を 2.7.3.3.1 項に示す。

いずれの試験でも，ベースラインのその他の基準値の特性は各投与群で均衡しており，投与 16 週時（M16-045 及び M16-047 試験）又は 24 週時（M17-377 試験）カットオフデータと同様の傾向が認められた。

### 2.7.3.3.2.1.3 被験者の内訳

第 IIb 相比較試験及び各第 III 相比較試験の被験者の内訳を付録 表 2.7.3.6-22 に示す。M16-045 試験及び M17-377 試験では，すべての被験者が割り付けられた治験薬の投与を受けた。M16-047 試験及び M16-048 試験では，PBO 群の 1 名を除くすべての被験者が割り付けられた治験薬の投与を受けた。PBO 群の 1 名はランダム化されたが，治験薬の投与を受けなかった。

主要評価来院時（投与 16 週時）に治験薬の投与を完了した被験者の割合は，M16-045 試験及び M16-047 試験では，PBO 群で 84.7%及び 92.1%，UPA 15 mg 群で 96.8%及び 95.7%，UPA 30 mg 群で 94.0%及び 96.0%であり，PBO 群と比較して UPA 群で高かった。M17-377 試験では，二重盲検投与期を完了した被験者の割合は，いずれの投与群でも高かった（範囲：96.7%～97.8%）。M16-048 試験では，主要評価来院時に治験薬の投与を完了した被験者の割合は，PBO 群で 48.8%，UPA 7.5 mg 群で 73.8%，UPA 15 mg 群で 88.1%，UPA 30 mg 群で 90.5%であり，PBO 群と比較して UPA 群で高かった。

第 III 相比較試験（M16-045 試験，M16-047 試験，M17-377 試験）では，治験薬の投与中止の主な理由は同意撤回及び有害事象であった。効果不十分により治験薬の投与を中止した被験者の割合は，いずれの投与群でも低かった（範囲：0%～3.9%）。M16-048 試験では，治験薬の投与中止の主な理由は効果不十分であった。効果不十分により治験薬の投与を中止した被験者の割合は，PBO 群で 31.7%，UPA 7.5 mg 群で 14.3%，UPA 15 mg 群で 4.8%，UPA 30 mg 群で 2.4%であり，用量依存的に低下した（M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table 14.1 3.1.1，M16-047 試験総括報告書［16 週時］Table 14.1 3.1.1，M17-377 試験総括報告書［52 週時］Table 14.1 3.1，M16-048 試験総括報告書 Table 3）。

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

投与 52 週時データカットオフ時点で，治験薬の投与を継続している被験者の割合は，M16-045 試験及び M16-047 試験では，PBO / UPA 15 mg 群で 83.5%及び 81.3%，PBO / UPA 30 mg 群で 88.6%及び 93.5%，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群で 81.1%及び 79.3%，UPA 30 mg / UPA 30 mg 群で 81.1%及び 85.9%であった。

治験薬の投与中止の主な理由は，M16-045 試験及び M16-047 試験では効果不十分，有害事象及び同意撤回であり，M17-377 試験では同意撤回であった。効果不十分により治験薬の投与を中止した被験者の割合は，M16-045 試験及び M16-047 試験では，PBO / UPA 15 mg 群で 5.0%及び 6.3%，PBO / UPA 30 mg 群で 2.4%及び 1.4%，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群で 6.0%及び 8.0%，UPA 30 mg / UPA 30 mg 群で 3.2%及び 3.0%であった。M17-377 試験では，いずれの投与群でも低かった（範囲：0%～2.2%）（M16-045 試験総括報告書［52 週時］Table 14.1 2.1，M16-047 試験総括報告書［52 週時］Table 14.1 2.1，M17-377 試験総括報告書［52 週時］Table 14.1 3.2）。

### 2.7.3.3.2.2 有効性の結果

#### 2.7.3.3.2.2.1 EASI

第 IIb 相比較試験及び各第 III 相比較試験の主要評価時点の EASI 75，EASI 50，EASI 90，及び EASI 100 を達成した被験者を表 2.7.3-38（EASI 75），表 2.7.3-39（EASI 50），表 2.7.3-40（EASI 90），表 2.7.3-41（EASI 100）に，主要評価時点の EASI のベースラインからの変化率（%）を表 2.7.3-42 に示す。なお，M17-377 試験の投与 24 週時カットオフ後に，プラセボ群の 1 名で投与 16 週時にレスキュー治療が追加されたため（M17-377 試験総括報告書［52 週時］

Table 14.1 3.1），投与 52 週時カットオフデータでは，投与 16 週時以降の EASI 50，75 及び 90 を達成した被験者の割合，盲検継続投与期以降の EASI 100 を達成した被験者の割合，並びに投与 2 週時以降の EASI スコアのベースラインからの変化率（%）及び変化量が更新された（M17-377 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2 1.1，Table 14.2 2.1，Table 14.2 3.1，Table 14.2 4.1，Table 14.2 5.1，Table 14.2 6.1，Figure 14.2 1.1.1，Figure 14.2 1.2，Figure 14.2 1.3，Figure 14.2 1.5）。

M16-045 試験では，投与 16 週時に EASI 75，EASI 90 及び EASI 100 を達成した被験者の割合は，多重性の調整の下，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（いずれも UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった（M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2 2.1.1，Table 14.2 2.3.1，Table 14.2 2.4.1，図 2.7.3-5，図 2.7.3-6，図 2.7.3-7）。

投与 2 週時に EASI 75 を達成した被験者の割合は，多重性の調整の下，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群及び 30 mg 群は速やかな効果発現を示した（M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2 2.1.1，図 2.7.3-5）。

投与 16 週時に EASI 50 を達成した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$，M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2 2.2.1）。

投与 16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率（%）は，多重性の調整の下，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$，M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2 2.6.1，付録 図 2.7.3.6-1）。

二重盲検投与期に EASI スコアの臨床的に意義のある悪化を特徴とする再燃（ベースライン時の EASI スコアが 65.4 以下であった被験者における EASI スコアのベースラインからの 6.6 以上の増加）が認められた被験者の割合は，多重性の調整の下，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に低かった（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$）。なお，UPA 30 mg 群では再燃が認められた被験者はいなかった（M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2 2.5.1）。

M16-047 試験では，投与 16 週時に EASI 75 及び EASI 90 を達成した被験者の割合は，多重性の調整の下，いずれも PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（いずれも UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった（M16-047 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2 2.1.1，Table 14.2 2.3.1，図 2.7.3-8，図 2.7.3-9）。

EASI 75 を達成した被験者の割合は，投与 2 週時及び 4 週時のいずれも，多重性の調整の下，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（いずれも UPA 15 mg

群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群及び 30 mg 群は速やかな効果発現を示した（M16-047 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　2.1.1，図 2.7.3-8）。

投与 4 週時に EASI 90 を達成した被験者の割合は，多重性の調整の下，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群及び 30 mg 群は速やかな効果発現を示した（M16-047 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　2.3.1，図 2.7.3-9）。

投与 16 週時に EASI 100 を達成した被験者の割合は，多重性の調整の下，PBO 群と比較して UPA 30 mg 群で統計学的に有意に高かった。多重性を調整していないが，UPA 15 mg 群でも PBO 群と比較して統計学的に有意に高かった（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$，M16-047 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　2.4.1，図 2.7.3-10）。

投与 16 週時に EASI 50 を達成した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$，M16-047 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　2.2.1）。

投与 16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率（%）は，多重性の調整の下，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$，M16-047 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　2.6.1，付録 図 2.7.3.6-2）。

EASI 75 を達成した被験者が，投与 16 週時までに初めてすべての副腎皮質ステロイド外用薬の投与を中断するまでの期間は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に短く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$［log-rank 検定］），その中央値は UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に短かった（付録 図 2.7.3.6-3）。

EASI 75 を達成した被験者が，投与 16 週時までに副腎皮質ステロイド外用薬の投与を中断した日数は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で長かった。また，ITT_M 集団での副腎皮質ステロイド外用薬の投与を中断した日数は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に長く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に長かった（M16-047 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　16.1.1）。

EASI 75 を達成した被験者が，投与 16 週時までに Medium 以上の強度の副腎皮質ステロイド外用薬の投与を中断した日数は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で長かった。また，ITT_M 集団での副腎皮質ステロイド外用薬の投与を中断した日数は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に長く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に長かった（M16-047 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　16.1.2）。

二重盲検投与期に EASI スコアの臨床的に意義のある悪化を特徴とする再燃（ベースライン時の EASI スコアが 65.4 以下であった被験者における EASI スコアのベースラインからの 6.6 以上の増加）が認められた被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学

的に有意に低かった（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$，M16-047 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　2.5.1）。

M17-377 試験では，投与 16 週時に EASI 75，EASI 50 及び EASI 90 を達成した被験者の割合は，いずれも PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（いずれも UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった。この改善効果は投与 24 週時まで持続した。（M17-377 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　1.1，Table 14.2　2.1，Table 14.2　3.1，付録 図 2.7.3.6-4，図 2.7.3.6-5，図 2.7.3.6-6）。

投与 16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率（%）及び変化量は，いずれも PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（いずれも UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$，M17-377 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　5.1，Table 14.2　6.1）。

M16-048 試験では，投与 16 週時に EASI 75，EASI 50 及び EASI 90 を達成した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（EASI 75 では UPA 7.5 mg 群：$P = 0.022$，UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$，EASI 50 では UPA 7.5 mg 群：$P = 0.003$，UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$，EASI 90 では UPA 7.5 mg 群：$P = 0.049$，UPA 15 mg 群：$P = 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），用量依存性が認められた（M16-048 試験総括報告書 Table 14.2　1.2.1，Table 14.2　1.5，Table 14.2　1.6）。

投与 16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率（%）は，PBO 群と比較して UPA 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 7.5 mg 群：$P = 0.032$，UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），用量依存性が認められた（M16-048 試験総括報告書 Table 14.2　1.1.1，表 2.7.3-18）。

UPA 30 mg 群は，その他の投与群と比較して迅速に EASI 75 及び EASI 90 を達成した（付録 図 2.7.3.6-7，図 2.7.3.6-8，図 2.7.3.6-9）。

表 2.7.3-38. 主要評価時点の EASI 75 を達成した被験者の割合（ITT_M 集団［M16-045 試験，M16-047 試験］，ITT 集団［M17-377］，第 1 ピリオドの ITT 集団［M16-048 試験］）：第 IIb 相比較試験及び第 III 相比較試験

| Time Point<br>Treatment | N | Responder<br>% (95% CI) | Response Rate Difference (Upadacitinib – Placebo)<br>Adjusted Difference (95% CI)[a] | <br>P-value[b] |
|---|---|---|---|---|
| | | Study M16-045 | | |
| Week 16 | | | | |
| Placebo | 281 | 16.3 (12.0, 20.7)[c] | | |
| Upadacitinib 15 mg QD | 281 | 69.6 (64.2, 75.0)[c] | 53.3 (46.4, 60.2)[d] | < 0.001[d, ***] |
| Upadacitinib 30 mg QD | 285 | 79.7 (75.0, 84.4)[c] | 63.4 (57.1, 69.8)[d] | < 0.001[d, ***] |
| | | Study M16-047 | | |
| Week 16 | | | | |
| Placebo | 304 | 26.4 (21.5, 31.4)[c] | | |
| Upadacitinib 15 mg QD | 300 | 64.6 (59.1, 70.0)[c] | 38.1 (30.8, 45.4)[d] | < 0.001[d, ***] |
| Upadacitinib 30 mg QD | 297 | 77.1 (72.3, 81.9)[c] | 50.6 (43.8, 57.4)[d] | < 0.001[d, ***] |
| | | Study M17-377 | | |
| Week 16 | | | | |
| Placebo | 90 | 17.8 (9.9, 25.7) | | |
| Upadacitinib 15 mg QD | 91 | 64.8 (55.0, 74.6) | 46.8 (34.4, 59.2) | < 0.001*** |
| Upadacitinib 30 mg QD | 91 | 74.7 (65.8, 83.7) | 56.4 (44.8, 68.1) | < 0.001*** |
| | | Study M16-048 | | |
| Week 16 | | | | |
| Placebo | 41 | 9.8 | | |
| Upadacitinib 7.5 mg QD | 42 | 28.6 | 18.7 (2.7, 34.7) | 0.022* |
| Upadacitinib 15 mg QD | 42 | 52.4 | 42.5 (25.5, 59.6) | < 0.001*** |
| Upadacitinib 30 mg QD | 42 | 69.0 | 58.7 (42.5, 74.8) | < 0.001*** |

CI = confidence interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; QD = once daily

a. Across the strata, 95% CI for adjusted difference was calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted for strata for the comparison of two treatment groups.

b. Across the strata, P-value was calculated from the Cochran-mantel-haenszel test adjusted for strata for the comparison of two treatment groups.

c. 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.

d. The calculations at each visit are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation only if there are no missing data due to COVID-19.

For comparisons: ***, **, * Statistically significant at the 0.001, 0.01, 0.05 level, respectively.

For comparisons: ***, **, * statistically significant at the 0.001, 0.01, 0.05 level, respectively.

相互参照：M16-045 試験 CSR W16 Table 14.2　2.1.1，M16-047 試験 CSR W16 Table 14.2　2.1.1，M17-377 試験 CSR W52 Table 14.2　1.1，M16-048 試験 CSR Table 14.2　1.2.1

表 2.7.3-39.　主要評価時点の EASI 50 を達成した被験者の割合（ITT_M 集団［M16-045 試験，M16-047 試験］，ITT 集団［M17-377］，第 1 ピリオドの ITT 集団［M16-048 試験］）：第 IIb 相比較試験及び第 III 相比較試験

| Time Point<br>Treatment | N | Responder<br>% (95% CI) | Response Rate Difference (Upadacitinib – Placebo)<br>Adjusted Difference (95% CI)[a] | <br>P-value[b] |
|---|---|---|---|---|
| Study M16-045 | | | | |
| Week 16 | | | | |
| Placebo | 281 | 29.6 (24.3, 35.0)[c] | | |
| Upadacitinib 15 mg QD | 281 | 77.2 (72.3, 82.1)[c] | 47.6 (40.4, 54.8)[d] | < 0.001[d, ***] |
| Upadacitinib 30 mg QD | 285 | 85.6 (81.5, 89.7)[c] | 56.0 (49.3, 62.7)[d] | < 0.001[d, ***] |
| Study M16-047 | | | | |
| Week 16 | | | | |
| Placebo | 304 | 40.9 (35.3, 46.4)[c] | | |
| Upadacitinib 15 mg QD | 300 | 81.4 (76.9, 85.8)[c] | 40.4 (33.4, 47.4)[d] | < 0.001[d, ***] |
| Upadacitinib 30 mg QD | 297 | 88.1 (84.4, 91.8)[c] | 47.2 (40.6, 53.8)[d] | < 0.001[d, ***] |
| Study M17-377 | | | | |
| Week 16 | | | | |
| Placebo | 90 | 27.8 (18.5, 37.0) | | |
| Upadacitinib 15 mg QD | 91 | 84.6 (77.2, 92.0) | 56.5 (45.2, 67.9) | < 0.001*** |
| Upadacitinib 30 mg QD | 91 | 86.8 (79.9, 93.8) | 58.5 (47.5, 69.6) | < 0.001*** |
| Study M16-048 | | | | |
| Week 16 | | | | |
| Placebo | 41 | 22.0 | | |
| Upadacitinib 7.5 mg QD | 42 | 50.0 | 28.2 (9.8, 46.6) | 0.003** |
| Upadacitinib 15 mg QD | 42 | 71.4 | 48.6 (31.3, 65.9) | < 0.001*** |
| Upadacitinib 30 mg QD | 42 | 83.3 | 60.6 (45.3, 75.9) | < 0.001*** |

CI = confidence interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; QD = once daily

a. Across the strata, 95% CI for adjusted difference was calculated according to the Cochran-mantel-haenszel test adjusted for strata for the comparison of two treatment groups.

b. Across the strata, P-value was calculated from the Cochran-mantel-haenszel test adjusted for strata for the comparison of two treatment groups.

c. 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.

d. The calculations at each visit are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation only if there are no missing data due to COVID-19.

For comparisons: ***, **, * statistically significant at the 0.001, 0.01, 0.05 level, respectively.

相互参照：M16-045 試験 CSR W16 Table 14.2　2.2.1，M16-047 試験 CSR W16 Table 14.2　2.2.1，M17-377 試験 CSR W52 Table 14.2　3.1，M16-048 試験 CSR Table 14.2　1.5

表 2.7.3-40.　主要評価時点の EASI 90 を達成した被験者の割合（ITT_M 集団［M16-045 試験，M16-047 試験］，ITT 集団［M17-377］，第 1 ピリオドの ITT 集団［M16-048 試験］）：第 IIb 相比較試験及び第 III 相比較試験

| Time Point<br>Treatment | N | Responder<br>% (95% CI) | Response Rate Difference (Upadacitinib – Placebo)<br>Adjusted Difference (95% CI)[a] | <br>P-value[b] |
|---|---|---|---|---|
| | | Study M16-045 | | |
| Week 16 | | | | |
| Placebo | 281 | 8.1 (4.9, 11.3)[c] | | |
| Upadacitinib 15 mg QD | 281 | 53.1 (47.2, 58.9)[c] | 45.1 (38.6, 51.7)[d] | < 0.001[d], *** |
| Upadacitinib 30 mg QD | 285 | 65.8 (60.2, 71.3)[c] | 57.8 (51.5, 64.1)[d] | < 0.001[d], *** |
| | | Study M16-047 | | |
| Week 16 | | | | |
| Placebo | 304 | 13.2 (9.4, 17.0) [c] | | |
| Upadacitinib 15 mg QD | 300 | 42.8 (37.2, 48.4)[c] | 29.5 (22.8, 36.3)[d] | < 0.001[d], *** |
| Upadacitinib 30 mg QD | 297 | 63.1 (57.6, 68.6)[c] | 49.9 (43.3, 56.4)[d] | < 0.001[d], *** |
| | | Study M17-377 | | |
| Week 16 | | | | |
| Placebo | 90 | 5.6 (0.8, 10.3) | | |
| Upadacitinib 15 mg QD | 91 | 41.8 (31.6, 51.9) | 36.0 (24.9, 47.1) | < 0.001*** |
| Upadacitinib 30 mg QD | 91 | 48.4 (38.1, 58.6) | 42.5 (31.4, 53.6) | < 0.001*** |
| | | Study M16-048 | | |
| Week 16 | | | | |
| Placebo | 41 | 2.4 | | |
| Upadacitinib 7.5 mg QD | 42 | 14.3 | 11.8 (0.1, 23.6) | 0.049* |
| Upadacitinib 15 mg QD | 42 | 26.2 | 23.8 (9.6, 38.1) | 0.001** |
| Upadacitinib 30 mg QD | 42 | 50.0 | 46.9 (31.3, 62.4) | < 0.001*** |

CI = confidence interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; QD = once daily

a. Across the strata, 95% CI for adjusted difference was calculated according to the Cochran-mantel-haenszel test adjusted for strata for the comparison of two treatment groups.
b. Across the strata, P-value was calculated from the Cochran-mantel-haenszel test adjusted for strata for the comparison of two treatment groups.
c. 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.
d. The calculations at each visit are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation only if there are no missing data due to COVID-19.

For comparisons: ***, **, * statistically significant at the 0.001, 0.01, 0.05 level, respectively.

相互参照：M16-045 試験 CSR W16 Table 14.2　2.3.1，M16-047 試験 CSR W16 Table 14.2　2.3.1，M17-377 試験 CSR W52 Table 14.2　2.1，M16-048 試験 CSR Table 14.2　1.6

表 2.7.3-41.　主要評価時点の EASI 100 を達成した被験者の割合（ITT_M 集団［M16-045 試験，M16-047 試験］，ITT 集団［M17-377］，第 1 ピリオドの ITT 集団［M16-048 試験］）：第 IIb 相比較試験及び第 III 相比較試験

| Time Point<br>Treatment | N | Responder<br>% (95% CI) | Response Rate Difference (Upadacitinib – Placebo )<br>Adjusted Difference (95% CI)[a] | <br>P-value[b] |
|---|---|---|---|---|
| Study M16-045 | | | | |
| Week 16 | | | | |
| Placebo | 281 | 1.8 (0.2, 3.3)[c] | | |
| Upadacitinib 15 mg QD | 281 | 16.7 (12.4, 21.1)[c] | 15.0 (10.4, 19.6)[d] | < 0.001[d, ***] |
| Upadacitinib 30 mg QD | 285 | 27.0 (21.9, 32.2)[c] | 25.3 (20.0, 30.6)[d] | < 0.001[d, ***] |
| Study M16-047 | | | | |
| Week 16 | | | | |
| Placebo | 304 | 1.3 (0.0, 2.6)[c] | | |
| Upadacitinib 15 mg QD | 300 | 12.0 (8.3, 15.7)[c] | 10.6 (6.8, 14.5)[d] | < 0.001[d, ***] |
| Upadacitinib 30 mg QD | 297 | 22.6 (17.8, 27.3)[c] | 21.2 (16.3, 26.1)[d] | < 0.001[d, ***] |
| Study M17-377 | | | | |
| Week 16 | | | | |
| Placebo | 90 | 1.1 (0.0, 3.3) | | |
| Upadacitinib 15 mg QD | 91 | 0 (0.0, 0.0) | –1.1 (–3.9, 1.7) | 0.446 |
| Upadacitinib 30 mg QD | 91 | 4.4 (0.2, 8.6) | 3.2 (–1.7, 8.0) | 0.200 |
| Study M16-048 | | | | |
| Week 16 | | | | |
| Placebo | 41 | 0 | | |
| Upadacitinib 7.5 mg QD | 42 | 2.4 | 2.4 (–3.4, 8.1) | 0.426 |

| Time Point<br>Treatment | N | Responder<br>% (95% CI) | Response Rate Difference (Upadacitinib – Placebo )<br>Adjusted Difference<br>(95% CI)[a] | <br>P-value[b] |
|---|---|---|---|---|
| Upadacitinib 15 mg QD | 42 | 9.5 | 9.4 (0.1, 18.8) | 0.048* |
| Upadacitinib 30 mg QD | 42 | 23.8 | 23.7 (10.6, 36.8) | < 0.001*** |

CI = confidence interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; QD = once daily

a. Across the strata, 95% CI for adjusted difference was calculated according to the Cochran-mantel-haenszel test adjusted for strata for the comparison of two treatment groups.

b. Across the strata, P-value was calculated from the Cochran-mantel-haenszel test adjusted for strata for the comparison of two treatment groups.

c. 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.

d. The calculations at each visit are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation only if there are no missing data due to COVID-19.

For comparisons: ***, **, * statistically significant at the 0.001, 0.01, 0.05 level, respectively.

相互参照：M16-045 試験 CSR W16 Table 14.2　2.4.1，M16-047 試験 CSR W16 Table 14.2　2.4.1，M17-377 試験 CSR W52 Table 14.2　4.1，M16-048 試験 CSR Table 14.2　1.7

表 2.7.3-42.　主要評価時点の EASI のベースラインからの変化率（%）（ITT_M 集団［M16-045 試験，M16-047 試験］，ITT 集団［M17-377］，第 1 ピリオドの ITT 集団［M16-048 試験］）：第 IIb 相比較試験及び第 III 相比較試験

| Time Point<br>Treatment | N | Baseline<br>Mean | Visit<br>Mean | Between Group Difference (Upadacitinib – Placebo)<br>LS Mean<br>(95% CI) | <br>P-value |
|---|---|---|---|---|---|
| Study M16-045 | | | | | |
| Week 16 | | | | | |
| Placebo | 281 | 26.47 | 11.33 | | |
| Upadacitinib 15 mg QD | 281 | 30.39 | 4.87 | –39.53 (–44.91, –34.15) | < 0.001*** |
| Upadacitinib 30 mg QD | 285 | 29.29 | 3.38 | –47.03 (–52.37, –41.70) | < 0.001*** |
| Study M16-047 | | | | | |
| Week 16 | | | | | |
| Placebo | 206 | 29.30 | 14.49 | | |
| Upadacitinib 15 mg QD | 275 | 28.95 | 5.89 | –32.13 (–37.35, –26.91) | < 0.001*** |
| Upadacitinib 30 mg QD | 276 | 29.74 | 3.82 | –41.45 (–46.68, –36.22) | < 0.001*** |

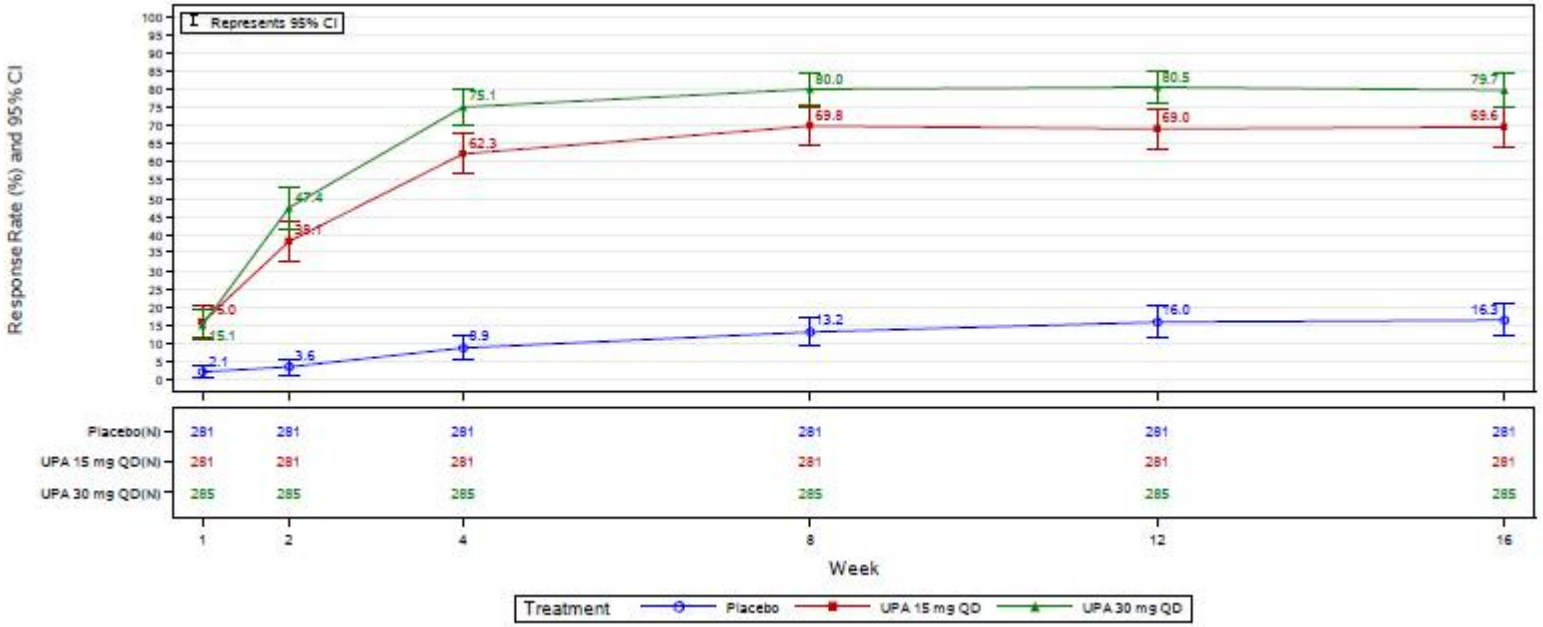
| Time Point<br>Treatment | N | Baseline Mean | Visit Mean | Between Group Difference (Upadacitinib – Placebo)<br>LS Mean (95% CI) | <br>P-value |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | Study M17-377 | | |
| Week 16 | | | | | |
| Placebo | 58 | 33.82 | 20.47 | | |
| Upadacitinib 15 mg QD | 86 | 34.40 | 7.54 | –39.14 (–48.01, –30.26) | < 0.001*** |
| Upadacitinib 30 mg QD | 86 | 36.41 | 5.70 | –46.03 (–54.93, –37.13) | < 0.001*** |
| | | | Study M16-048 | | |
| Week 16 | | | | | |
| Placebo | 39 | 32.1 | 23.9 | | |
| Upadacitinib 7.5 mg QD | 42 | 31.4 | 18.8 | –16.4 (–31.4, –1.4) | 0.032* |
| Upadacitinib 15 mg QD | 42 | 31.4 | 11.7 | –38.7 (–53.7, –23.6) | < 0.001*** |
| Upadacitinib 30 mg QD | 42 | 28.2 | 5.8 | –51.4 (–66.5, –36.3) | < 0.001 *** |

CI = confidence interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; QD = once daily

For comparisons: ***, **, * statistically significant at the 0.001, 0.01, 0.05 level, respectively.

相互参照：M16-045 試験 CSR W16 Table 14.2　2.6.1，M16-047 試験 CSR W16 Table 14.2　2.6.1，M17-377 試験 CSR W52 Table 14.2　5.1，M16-048 試験 CSR Table 14.2　1.1.1

図 2.7.3-5. 二重盲検投与期の来院時別の EASI 75 を達成した被験者の割合（NRI-C，ITT_M 集団）：M16-045 試験

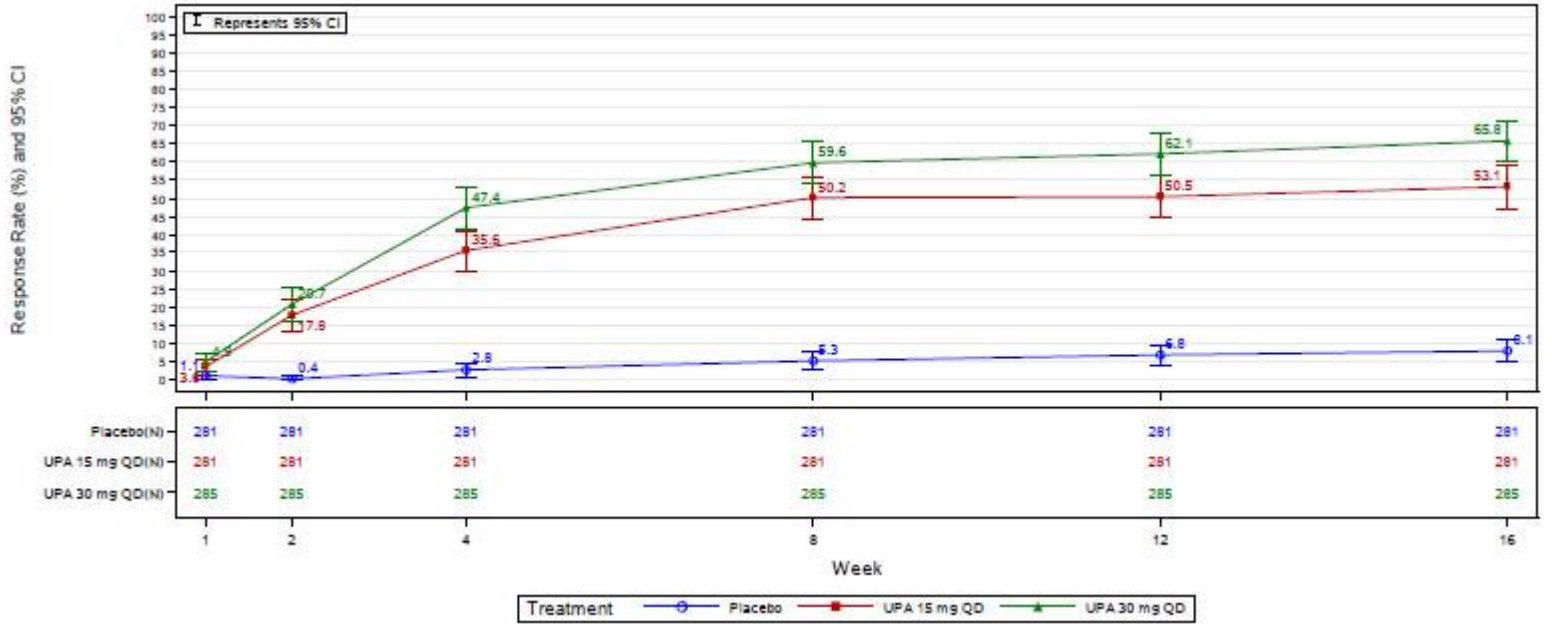



CI = confidence interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; QD = once daily; UPA = upadacitinib

Note：NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19. 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.

相互参照：M16-045 試験 CSR W16 Figure 14.2　20.1.1

図 2.7.3-6. 二重盲検投与期の来院時別の EASI 90 を達成した被験者の割合（NRI-C，ITT_M 集団）：M16-045 試験

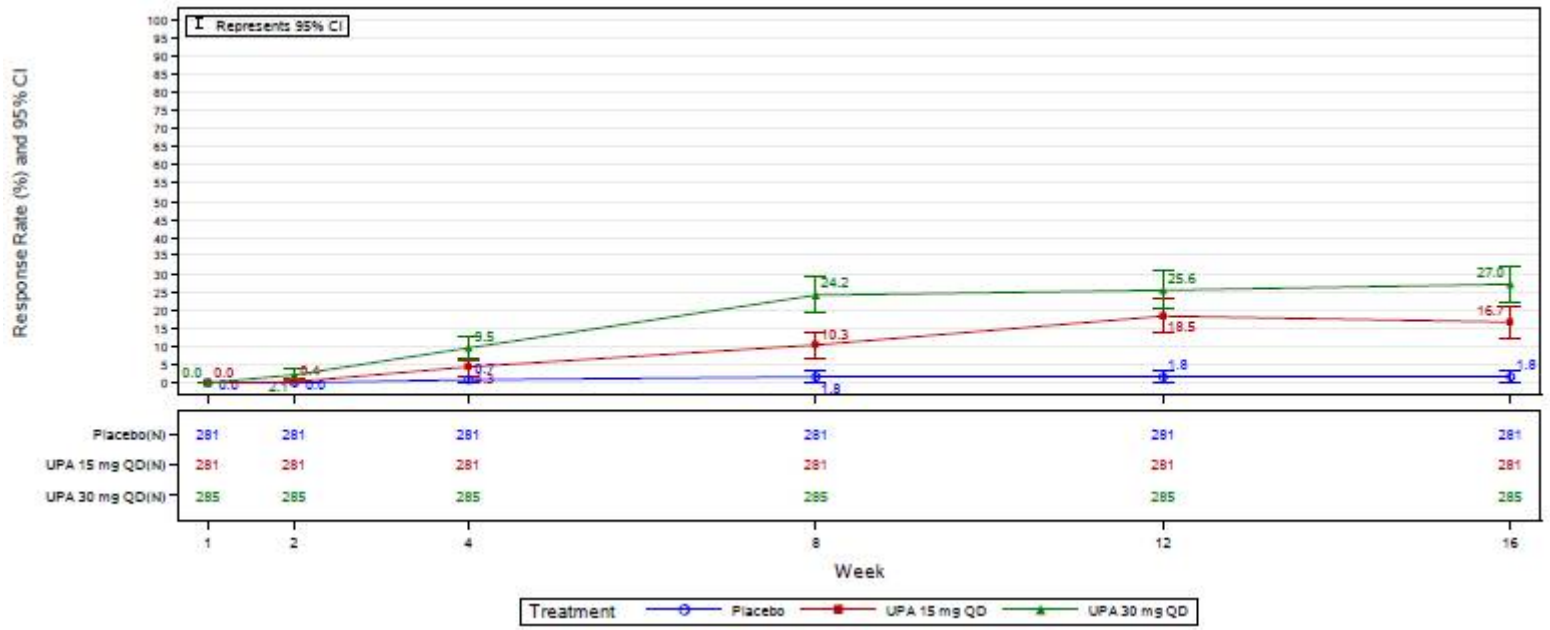



CI = confidence interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; QD = once daily; UPA = upadacitinib

Note：NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19. 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.

相互参照：M16-045 試験 CSR W16 Figure 14.2 20.2.1

図 2.7.3-7. 二重盲検投与期の来院時別の EASI 100 を達成した被験者の割合（NRI-C，ITT_M 集団）：M16-045 試験




CI = confidence interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; QD = once daily; UPA = upadacitinib

Note：NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19. 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.

相互参照：M16-045 試験 CSR W16 Figure 14.2　20.3.1

図 2.7.3-8. 二重盲検投与期の来院時別の EASI 75 を達成した被験者の割合（NRI-C，ITT_M 集団）：M16-047 試験




CI = confidence interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; QD = once daily; UPA = upadacitinib

Note：NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19. 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.

相互参照：M16-047 試験 CSR W16 Figure 14.2　20.1.1

図 2.7.3-9. 二重盲検投与期の来院時別の EASI 90 を達成した被験者の割合（NRI-C，ITT_M 集団）：M16-047 試験




CI = confidence interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; QD = once daily; UPA = upadacitinib

Note：NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19. 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.

相互参照：M16-047 試験 CSR W16 Figure 14.2　20.2.1

図 2.7.3-10.　　二重盲検投与期の来院時別の EASI 100 を達成した被験者の割合（NRI-C，ITT_M 集団）：M16-047 試験




CI = confidence interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; QD = once daily; UPA = upadacitinib

Note：NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19. 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.

相互参照：M16-047 試験 CSR W16 Figure 14.2　20.3.1

#### 2.7.3.3.2.2.2 IGA

主要評価時点（投与 16 週時）の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合（M16-045 試験，M16-047 試験，M17-377 試験），並びに投与 16 週時に IGA スコアが 0 又は 1 に達した被験者の割合（M16-048 試験）を表 2.7.3-43 に示す。なお，M17-377 試験の投与 24 週時カットオフ後に，プラセボ群の 1 名で投与 16 週時にレスキュー治療が追加されたため（M17-377 試験総括報告書［52 週時］Table 14.1 3.1），投与 52 週時カットオフデータでは，盲検継続投与期以降の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合，及び vIGA-AD スコアが 0 を達成した被験者の割合が更新された（M17-377 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2 7.1，Table 14.2 8.1）。

M16-045 試験では，投与 16 週時の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合は，多重性の調整の下，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった（M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2 3.1.1，図 2.7.3-11）。
投与 16 週時に vIGA-AD スコアが 0 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった（M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2 3.2.1，付録 図 2.7.3.6-10）。

M16-047 試験では，投与 16 週時の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合は，多重性の調整の下，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった（M16-047 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2 3.1.1，図 2.7.3-12）。
投与 16 週時の vIGA-AD スコアが 0 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった（M16-047 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2 3.2.1，付録 図 2.7.3.6-11）。

M17-377 試験では，投与 16 週時の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg

群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった。この改善効果は投与 24 週時まで持続した（M17-377 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　7.1，付録 図 2.7.3.6-12）。

M16-048 試験では，投与 16 週時に IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 7.5 mg 群：$P = 0.044$，UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），用量依存性が認められた（M16-048 試験総括報告書 Table 14.2　1.3.1）。

UPA 30 mg 群では，その他の投与群と比較して迅速に IGA スコアが 0 又は 1 を達成した（付録 図 2.7.3.6-13）。

表 2.7.3-43.　主要評価時点の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合（ITT_M 集団［M16-045 試験，M16-047 試験］，ITT 集団［M17-377］，第 1 ピリオドの ITT 集団［M16-048 試験］）：第 IIb 相比較試験及び第 III 相比較試験

| Time Point<br>Treatment | N | Responder<br>% (95% CI) | Response Rate Difference (Upadacitinib – Placebo )<br>Adjusted Difference (95% CI)[a] | <br>P-value[b] |
|---|---|---|---|---|
| | | Study M16-045 | | |
| Week 16 | | | | |
| Placebo | 281 | 8.4 (5.2, 11.7)[c] | | |
| Upadacitinib 15 mg QD | 281 | 48.1 (42.3, 54.0)[c] | 39.8 (33.2, 46.4)[d] | < 0.001[d, ***] |
| Upadacitinib 30 mg QD | 285 | 62.0 (56.4, 67.7)[c] | 53.6 (47.2, 60.0)[d] | < 0.001[d, ***] |
| | | Study M16-047 | | |
| Week 16 | | | | |
| Placebo | 304 | 10.9 (7.4, 14.4)[c] | | |
| Upadacitinib 15 mg QD | 300 | 39.6 (34.1, 45.2)[c] | 28.5 (22.1, 34.9)[d] | < 0.001[d, ***] |
| Upadacitinib 30 mg QD | 297 | 58.6 (53.0, 64.2)[c] | 47.6 (41.1, 54.0)[d] | < 0.001[d, ***] |
| | | Study M17-377 | | |
| Week 16 | | | | |
| Placebo | 90 | 6.7 (1.5, 11.8) | | |
| Upadacitinib 15 mg QD | 91 | 40.7 (30.6, 50.8) | 33.6 (22.6, 44.6) | < 0.001*** |
| Upadacitinib 30 mg QD | 91 | 47.3 (37.0, 57.5) | 40.3 (28.9, 51.8) | < 0.001*** |
| | | Study M16-048 | | |
| Week 16 | | | | |
| Placebo | 41 | 2.4 | | |

| Time Point<br>Treatment | N | Responder<br>% (95% CI) | Response Rate Difference (Upadacitinib – Placebo )<br>Adjusted Difference<br>(95% CI)[a] | <br>P-value[b] |
|---|---|---|---|---|
| Upadacitinib 7.5 mg QD | 42 | 14.3 | 11.9 (0.3, 23.5) | 0.044* |
| Upadacitinib 15 mg QD | 42 | 31.0 | 28.6 (13.8, 43.4) | < 0.001*** |
| Upadacitinib 30 mg QD | 42 | 50.0 | 46.9 (31.1, 62.7) | < 0.001*** |

CI = confidence interval; QD = once daily, UPA = upadacitinib; vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for atopic dermatitis

a. Across the strata, 95% CI for adjusted difference was calculated according to the Cochran-mantel-haenszel test adjusted for strata for the comparison of two treatment groups.

b. Across the strata, P-value was calculated from the Cochran-mantel-haenszel test adjusted for strata for the comparison of two treatment groups.

c. 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.

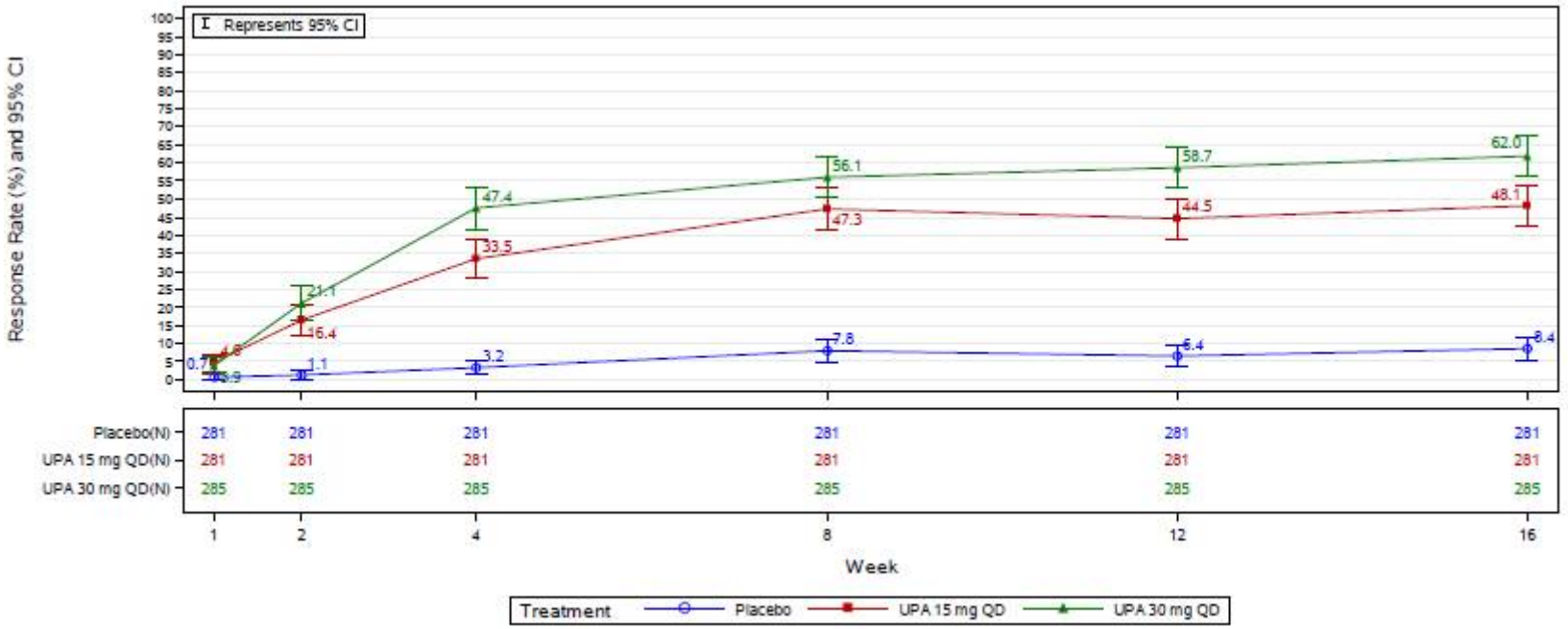
d. The calculations at each visit are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation only if there are no missing data due to COVID-19.

For comparisons: ***, **, * statistically significant at the 0.001, 0.01, 0.05 level, respectively.

Note that this endpoint is prportion of subjects achieving IGA 0 or 1 by visit during Period 1 in Study M16-048.

相互参照：M16-045 試験 CSR W16 Table 14.2　3.1.1，M16-047 試験 CSR W16 Table 14.2　3.1.1，M17-377 試験 CSR W52 Table 14.2　7.1，M16-048 試験 CSR Table 14.2　1.3.1

図 2.7.3-11.　二重盲検投与期の来院時別の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合（NRI-C，ITT_M 集団）：M16-045 試験




CI = confidence interval; QD = once daily, UPA = upadacitinib; vIGA-AD validated Investigator Global Assessment for atopic dermatitis

Note：NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19. 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.

相互参照：M16-045 試験 CSR W16 Figure 14.2　21.1.1

図 2.7.3-12. 二重盲検投与期の来院時別の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合（NRI-C，ITT_M 集団）：M16-047 試験




CI = confidence interval; QD = once daily, UPA = upadacitinib; vIGA-AD validated Investigator Global Assessment for atopic dermatitis

Note：NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19. 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.

相互参照：M16-047 試験 CSR W16 Figure 14.2　21.1.1

#### 2.7.3.3.2.2.3 かゆみの NRS

M16-045 試験では，最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は，多重性の調整の下，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった。この改善効果は投与 1 週時及び 4 週時でも認められ，UPA 15 mg 群及び 30 mg 群は速やかな効果発現を示した（M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2 4.1.1，付録 図 2.7.3.6-14）。

最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，投与 28 日後までの 1 日ごとの最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合では，多重性の調整の下，投与 2 日目に UPA 30 mg 群で，投与 3 日目に UPA 15 mg 群で，PBO 群と比較して統計学的に有意に高く，UPA 15 mg 群及び 30 mg 群は速やかな効果発現を示した（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$，M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2 4.2.1，付録 図 2.7.3.6-15）。

最悪のかゆみの NRS がベースラインで 1 を超えていた被験者のうち，投与 16 週時に最悪のかゆみの NRS が 0 又は 1 を達成した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった（M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2 4.3.1）。

投与 16 週時の最悪のかゆみの NRS のベースラインからの変化率（%）は，多重性の調整の下，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった。この改善効果は投与 1 週時から認められた（M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2 4.4.1，付録 図 2.7.3.6-16）。

M16-047 試験では，最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は，多重性の調整の下，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった。この改善効果は投与 1 週時及び 4 週時でも認められ，UPA 15 mg 群及び 30 mg 群は速やかな効果発現を示した（M16-047 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2 4.1.1，付録 図 2.7.3.6-17）。

最悪のかゆみの NRS がベースラインで 1 を超えていた被験者のうち，投与 16 週時に最悪のかゆみの NRS が 0 又は 1 を達成した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった（M16-047 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2 4.2.1）。

投与 16 週時の最悪のかゆみの NRS のベースラインからの変化率（%）は，多重性の調整の下，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった。この改善効果は投与 1 週時から認められた（M16-047 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　4.3.1，付録 図 2.7.3.6-18）。

M17-377 試験の投与 24 週時カットオフ後に，プラセボ群の 1 名で投与 16 週時にレスキュー治療が追加されたため（M17-377 試験総括報告書［52 週時］Table 14.1 3.1），投与 52 週時カットオフデータでは，盲検継続投与期以降の最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合，並びに投与 1 週時以降の最悪のかゆみの NRS のベースラインからの変化率（%）及び変化量が更新された（M17-377 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2 9.1，Table 14.2 10.1，Table 14.2 11.1，Figure 14.2 3.2）。

M17-377 試験では，最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった。この改善効果は投与 1 週時から認められ，投与 24 週時まで持続した（M17-377 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　9.1，付録 図 2.7.3.6-19）。

投与 16 週時の最悪のかゆみの NRS のベースラインからの変化率（%）及び変化量は，いずれも PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（いずれも UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった。この改善効果は投与 1 週時から認められた（M17-377 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　10.1，Table 14.2　11.1，付録 図 2.7.3.6-20）。

M16-048 試験では，かゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，投与 16 週時にかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（UPA 7.5 mg 群：$P = 0.021$，UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$）。UPA 15 mg 群及び 30 mg 群では，投与 1 週時からこの改善効果が認められた（付録 表 2.7.3.6-23）。

投与 16 週時のかゆみの NRS のベースラインからの変化率（%）は，PBO 群と比較して UPA 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（UPA 7.5 mg 群：$P = 0.003$，UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$）。UPA 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群では，投与 1 週時からこの改善効果が認められた（付録 表 2.7.3.6-24）。

#### 2.7.3.3.2.2.4 POEM

M16-045 試験では，ベースライン時の POEM スコアが 4 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に POEM スコアがベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は，多重性の調整の下，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった（付録 表 2.7.3.6-25）。

ベースライン時の POEM 睡眠項目スコアが 0 を超えていた被験者のうち，投与 16 週時に POEM 睡眠項目スコア 0 を達成した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった（付録 表 2.7.3.6-26）。

POEM スコアのベースラインからの変化率（%）及び変化量は，いずれも投与 2 週時から投与 16 週時まで，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（いずれも投与 2 週時から投与 16 週時まで UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった（付録 表 2.7.3.6-27，表 2.7.3.6-28）。

M16-047 試験では，ベースライン時の POEM スコアが 4 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に POEM スコアがベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった（付録 表 2.7.3.6-29）。

ベースライン時の POEM 睡眠項目スコアが 0 を超えていた被験者のうち，投与 16 週時に POEM 睡眠項目スコア 0 を達成した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった（付録 表 2.7.3.6-30）。

POEM スコアのベースラインからの変化率（%）及び変化量は，いずれも投与 2 週時から投与 16 週時まで，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（いずれも投与 2 週時から投与 16 週時まで UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった（付録 表 2.7.3.6-31，表 2.7.3.6-32）。

M16-048 試験では，投与 16 週時の POEM スコアのベースラインからの変化量は，PBO 群と比較して UPA 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に大きく（UPA 7.5 mg 群：$P = 0.025$，UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），用量依存性が認められた（付録 表 2.7.3.6-33）。

#### 2.7.3.3.2.2.5 DLQI

M16-045 試験では，ベースライン時の DLQI スコアが 4 以上であり，かつスクリーニング時に 16 歳以上であった被験者のうち，投与 16 週時に DLQI スコアがベースラインから 4 以上改善し



202

た被験者の割合は，多重性の調整の下，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった（付録 表 2.7.3.6-34）。

ベースライン時の DLQI スコアが 1 を超えており，かつスクリーニング時に 16 歳以上であった被験者のうち，投与 16 週時に DLQI スコア 0 又は 1 を達成した被験者の割合は，多重性の調整の下，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった（付録 表 2.7.3.6-35）。

スクリーニング時に 16 歳以上の被験者における，DLQI スコアのベースラインからの変化率（%）及び変化量は，いずれも投与 2 週時から投与 16 週時まで，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（いずれも投与 2 週時から投与 16 週時まで UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった（付録 表 2.7.3.6-36，付録 表 2.7.3.6-37）。

ベースライン時の CDLQI スコアが 1 を超えており，かつスクリーニング時に 16 歳未満であった被験者のうち，投与 16 週時に CDLQI スコア 0 又は 1 を達成した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P = 0.017$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった（付録 表 2.7.3.6-38）。

スクリーニング時に 16 歳未満の被験者における，CDLQI スコアのベースラインからの変化率（%）及び変化量は，いずれも投与 2 週時から投与 16 週時まで，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（いずれも投与 2 週時から投与 16 週時まで UPA 15 mg 群：$P < 0.05$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった（付録 表 2.7.3.6-39，表 2.7.3.6-40）。

M16-047 試験では，ベースライン時の DLQI スコアが 4 以上であり，かつスクリーニング時に 16 歳以上であった被験者のうち，投与 16 週時に DLQI スコアがベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった（付録 表 2.7.3.6-41）。

ベースライン時の DLQI スコアが 1 を超えており，かつスクリーニング時に 16 歳以上であった被験者のうち，投与 16 週時に DLQI スコア 0 又は 1 を達成した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった（付録 表 2.7.3.6-42）。

スクリーニング時に 16 歳以上の被験者における，DLQI スコアのベースラインからの変化率（%）及び変化量は，いずれも投与 2 週時から投与 16 週時まで，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（いずれも投与 2 週時から投与 16 週時まで UPA 15 mg

群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった（付録 表 2.7.3.6-43，表 2.7.3.6-44）。

ベースライン時の CDLQI スコアが 1 を超えており，かつスクリーニング時に 16 歳未満であった被験者のうち，投与 16 週時に CDLQI スコア 0 又は 1 を達成した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（UPA 15 mg 群：$P = 0.028$，UPA 30 mg 群：$P = 0.028$）（付録 表 2.7.3.6-45）。

スクリーニング時に 16 歳未満の被験者における，CDLQI スコアのベースラインからの変化率（%）は，投与 2 週時から投与 16 週時まで，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で数値的に高かった（付録 表 2.7.3.6-46）。

スクリーニング時に 16 歳未満の被験者における，CDLQI スコアのベースラインからの変化量は，いずれも投与 2 週時から投与 16 週時まで，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（投与 2 週時から投与 16 週時まで UPA 15 mg 群：$P < 0.05$，UPA 30 mg 群：$P < 0.01$，付録 表 2.7.3.6-47）。

M16-048 試験では，投与 16 週時に DLQI スコアが 0 又は 1 であった被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 7.5 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（UPA 7.5 mg 群：$P = 0.044$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$，付録 表 2.7.3.6-48）。また，投与 16 週時の DLQI スコアのベースラインからの変化量は，PBO 群と比較して UPA 7.5 mg 群，15 mg 群，及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（UPA 7.5 mg 群：$P = 0.016$，UPA 15 mg 群：$P = 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$，付録 表 2.7.3.6-49）。

#### 2.7.3.3.2.2.6 SCORAD

M16-045 試験では，投与 16 週時の SCORAD スコアのベースラインからの変化率（%）は，多重性の調整の下，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった（付録 表 2.7.3.6-50）。

投与 16 週時に SCORAD 50，SCORAD 75 及び SCORAD 90 を達成した被験者の割合は，いずれも PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（いずれも UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった（付録 表 2.7.3.6-51，表 2.7.3.6-52，表 2.7.3.6-53）。

M16-047 試験では，投与 16 週時の SCORAD スコアのベースラインからの変化率（%）は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった（付録 表 2.7.3.6-54）。

投与 16 週時に SCORAD 50，SCORAD 75 及び SCORAD 90 を達成した被験者の割合は，いずれも PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（いずれも UPA

15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった（付録 表 2.7.3.6-55，表 2.7.3.6-56，表 2.7.3.6-57）。

M16-048 試験では，投与 16 週時の SCORAD スコアのベースラインからの変化率（%）は，PBO 群と比較して UPA 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（UPA 7.5 mg 群：$P = 0.004$，UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$，付録 表 2.7.3.6-58）。

投与 16 週時に SCORAD 50 を達成した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 7.5 mg 群，15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（UPA 7.5 mg 群：$P = 0.008$，UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$，付録 表 2.7.3.6-59）。

投与 16 週時に SCORAD 75 及び SCORAD 90 を達成した被験者の割合は，いずれも PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（SCORAD 75 を達成した被験者の割合は UPA 15 mg 群：$P = 0.006$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$，付録 表 2.7.3.6-60，SCORAD 90 を達成した被験者の割合は UPA 15 mg 群：$P = 0.048$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$，付録 表 2.7.3.6-61）。

#### 2.7.3.3.2.2.7 HADS

M16-045 試験では，ベースライン時の HADS-A が 8 以上又は HADS-D が 8 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に HADS-A 8 未満及び HADS-D 8 未満を達成した被験者の割合は，多重性の調整の下，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった（付録 表 2.7.3.6-62）。

投与 16 週時の HADS 合計スコアのベースラインからの変化率（%）及び変化量は，いずれも PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（変化率［%］は UPA 15 mg 群：$P = 0.028$，UPA 30 mg 群：$P = 0.001$，変化量は UPA 15 mg 群：$P = 0.042$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった（付録 表 2.7.3.6-63，表 2.7.3.6-64）。

M16-047 試験では，ベースライン時の HADS-A が 8 以上又は HADS-D が 8 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に HADS-A 8 未満及び HADS-D 8 未満を達成した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（UPA 15 mg 群：$P = 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$，付録 表 2.7.3.6-65）。

投与 16 週時の HADS 合計スコアのベースラインからの変化率（%）及び変化量は，いずれも PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（変化率［%］は UPA 15 mg 群：$P = 0.003$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$，変化量は UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$，付録 表 2.7.3.6-66，付録 表 2.7.3.6-67）。

### 2.7.3.3.2.2.8 ADerm-IS 及び ADerm-SS

ADerm-IS（M16-045 試験，M16-047 試験）

M16-045 試験では，ベースライン時の ADerm-IS の睡眠ドメインスコアが 12 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に ADerm-IS の睡眠ドメインスコアがベースラインから 12（MCID）以上改善した被験者の割合は，多重性の調整の下，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった（M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2 10.1.1）。

ベースライン時の ADerm-IS の精神状態ドメインスコアが 11 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に ADerm-IS の精神状態ドメインスコアがベースラインから 11（MCID）以上改善した被験者の割合は，多重性の調整の下，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった（M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2 10.1.1）。

ベースライン時の ADerm-IS の日常活動ドメインスコアが 14 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に ADerm-IS の日常活動ドメインスコアがベースラインから 14（MCID）以上改善した被験者の割合は，多重性の調整の下，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった（M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2 10.1.1）。

投与 16 週時の ADerm-IS の睡眠ドメインスコア，精神状態ドメインスコア及び日常活動ドメインスコアのいずれでも，ベースラインからの変化率（%）は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（いずれも UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），この改善効果は投与 1 週時から認められた（M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2 10.2.1）。投与 16 週時の ADerm-IS の睡眠ドメインスコア，精神状態ドメインスコア及び日常活動ドメインスコアのベースラインからの変化量も，ベースラインからの変化率（%）と同様の結果であった（M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2 10.3.1）。

M16-047 試験では，ベースライン時の ADerm-IS の睡眠ドメインスコアが 12 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に ADerm-IS の睡眠ドメインスコアがベースラインから 12（MCID）以上改善した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった（M16-047 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2 10.1.1）。

ベースライン時の ADerm-IS の精神状態ドメインスコアが 11 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に ADerm-IS の精神状態ドメインスコアがベースラインから 11（MCID）以上改善した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった（M16-047 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2 10.1.1）。

ベースライン時の ADerm-IS の日常活動ドメインスコアが 14 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に ADerm-IS の日常活動ドメインスコアがベースラインから 14（MCID）以上改善した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった（M16-047 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　10.1.1）。

投与 16 週時の ADerm-IS の睡眠ドメインスコア，精神状態ドメインスコア及び日常活動ドメインスコアのいずれでも，ベースラインからの変化率（%）は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（いずれも UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），この改善効果は投与 1 週時から認められた（M16-047 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　10.2.1）。投与 16 週時の ADerm-IS の睡眠ドメインスコア，精神状態ドメインスコア及び日常活動ドメインスコアのベースラインからの変化量も，ベースラインからの変化率（%）と同様の結果であった（M16-047 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　10.3.1）。

ADerm-SS（M16-045 試験，M16-047 試験）

M16-045 試験では，ベースライン時の ADerm-SS の皮膚の痛みスコアが 4 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に ADerm-SS の皮膚の痛みスコアがベースラインから 4（MCID）以上改善した被験者の割合は，多重性の調整の下，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった（M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　11.1.1）。

ベースライン時の ADerm-SS 7 項目合計症状スコア（以下「TSS-7」）が 28 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に ADerm-SS TSS-7 がベースラインから 28（MCID）以上改善した被験者の割合は，多重性の調整の下，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった（M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　11.2.1）。

ADerm-SS 11 項目合計症状スコア（以下「TSS-11」）がベースラインで 44 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に ADerm-SS TSS-11 がベースラインから 44（MCID）以上改善した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった（M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　11.3.1）。

ベースライン時の ADerm-SS の皮膚の痛みスコアが 0 を超えていた被験者のうち，投与 16 週時に ADerm-SS の皮膚の痛みスコア 0 を達成した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった（M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　11.4.1）。

投与 16 週時の ADerm-SS の皮膚の痛みスコアのベースラインからの変化率（%）及び変化量は，いずれも PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（いずれも

UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），この改善効果は投与 1 週時から認められた（M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　11.5.1，Table 14.2　11.6.1）。

投与 16 週時の ADerm-SS TSS-7 のベースラインからの変化率（%）及び変化量は，いずれも PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（いずれも UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），この改善効果は投与 1 週時から認められた（M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　11.7.1，Table 14.2　11.8.1）。

投与 16 週時の ADerm-SS TSS-11 のベースラインからの変化率（%）及び変化量は，いずれも PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（変化率［%］は UPA 15 mg 群：$P = 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$，変化量は UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），この改善効果は投与 1 週時から認められた（ただし，UPA 15 mg 群での投与 11 週時のベースラインからの変化率［%］は統計学的有意差なし）（M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　11.9.1，Table 14.2　11.10.1）。

M16-047 試験では，ベースライン時の ADerm-SS の皮膚の痛みスコアが 4 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に ADerm-SS の皮膚の痛みスコアがベースラインから 4（MCID）以上改善した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった（M16-047 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　11.1.1）。

ベースライン時の ADerm-SS TSS-7 が 28 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に ADerm-SS TSS-7 がベースラインから 28（MCID）以上改善した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった（M16-047 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　11.2.1）。

ADerm-SS TSS-11 がベースラインで 44 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に ADerm-SS TSS-11 がベースラインから 44（MCID）以上改善した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった（M16-047 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　11.3.1）。

ベースライン時の ADerm-SS の皮膚の痛みスコアが 0 を超えていた被験者のうち，投与 16 週時に ADerm-SS の皮膚の痛みスコア 0 を達成した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった（M16-047 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　11.4.1）。

投与 16 週時の ADerm-SS の皮膚の痛みスコアのベースラインからの変化率（%）及び変化量は，いずれも PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（いずれも UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），この改善効果は投与 1 週時から認められた（M16-047 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　11.5.1，Table 14.2　11.6.1）。

投与 16 週時の ADerm-SS TSS-7 のベースラインからの変化率（%）及び変化量は，いずれも PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（いずれも UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），この改善効果は投与 1 週時から認められた（M16-047 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　11.7.1，Table 14.2　11.8.1）。

投与 16 週時の ADerm-SS TSS-11 のベースラインからの変化率（%）及び変化量は，いずれも PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（いずれも UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），この改善効果は投与 1 週時から認められた（M16-047 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　11.9.1，Table 14.2　11.10.1）。

ADerm-IS 及び ADerm-SS（M16-048 試験）

M16-048 試験では，試験開始後に治験実施計画書を改訂して ADerm-SS 及び ADerm-IS を評価することとしたため，ADerm-SS 及び ADerm-IS のベースライン値を有する被験者は少なかった。したがって，本解析では十分な評価データは得られなかったが，ADerm-SS 及び ADerm-IS は，PBO 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高い有効性が認められた（M16-048 試験総括報告書 Table 14.2　1.19，Table 14.2　1.20）。

### 2.7.3.3.2.2.9　アトピー性皮膚炎罹患 BSA

M16-045 試験では，投与 16 週時のアトピー性皮膚炎罹患 BSA のベースラインからの変化量は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった。この改善効果は投与 1 週時から認められた（付録 表 2.7.3.6-68）。

M16-047 試験では，投与 16 週時のアトピー性皮膚炎罹患 BSA のベースラインからの変化量は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった。この改善効果は投与 2 週時から認められた（付録 表 2.7.3.6-69）。

M16-048 試験では，投与 16 週時のアトピー性皮膚炎罹患 BSA のベースラインからの変化量は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$，付録 表 2.7.3.6-70）。

### 2.7.3.3.2.2.10　HECSI

M16-045 試験では，投与 16 週時の手湿疹重症度指数（以下「HECSI」）スコアのベースラインからの変化率（%）は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg

群で数値的に高かった。この改善効果は投与 1 週時から認められた（M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　13.1.1）。

#### 2.7.3.3.2.2.11　DIS

M16-047 試験では，投与 16 週時の成人での「親密な人間関係への皮膚疾患影響度評価尺度（以下「DIS」）」スコアのベースラインからの変化量は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった（M16-047 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　13.1.1）

#### 2.7.3.3.2.2.12　WPAI:AD

M16-045 試験では，投与 16 週時の WPAI:AD スコアのベースラインからの変化率（%）は，常習的欠勤（アブセンティズム）スコアを除き，いずれのドメインスコア（疾病就業［プレゼンティズム］，活動への影響，仕事への総合的な影響）でも，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（いずれも UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった（M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　14.1.1）。投与 16 週時の WPAI:AD スコアのベースラインからの変化量も，ベースラインからの変化率（%）と同様の結果であった（M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　14.2.1）。

M16-047 試験では，投与 16 週時の WPAI:AD スコアのベースラインからの変化率（%）は，常習的欠勤（アブセンティズム）スコアを除き，いずれのドメインスコア（疾病就業［プレゼンティズム］，活動への影響，仕事への総合的な影響）でも，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（いずれも UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$，M16-047 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　14.1.1）。投与 16 週時の WPAI:AD のスコアのベースラインからの変化量も，ベースラインからの変化率（%）と同様の結果であった（M16-047 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　14.2.1）。

#### 2.7.3.3.2.2.13　EQ-5D-5L

EQ-5D-5L スコアは，5 項目（移動の程度，身の回りの管理，ふだんの活動，痛み / 不快感，不安 / ふさぎ込み）で評価したスコア（以下「Index スコア」），及び視覚アナログ尺度（以下「VAS」）で評価したスコア（以下「VAS スコア」）で構成されている。

M16-045 試験では，投与 16 週時の EQ-5D-5L の VAS スコアのベースラインからの変化率（%）は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（UPA 15 mg 群：$P = 0.027$，UPA 30 mg 群：$P = 0.005$，M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table

14.2　15.1.1）。投与 16 週時の EQ-5D-5L スコアのベースラインからの変化量は，Index スコア及び VAS スコアのいずれでも，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（いずれも UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$，M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　15.2.1）。

M16-047 試験では，投与 16 週時の EQ-5D-5L の VAS スコアのベースラインからの変化率（%）は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（UPA 15 mg 群：$P = 0.006$，UPA 30 mg 群：$P = 0.002$，M16-047 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　15.1.1）。投与 16 週時の EQ-5D-5L スコアのベースラインからの変化量は，Index スコア及び VAS スコアのいずれでも，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（いずれも UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$，M16-047 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　15.2.1）。

### 2.7.3.3.2.2.14　SF-36

M16-045 試験では，投与 16 週時の SF-36 サマリースコア（身体的側面サマリー，精神的側面サマリー）及びスケールスコア（活力，身体機能，体の痛み，全体的健康感，日常役割機能［身体］，日常役割機能［社会］，心の健康）のベースラインからの変化率（%）は，UPA 15 mg 群の「精神的側面サマリー」及び「心の健康」スコアを除き，すべてのサマリースコア及びスケールスコアで，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（いずれも UPA 15 mg 群：$P < 0.01$，UPA 30 mg 群：$P < 0.01$，M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　16.1.1）。投与 16 週時の SF-36 サマリースコア及びスケールスコアのベースラインからの変化量は，すべてのサマリースコア及びスケールスコアで，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（いずれも UPA 15 mg 群：$P < 0.05$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$，M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　16.2.1）。

### 2.7.3.3.2.2.15　PGIS，PGIC，PGIT

PGIS

M16-045 試験では，ベースライン時に PGIS で症状が「ほとんどなし」又は「なし」以外であった被験者のうち，投与 16 週時に「ほとんどなし」又は「なし」に改善した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった。この改善効果は投与 1 週時から認められた（M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　17.1.1）。

投与 16 週時の PGIS スコアのベースラインからの変化率（%）及び変化量は，いずれも PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（いずれも UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高

かった。この改善効果は投与 1 週時から認められた（M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　17.2.1，Table 14.2　17.3.1）。

M16-047 試験では，ベースライン時に PGIS で症状が「ほとんどなし」又は「なし」以外であった被験者のうち，投与 16 週時に「ほとんどなし」又は「なし」に改善した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった。この改善効果は投与 2 週時から認められた（M16-047 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　17.1.1）。

投与 16 週時の PGIS スコアのベースラインからの変化率（%）及び変化量は，いずれも PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（いずれも UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった。この改善効果は投与 2 週時から認められた（M16-047 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　17.2.1，Table 14.2　17.3.1）。

M16-048 試験では，試験開始後に治験実施計画書を改訂して PGIS を評価することとしたため，PGIS のベースライン値を有する被験者は少なかった。したがって，本解析では十分な評価データは得られなかったが，PGIS のベースラインからの変化量は，第 1 ピリオドの投与 2 週時から投与 12 週時まで，PBO 群と比較して UPA 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（投与 2 週時から投与 12 週時まで：$P < 0.05$，M16-048 試験総括報告書 Table 14.2　1.21）。

PGIC

M16-045 試験では，投与 16 週時の PGIC で「非常に大きく改善した」又は「大きく改善した」であった被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった。この改善効果は投与 1 週時から認められた（M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　18.1.1）。

M16-047 試験では，投与 16 週時の PGIC で「非常に大きく改善した」又は「大きく改善した」であった被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった。この改善効果は投与 2 週時から認められた（M16-047 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　18.1.1）。

PGIT

M16-045 試験では，ベースライン時に PGIT で「極めて満足」又は「非常に満足」以外であった被験者のうち，投与 16 週時に「極めて満足」又は「非常に満足」であった被験者の割合は，

PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった。この改善効果は投与 1 週時から認められた（M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　19.1.1）。

M16-047 試験では，ベースライン時に PGIT で「極めて満足」又は「非常に満足」以外であった被験者のうち，投与 16 週時に「極めて満足」又は「非常に満足」であった被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高く（UPA 15 mg 群：$P < 0.001$，UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で数値的に高かった。この改善効果は投与 2 週時から認められた（M16-047 試験総括報告書［16 週時］Table 14.2　19.1.1）。

### 2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

#### 2.7.3.3.3.1　日本人集団及び全体集団の結果の一貫性

本項では，日本を含む国際共同第 III 相比較試験の M16-045 試験及び M16-047 試験について，日本人部分集団及び ITT_M 集団全体の有効性の結果を比較した。

#### 2.7.3.3.3.1.1　M16-045 試験

##### 2.7.3.3.3.1.1.1　試験対象集団

**人口統計学的及びベースラインのその他の基準値の特性**

M16-045 試験の日本人部分集団での人口統計学的特性の要約を付録 表 2.7.3.6-71 に，ベースラインのその他の基準値の特性の要約を付録 表 2.7.3.6-72 に示す。また，疾患歴を付録 表 2.7.3.6-73 に，前治療歴を付録 表 2.7.3.6-74 に，併用薬を付録 表 2.7.3.6-75（二重盲検投与期）及び M16-045 試験 16 週時 Japan Study Data Table 14.1__7.2.2_J（盲検継続投与期）に，ITT_M 集団全体での結果を 2.7.3.3.1.1 項に示す。

日本人部分集団では，大部分が男性（68.9%）であり，年齢の平均値は 36.7 歳（範囲：17～68 歳），体重の平均値は 63.49 kg（範囲：45.6～93.6 kg）であった。アトピー性皮膚炎と診断されてからの罹病期間（平均値［範囲］，以下同様）は 22.438 年（0.04～50.20 年），EASI スコアは 30.24（16.1～70.2），最悪のかゆみの NRS は 7.232（4.00～10.00）であり，vIGA-AD スコアはすべての被験者全員で 3（55.6%）又は 4（44.4%）であった。

人口統計学的特性及びベースラインのその他の基準値の特性は，日本人部分集団で男性の割合が高く，体重の平均値が低いことを除き，日本人部分集団及び ITT_M 集団全体でおおむね類似していた。

被験者の内訳

M16–045 試験の日本人部分集団の被験者の内訳を付録 表 2.7.3.6-76，ITT_M 集団全体の被験者の内訳を 2.7.3.3.1.1 項に示す。

日本人部分集団では，45 名（UPA 15 mg 群 15 名，UPA 30 mg 群 16 名，PBO 群 14 名）がランダム化され，すべての被験者が治験薬の投与を受けた。治験薬の投与を中止した被験者は 8 名（UPA 15 mg 群 0 名，UPA 30 mg 群 2 名，PBO 群 6 名）であり，主な理由は同意撤回であった。

被験者の内訳は，日本人部分集団及び ITT_M 集団全体でおおむね類似していた。

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

M16-045 試験の日本人部分集団での人口統計学的特性の要約を付録 表 2.7.3.6-77 に，ベースラインのその他の基準値の特性の要約を付録 表 2.7.3.6-78 に示す。また，疾患歴を M16-045 試験 52 週時 Japan Study Data Table 14.1__5_J に，前治療歴を M16-045 試験 52 週時 Japan Study Data Table 14.1__6.1_J に，併用薬を M16-045 試験 52 週時 Japan Study Data Table 14.1__6.2.2_J（盲検継続投与期）に，ITT_M 集団全体での結果を 2.7.3.3.1.1 項に示す。

人口統計学的特性，ベースラインのその他の基準値の特性，疾患歴，前治療歴及び併用薬はいずれも，各投与群でおおむね均衡しており，投与 16 週時カットオフデータと同様の傾向が認められた。

M16-045 試験の日本人部分集団の内訳を付録 表 2.7.3.6-79（盲検継続投与期）に示す。

日本人部分集団では，38 名（UPA 15 mg / UPA 15 mg 群 15 名，UPA 30 mg / UPA 30 mg 群 15 名，PBO / UPA 15 mg 群 5 名，PBO / UPA 30 mg 群 3 名）が盲検継続投与期に移行し，UPA 30 mg / UPA 30 mg 群の 1 名を除くすべての被験者が治験薬の投与を受けた。投与 52 週時データカットオフ日までに治験薬の投与を中止した被験者は 6 名（UPA 15 mg / UPA 15 mg 群 2 名，UPA 30 mg / UPA 30 mg 群 2 名，PBO / UPA 15 mg 群 2 名）であり，主な理由は有害事象及び同意撤回であった。

被験者の内訳は，日本人部分集団及び ITT_M 集団全体でおおむね類似していた。

### 2.7.3.3.3.1.1.2 主要評価項目

投与 16 週時に EASI 75 を達成した被験者の割合，並びに投与 16 週時の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合について，ITT_M 集団全体及び日本人部分集団の比較を表 2.7.3-44 に示す。

日本人部分集団では，投与 16 週時に EASI 75 を達成した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（UPA 15 mg 群 $P < 0.001$，UPA 30 mg 群 $P < 0.001$）。投与 16 週時の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較し

て 2 グレード以上改善した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（UPA 15 mg 群 $P < 0.001$，UPA 30 mg 群 $P < 0.001$）。

UPA 15 mg 群及び 30 mg 群のいずれでも，日本人部分集団の主要評価項目の結果は，ITT_M 集団全体の結果と一貫していた。

表 2.7.3-44. 投与 16 週時に EASI 75 を達成した被験者の割合，並びに投与 16 週時の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合の全体の試験対象集団及び日本人部分集団の比較（NRI-C，ITT_M 集団，日本人部分集団）：M16-045 試験

| | | | | Response Rate Difference (Upadacitinib – placebo) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Endpoint | Treatment | N | Response Rate (95% CI)[a] | Adjusted Difference | (95% CI)[b] | P-value[b] |
| EASI 75 | | | | | | |
| 全体 | Placebo | 281 | 16.3 (12.0, 20.7) | | | |
| | Upadacitinib 15 mg QD | 281 | 69.6 (64.2, 75.0) | 53.3 | (46.4, 60.2) | < 0.001*** |
| | Upadacitinib 30 mg QD | 285 | 79.7 (75.0, 84.4) | 63.4 | (57.1, 69.8) | < 0.001*** |
| 日本人 | Placebo | 14 | 7.1 (0.0, 20.6) | | | |
| | Upadacitinib 15 mg QD | 15 | 73.3 (51.0, 95.7) | 66.5 | (40.8, 92.2) | < 0.001*** |
| | Upadacitinib 30 mg QD | 16 | 56.3 (31.9, 80.6) | 49.0 | (22.2, 75.8) | < 0.001*** |
| vIGA-AD score 0 or 1 with at least 2 grades of reduction from baseline | | | | | | |
| 全体 | Placebo | 281 | 8.4 (5.2, 11.7) | | | |
| | Upadacitinib 15 mg QD | 281 | 48.1 (42.3, 54.0) | 39.8 | (33.2, 46.4) | < 0.001*** |
| | Upadacitinib 30 mg QD | 285 | 62.0 (56.4, 67.7) | 53.6 | (47.2, 60.0) | < 0.001*** |
| 日本人 | Placebo | 14 | 0 | | | |
| | Upadacitinib 15 mg QD | 15 | 33.3 (9.5, 57.2) | 34.6 | (16.0, 53.1) | < 0.001*** |
| | Upadacitinib 30 mg QD | 16 | 50.0 (25.5, 74.5) | 49.9 | (25.6, 74.2) | < 0.001*** |

CI = confidence interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; QD = once daily; NRI-C = non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19; QD = once daily; vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for atopic dermatitis.

a. 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.

b. Across the strata, 95% CI for adjusted difference and P-value are calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted for strata for the comparison of two treatment groups. The calculations at each visit are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation only if there are no missing data due to COVID-19.

For comparisons: ***, **, * statistically significant at the 0.001, 0.01, 0.05 level, respectively.

相互参照：M16-045 試験 CSR W16 Table 14.2 2.1.1, Table 14.2 3.1.1, W16 Japan Study Data Table 14.2 2.1.1 J, Table 14.2 3.1.1 J

#### 2.7.3.3.3.1.1.3 副次評価項目

M16–045 試験の二重盲検投与期の重要な副次評価項目及びその他の評価項目の結果（日本人部分集団，ITT_M 集団全体）を以下に示す。

- 投与 16 週時に EASI 90 を達成した被験者の割合：M16-045 試験 16 週時 Japan Study Data Table 14.2 2.3.1 J（日本人部分集団，二重盲検投与期），表 2.7.3-40（ITT_M 集団全体，二重盲検投与期）
- 投与 16 週時に EASI 100 を達成した被験者の割合：M16-045 試験 16 週時 Japan Study Data Table 14.2 2.4.1 J（日本人部分集団，二重盲検投与期），表 2.7.3-41（ITT_M 集団全体，二重盲検投与期）
- 投与 16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率（%）：M16-045 試験 16 週時 Japan Study Data Table 14.2 2.6.1 J（日本人部分集団，二重盲検投与期），表 2.7.3-42（ITT_M 集団全体，二重盲検投与期）
- vIGA-AD スコアが 0 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合：M16-045 試験 16 週時 Japan Study Data Table 14.2 3.2.1 J（日本人部分集団，二重盲検投与期），M16-045 試験総括報告書（16 週時）Table 14.2 3.2.1（ITT_M 集団全体，二重盲検投与期）
- 最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合：表 2.7.3-45（日本人部分集団，二重盲検投与期），M16-045 試験総括報告書（16 週時）Table 14.2 4.1.1（ITT_M 集団全体，二重盲検投与期）
- 最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，投与 28 日目までの最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合：M16-045 試験 16 週時 Japan Study Data Table 14.2 4.2.1 J（日本人部分集団，二重盲検投与期），M16-045 試験総括報告書（16 週時）Table 14.2 4.2.1（ITT_M 集団全体，二重盲検投与期）
- 投与 16 週時の最悪のかゆみの NRS のベースラインからの変化率（%）：M16-045 試験 16 週時 Japan Study Data Table 14.2 4.4.1 J（日本人部分集団，二重盲検投与期），M16-045 試験総括報告書（16 週時）Table 14.2 4.4.1（ITT_M 集団全体，二重盲検投与期）
- ベースライン時の POEM スコアが 4 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に POEM スコアがベースラインから 4 以上改善した被験者の割合：M16-045 試験 16 週時 Japan Study Data Table 14.2 5.1.1 J（日本人部分集団，二重盲検投与期），付録表 2.7.3.6-25（ITT_M 集団全体，二重盲検投与期）
- ベースライン時の DLQI スコアが 4 以上であり，かつスクリーニング時に 16 歳以上であった被験者のうち，投与 16 週時に DLQI スコアがベースラインから 4 以上改善した被験者の割合：M16-045 試験 16 週時 Japan Study Data Table 14.2 6.1.1 J（日本人部分集団，二重盲検投与期），付録 表 2.7.3.6-34（ITT_M 集団全体，二重盲検投与期）
- ベースライン時の DLQI スコアが 1 を超えており，かつスクリーニング時に 16 歳以上であった被験者のうち，投与 16 週時に DLQI スコア 0 又は 1 を達成した被験者の

割合：M16-045 試験 16 週時 Japan Study Data Table 14.2　6.2.1 J（日本人部分集団，二重盲検投与期），付録 表 2.7.3.6-35（ITT_M 集団全体，二重盲検投与期）

- 投与 16 週時の SCORAD スコアのベースラインからの変化率（%）：M16-045 試験 16 週時 Japan Study Data Table 14.2　8.4.1 J（日本人部分集団，二重盲検投与期），付録 表 2.7.3.6-50（ITT_M 集団全体，二重盲検投与期）
- ベースライン時の HADS-A が 8 以上又は HADS-D が 8 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に HADS-A 8 未満及び HADS-D 8 未満を達成した被験者の割合：M16-045 試験 16 週時 Japan Study Data Table 14.2　9.1.1 J（日本人部分集団，二重盲検投与期），付録 表 2.7.3.6-62（ITT_M 集団全体，二重盲検投与期）
- HADS 合計スコアのベースラインからの変化量：M16-045 試験 16 週時 Japan Study Data Table 14.2　9.3.1 J（日本人部分集団，二重盲検投与期），付録 表 2.7.3.6-64（ITT_M 集団全体，二重盲検投与期）
- ベースライン時の ADerm-IS のドメインスコアが MCID（睡眠ドメインスコア 12，精神状態ドメインスコア 11，日常活動ドメインスコア 14）以上であった被験者のうち，投与 16 週時に ADerm-IS のドメインスコアがベースラインから MCID 以上改善した被験者の割合：M16-045 試験 16 週時 Japan Study Data Table 14.2　10.1.1 J（日本人部分集団，二重盲検投与期），M16-045 試験総括報告書（16 週時）Table 14.2　10.1.1（ITT_M 集団全体，二重盲検投与期）
- ベースライン時の ADerm-SS の皮膚の痛みスコアが 4 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に ADerm-SS の皮膚の痛みスコアがベースラインから 4（MCID）以上改善した被験者の割合：M16-045 試験 16 週時 Japan Study Data Table 14.2　11.1.1 J（日本人部分集団，二重盲検投与期），M16-045 試験総括報告書（16 週時）Table 14.2　11.1.1（ITT_M 集団全体，二重盲検投与期）
- ベースライン時の ADerm-SS TSS-7 が 28 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に ADerm-SS TSS-7 がベースラインから 28（MCID）以上改善した被験者の割合：M16-045 試験 16 週時 Japan Study Data Table 14.2　11.2.1 J（日本人部分集団，二重盲検投与期），M16-045 試験総括報告書（16 週時）Table 14.2　11.2.1（ITT_M 集団全体，二重盲検投与期）

日本人部分集団では，最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（UPA 15 mg 群 $P < 0.001$，UPA 30 mg 群 $P < 0.001$，表 2.7.3-45）。

この結果を含めて，日本人部分集団では，大部分の重要な副次評価項目及びその他の評価項目で，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意又は数値的に改善効果が高かった。

日本人部分集団の被験者数は少なく，解釈には限りがあるものの，日本人部分集団での投与 16 週時の重要な副次評価項目及びその他の評価項目の結果は，ITT_M 集団全体での結果とおおむね一貫していた。

表 2.7.3-45. 日本人部分集団での最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合（NRI-C，ITT_M 集団，日本人部分集団）：M16-045 試験

| | | | Response Rate Difference (Upadacitinib – placebo) | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Treatment | N | Response Rate (95% CI)[a] | Adjusted Difference | (95% CI)[b] | P-value[b] |
| Placebo | 14 | 0 | | | |
| Upadacitinib 15 mg QD | 15 | 33.3 (9.5, 57.2) | 34.6 | (16.0, 53.1) | < 0.001*** |
| Upadacitinib 30 mg QD | 16 | 50.0 (25.5, 74.5) | 49.7 | (30.6, 68.8) | < 0.001*** |

CI = confidence interval; NRS = Numerical Rating Scale; QD = once daily; NRI-C = non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19; QD = once daily; vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for atopic dermatitis.

a. 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.

b. Across the strata, 95% CI for adjusted difference and P-value are calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted for strata for the comparison of two treatment groups. The calculations at each visit are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation only if there are no missing data due to COVID-19.

For comparisons: ***, **, * statistically significant at the 0.001, 0.01, 0.05 level, respectively.

相互参照：M16-045 試験 CSR W16 Japan Study Data Table 14.2　4.1.1 J

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

日本人部分集団の投与 52 週時までの有効性評価項目の結果を以下に示す。ITT_M 集団全体の投与 52 週時までの有効性評価項目の結果は，2.7.3.5 項に示した。

- EASI 75 を達成した被験者の割合：M16-045 試験 52 週時 Japan Study Data Figure 14.2　19.1.1 J
- EASI 50 を達成した被験者の割合：M16-045 試験 52 週時 Japan Study Data Table 14.2　1.2 J
- EASI 90 を達成した被験者の割合：M16-045 試験 52 週時 Japan Study Data Figure 14.2　19.2.1 J
- EASI 100 を達成した被験者の割合：M16-045 試験 52 週時 Japan Study Data Figure 14.2　19.3.1 J
- EASI スコアのベースラインからの変化率（%）：M16-045 試験 52 週時 Japan Study Data Figure 14.2　19.4.1 J
- vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合：M16-045 試験 52 週時 Japan Study Data Figure 14.2　20.1.1 J
- vIGA-AD スコアが 0 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合：M16-045 試験 52 週時 Japan Study Data Table 14.2　2.2 J

- 最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合：M16-045 試験 52 週時 Japan Study Data Figure 14.2　21.1.1_J
- 最悪のかゆみの NRS がベースラインで 1 を超えていた被験者のうち，最悪のかゆみの NRS 0 又は 1 を達成した被験者の割合：M16-045 試験 52 週時 Japan Study Data Figure 14.2　21.2.1_J
- 最悪のかゆみの NRS のベースラインからの変化率（%）：M16-045 試験 52 週時 Japan Study Data Figure 14.2　21.3.1_J
- ベースライン時の POEM スコアが 4 以上であった被験者のうち，POEM スコアがベースラインから 4 以上改善した被験者の割合：M16-045 試験 52 週時 Japan Study Data Table 14.2　4.1_J
- ベースライン時の DLQI スコアが 4 以上であり，かつスクリーニング時に 16 歳以上であった被験者のうち，DLQI スコアがベースラインから 4 以上改善した被験者の割合：M16-045 試験 52 週時 Japan Study Data Table 14.2　5.1_J
- ベースライン時の DLQI スコアが 1 を超えており，かつスクリーニング時に 16 歳以上であった被験者のうち，DLQI スコア 0 又は 1 を達成した被験者の割合：M16-045 試験 52 週時 Japan Study Data Table 14.2　5.2_J
- SCORAD スコアのベースラインからの変化率（%）：M16-045 試験 52 週時 Japan Study Data Figure 14.2　22.1.1_J
- ベースライン時の HADS-A が 8 以上又は HADS-D が 8 以上であった被験者のうち，HADS-A 8 未満及び HADS-D 8 未満を達成した被験者の割合：M16-045 試験 52 週時 Japan Study Data Table 14.2　8.1_J
- HADS 合計スコアのベースラインからの変化率（%）：M16-045 試験 52 週時 Japan Study Data Table 14.2　8.2_J
- ベースライン時の ADerm-IS のドメインスコアが MCID（睡眠ドメインスコア 12，精神状態ドメインスコア 11，日常活動ドメインスコア 14）以上であった被験者のうち，ADerm-IS のドメインスコアがベースラインから MCID 以上改善した被験者の割合：M16-045 試験 52 週時 Japan Study Data Table 14.2　9.1_J
- ベースライン時の ADerm-SS の皮膚の痛みスコアが 4 以上であった被験者のうち，ADerm-SS の皮膚の痛みスコアがベースラインから 4（MCID）以上改善した被験者の割合：M16-045 試験 52 週時 Japan Study Data Table 14.2　10.1_J
- ベースライン時の ADerm-SS TSS-7 が 28 以上であった被験者のうち，ADerm-SS TSS-7 がベースラインから 28（MCID）以上改善した被験者の割合：M16-045 試験 52 週時 Japan Study Data Table 14.2　10.2_J

日本人部分集団では，EASI 75 を達成した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時までおおむね維持された。vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時までおおむね維持された。最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は，

UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時までおおむね維持された。

これらの結果を含めて，日本人部分集団では，大部分の有効性評価項目で，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群の有効性は，投与 16 週時から投与 52 週時までおおむね持続した。

日本人部分集団の被験者数は少なく，解釈には限りがあるものの，日本人部分集団の投与 52 週時までの有効性評価項目の結果は，ITT_M 集団全体の結果とおおむね一貫していた。

### 2.7.3.3.3.1.2 M16-047 試験

#### 2.7.3.3.3.1.2.1 試験対象集団

M16-047 試験の日本人部分集団での人口統計学的特性の要約を付録 表 2.7.3.6-80 に，ベースラインのその他の基準値の特性の要約を付録 表 2.7.3.6-81 に示す。また，疾患歴を付録 表 2.7.3.6-82 に，前治療歴を付録 表 2.7.3.6-83 に，併用薬を付録 表 2.7.3.6-84（二重盲検投与期）及び M16-047 試験 16 週時 Japan Study Data Table 14.1__7.2.2_J（盲検継続投与期）に，ITT_M 集団全体での結果を 2.7.3.3.1.2 項に示す。

日本人部分集団では，大部分が男性（82.4%）であり，年齢の平均値は 38.0 歳（範囲：20～57 歳），体重の平均値は 68.01 kg（範囲：48.5～103.4 kg）であった。アトピー性皮膚炎と診断されてからの罹病期間（平均値［範囲］，以下同様）は 26.632 年（0.06～57.89 年），EASI スコアは 33.79（16.1～63.5），最悪のかゆみの NRS は 7.322（4.25～10.00）であり，vIGA-AD スコアはすべての被験者で 3（25.5%）又は 4（74.5%）であった。

人口統計学的特性及びベースラインのその他の基準値の特性は，日本人部分集団で男性及び vIGA-AD スコア 4 の割合が高く，体重の平均値が低いことを除き，日本人部分集団及び ITT_M 集団全体でおおむね類似していた。

**被験者の内訳**

M16–047 試験の日本人部分集団の被験者の内訳を付録 表 2.7.3.6-85，ITT_M 集団全体の被験者の内訳を 2.7.3.3.1.2 項に示す。

日本人部分集団では，51 名（UPA 15 mg 群 16 名，UPA 30 mg 群 17 名，PBO 群 18 名）がランダム化され，すべての被験者が治験薬の投与を受けた。治験薬の投与を中止した被験者は 1 名（PBO 群 1 名）であり，主な理由は有害事象であった。

被験者の内訳は，日本人部分集団及び ITT_M 集団全体でおおむね類似していた。

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

M16-047 試験の日本人部分集団での人口統計学的特性の要約を付録 表 2.7.3.6-86 に，ベースラインのその他の基準値の特性の要約を付録 表 2.7.3.6-87 に示す。また，疾患歴を M16-047 試験 52 週時 Japan Study Data Table 14.1__5_J に，前治療歴を M16-047 試験 52 週時 Japan Study Data

Table 14.1__6.1_J に，併用薬を M16-047 試験 52 週時 Japan Study Data Table 14.1__6.2.2_J（盲検継続投与期）に，ITT_M 集団全体での結果を 2.7.3.3.1.2 項に示す。

人口統計学的特性，ベースラインのその他の基準値の特性，疾患歴，前治療歴及び併用薬はいずれも，各投与群でおおむね均衡しており，投与 16 週時カットオフデータと同様の傾向が認められた。

M16-047 試験の日本人部分集団の内訳を付録 表 2.7.3.6-88（盲検継続投与期）に示す。

日本人部分集団では，51 名（UPA 15 mg / UPA 15 mg 群 16 名，UPA 30 mg / UPA 30 mg 群 17 名，PBO / UPA 15 mg 群 9 名，PBO / UPA 30 mg 群 9 名）が盲検継続投与期に移行し，PBO / UPA 15 mg 群の 1 名を除くすべての被験者が治験薬の投与を受けた。投与 52 週時データカットオフ日までに治験薬の投与を中止した被験者は 2 名（UPA 15 mg / UPA 15 mg 群 2 名）であり，中止理由はいずれも同意撤回であった。

被験者の内訳は，日本人部分集団及び ITT_M 集団全体でおおむね類似していた。

#### 2.7.3.3.3.1.2.2 主要評価項目

投与 16 週時に EASI 75 を達成した被験者の割合，並びに投与 16 週時の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合について，ITT_M 集団全体及び日本人部分集団の比較を表 2.7.3-46 に示す。

日本人部分集団では，投与 16 週時に EASI 75 を達成した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（UPA 15 mg 群 $P = 0.002$，UPA 30 mg 群 $P < 0.001$）。投与 16 週時の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（UPA 15 mg 群 $P = 0.009$，UPA 30 mg 群 $P = 0.001$）。

UPA 15 mg 群及び 30 mg 群のいずれでも，日本人部分集団の主要評価項目の結果は，ITT_M 集団全体の結果と一貫していた。

表 2.7.3-46. 投与 16 週時に EASI 75 を達成した被験者の割合，並びに投与 16 週時の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合の全体の試験対象集団及び日本人部分集団の比較（NRI-C，ITT_M 集団，日本人部分集団）：M16-047 試験

| | | | | Response Rate Difference (Upadacitinib – placebo) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Endpoint | Treatment | N | Response Rate (95% CI)[a] | Adjusted Difference | (95% CI)[b] | P-value[b] |
| EASI 75 | | | | | | |
| 全体 | Placebo | 304 | 26.4 (21.5, 31.4) | | | |
| | Upadacitinib 15 mg QD | 300 | 64.6 (59.1, 70.0) | 38.1 | (30.8, 45.4) | < 0.001*** |
| | Upadacitinib 30 mg QD | 297 | 77.1 (72.3, 81.9) | 50.6 | (43.8, 57.4) | < 0.001*** |
| 日本人 | Placebo | 18 | 27.8 (7.1, 48.5) | | | |
| | Upadacitinib 15 mg QD | 16 | 68.8 (46.0, 91.5) | 41.8 | (15.5, 68.0) | 0.002** |
| | Upadacitinib 30 mg QD | 17 | 76.5 (56.3, 96.6) | 51.0 | (27.6, 74.3) | < 0.001*** |
| vIGA-AD score 0 or 1 with at least 2 grades of reduction from baseline | | | | | | |
| 全体 | Placebo | 304 | 10.9 (7.4, 14.4) | | | |
| | Upadacitinib 15 mg QD | 300 | 39.6 (34.1, 45.2) | 28.5 | (22.1, 34.9) | < 0.001*** |
| | Upadacitinib 30 mg QD | 297 | 58.6 (53.0, 64.2) | 47.6 | (41.1, 54.0) | < 0.001*** |
| 日本人 | Placebo | 18 | 11.1 (0.0, 25.6) | | | |
| | Upadacitinib 15 mg QD | 16 | 43.8 (19.4, 68.1) | 33.8 | (8.5, 59.0) | 0.009** |
| | Upadacitinib 30 mg QD | 17 | 52.9 (29.2, 76.7) | 43.3 | (17.9, 68.7) | 0.001** |

CI = confidence interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; QD = once daily; NRI-C = non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19; QD = once daily; vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for atopic dermatitis.

a. 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.

b. Across the strata, 95% CI for adjusted difference and P-value are calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted for strata for the comparison of two treatment groups. The calculations at each visit are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation only if there are no missing data due to COVID-19.

For comparisons: ***, **, * statistically significant at the 0.001, 0.01, 0.05 level, respectively.

相互参照：M16-047 試験 CSR W16 Table 14.2　2.1.1, Table 14.2　3.1.1, W16 Japan Study Data Table 14.2　2.1.1_J, Table 14.2　3.1.1_J



222

#### 2.7.3.3.3.1.2.3 副次評価項目

M16–047 試験の二重盲検期の重要な副次評価項目及びその他の評価項目の結果（日本人部分集団，ITT_M 集団全体）を以下に示す。

- 投与 16 週時に EASI 90 を達成した被験者の割合：M16-047 試験 16 週時 Japan Study Data Table 14.2 2.3.1 J（日本人部分集団，二重盲検投与期），表 2.7.3-40（ITT_M 集団全体，二重盲検投与期）
- 投与 16 週時に EASI 100 を達成した被験者の割合：M16-047 試験 16 週時 Japan Study Data Table 14.2 2.4.1 J（日本人部分集団，二重盲検投与期），表 2.7.3-41（ITT_M 集団全体，二重盲検投与期）
- 投与 16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率（%）：M16-047 試験 16 週時 Japan Study Data Table 14.2 2.6.1 J（日本人部分集団，二重盲検投与期），表 2.7.3-42（ITT_M 集団全体，二重盲検投与期）
- vIGA-AD スコアが 0 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合：M16-047 試験 16 週時 Japan Study Data Table 14.2 3.2.1 J（日本人部分集団，二重盲検投与期），M16-047 試験総括報告書（16 週時）Table 14.2 3.2.1（ITT_M 集団全体，二重盲検投与期）
- 最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合：表 2.7.3-47（日本人部分集団，二重盲検投与期），M16-047 試験総括報告書（16 週時）Table 14.2 4.1.1（ITT_M 集団全体，二重盲検投与期）
- 投与 16 週時の最悪のかゆみの NRS のベースラインからの変化率（%）：M16-047 試験 16 週時 Japan Study Data Table 14.2 4.3.1 J（日本人部分集団，二重盲検投与期），M16-047 試験総括報告書（16 週時）Table 14.2 4.3.1（ITT_M 集団全体，二重盲検投与期）

日本人部分集団では，最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった（UPA 15 mg 群 $P = 0.009$，UPA 30 mg 群 $P < 0.001$，表 2.7.3-47）。

この結果を含めて，日本人部分集団では，大部分の重要な副次評価項目及びその他の評価項目で，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意又は数値的に改善効果が高かった。

日本人部分集団の被験者数は少なく，解釈には限りがあるものの，日本人部分集団での投与 16 週時の重要な副次評価項目及びその他の評価項目の結果は，ITT_M 集団全体での結果とおおむね一貫していた。

表 2.7.3-47. 日本人部分集団での最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合（NRI-C，ITT_M 集団，日本人部分集団）：M16-047 試験

| | | | Response Rate Difference (Upadacitinib – placebo) | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Treatment | N | Response Rate (95% CI)[a] | Adjusted Difference | (95% CI)[b] | P-value[b] |
| Placebo | 18 | 16.7 (0.0, 33.9) | | | |
| Upadacitinib 15 mg QD | 16 | 56.3 (31.9, 80.6) | 39.5 | (9.8, 69.3) | 0.009** |
| Upadacitinib 30 mg QD | 17 | 82.4 (64.2, 100.0) | 66.2 | (42.1, 90.4) | < 0.001*** |

CI = confidence interval; NRS = Numerical Rating Scale; QD = once daily; NRI-C = non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19; QD = once daily; vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for atopic dermatitis.

a. 95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure if there are missing data due to COVID-19 or is based on the normal approximation to the binomial distribution if there are no missing data due to COVID-19.

b. Across the strata, 95% CI for adjusted difference and P-value are calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted for strata for the comparison of two treatment groups. The calculations at each visit are based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-responder imputation only if there are no missing data due to COVID-19.

For comparisons: ***, **, * statistically significant at the 0.001, 0.01, 0.05 level, respectively.

相互参照：M16-047 試験 W16 Japan Study Data Table 14.2　4.1.1_J

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

日本人部分集団の投与 52 週時までの有効性評価項目の結果を以下に示す。ITT_M 集団全体の投与 52 週時までの有効性評価項目の結果は，2.7.3.5 項に示した。

- EASI 75 を達成した被験者の割合：M16-047 試験 52 週時 Japan Study Data Figure 14.2　18.1.1_J
- EASI 50 を達成した被験者の割合：M16-047 試験 52 週時 Japan Study Data Table 14.2　1.2_J
- EASI 90 を達成した被験者の割合：M16-047 試験 52 週時 Japan Study Data Figure 14.2　18.2.1_J
- EASI 100 を達成した被験者の割合：M16-047 試験 52 週時 Japan Study Data Figure 14.2　18.3.1_J
- EASI スコアのベースラインからの変化率（%）：M16-047 試験 52 週時 Japan Study Data Figure 14.2　18.4.1_J
- vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合：M16-047 試験 52 週時 Japan Study Data Figure 14.2　19.1.1_J
- vIGA-AD スコアが 0 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合：M16-047 試験 52 週時 Japan Study Data Table 14.2　2.2_J



224

- 最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合：M16-047 試験 52 週時 Japan Study Data Figure 14.2　20.1.1_J
- 最悪のかゆみの NRS がベースラインで 1 を超えていた被験者のうち，最悪のかゆみの NRS 0 又は 1 を達成した被験者の割合：M16-047 試験 52 週時 Japan Study Data Figure 14.2　20.2.1_J
- 最悪のかゆみの NRS のベースラインからの変化率（%）：M16-047 試験 52 週時 Japan Study Data Figure 14.2　20.3.1_J

日本人部分集団では，EASI 75 を達成した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時までおおむね維持された。vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時までおおむね維持された。最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時までおおむね維持された。

これらの結果を含めて，日本人部分集団では，大部分の有効性評価項目で，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群の有効性は，投与 16 週時から投与 52 週時までおおむね持続した。

日本人部分集団の被験者数は少なく，解釈には限りがあるものの，日本人部分集団の投与 52 週時までの有効性評価項目の結果は，ITT_M 集団全体の結果とおおむね一貫していた。

#### 2.7.3.3.3.2　部分集団別の有効性解析

##### 2.7.3.3.3.2.1　M16-045 試験

M16-045 試験の ITT_M 集団を対象として，投与 16 週時に EASI 75 を達成した被験者の割合，並びに投与 16 週時の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合について，以下の部分集団別に解析した。

- 年齢（18 歳未満，18 歳以上）
- 年齢（18 歳未満，18 歳以上 40 歳未満，40 歳以上）
- 性別（男性，女性）
- BMI（25 kg/m$^2$ 未満，25 kg/m$^2$ 以上 30 kg/m$^2$ 未満，30 kg/m$^2$ 以上）
- 人種（白人，アジア人，その他）
- 体重（中央値［71 kg］未満，中央値［71 kg］以上）
- 地理的地域（米国・プエルトリコ・カナダ，日本，中国，その他）
- ベースラインの vIGA-AD（3，4）

- ベースラインの EASI（中央値［25.8］未満，中央値［25.8］以上）
- 高感度 C-反応性蛋白（以下「hsCRP」）（中央値［1.4 mg/dL］未満，中央値［1.4 mg/dL］以上）
- 過去の全身療法歴（あり，なし）
- 副腎皮質ステロイド外用薬又はカルシニューリン阻害外用薬に対する不耐性（あり，なし）
- 局所療法に対する効果不十分（あり，なし）

部分集団別の解析結果を付録 図 2.7.3.6-21（EASI 75 を達成した被験者の割合）及び図 2.7.3.6-22（vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合）に示す。

18 歳未満の部分集団（青少年被験者）では，投与 16 週時に EASI 75 を達成した被験者の割合，並びに投与 16 週時の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合は，いずれも PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で高く，各 UPA 群の PBO 群に対するリスク差の 95%信頼区間は 0 を含まなかった。他の年齢別の部分集団（18 歳以上，18 歳以上 40 歳未満，40 歳以上）でも，18 歳未満の部分集団と同様の結果であった。

投与 16 週時に EASI 75 を達成した被験者の割合，並びに投与 16 週時の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合は，すべての部分集団で PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で高く，各 UPA 群の PBO 群に対するリスク差の 95%信頼区間は 0 を含まなかった。

解析したすべての部分集団で，PBO 群と比較して UPA 15mg 群及び 30mg 群は，一貫して有効性を示した。また，被験者数の少ない一部の部分集団を除くすべての部分集団で，UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群は，一貫して数値的に高い有効性を示し，各部分集団での各 UPA 群の有効性は類似していた。

#### 2.7.3.3.3.2.2 M16-047 試験

M16-047 試験の ITT_M 集団を対象として，投与 16 週時に EASI 75 を達成した被験者の割合，並びに投与 16 週時の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合について，以下の部分集団別に解析した。

- 年齢（18 歳未満，18 歳以上）
- 年齢（18 歳未満，18 歳以上 40 歳未満，40 歳以上）
- 性別（男性，女性）

- BMI（25 kg/m$^2$ 未満，25 kg/m$^2$ 以上 30 kg/m$^2$ 未満，30 kg/m$^2$ 以上）
- 人種（白人，アジア人，その他）
- 体重（中央値［73.11 kg］未満，中央値［73.11 kg］以上）
- 地理的地域（米国・プエルトリコ・カナダ，日本，中国，その他）
- ベースラインの vIGA-AD（3，4）
- ベースラインの EASI（中央値［25.8］未満，中央値［25.8］以上）
- hsCRP（中央値［1.41 mg/dL］未満，中央値［1.41 mg/dL］以上）
- 過去の全身療法歴（あり，なし）
- 副腎皮質ステロイド外用薬又はカルシニューリン阻害外用薬に対する不耐性（あり，なし）
- 局所療法に対する効果不十分（あり，なし）

部分集団別の解析結果を付録 図 2.7.3.6-23（EASI 75 を達成した被験者の割合）及び図 2.7.3.6-24（vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合）に示す。

18 歳未満の部分集団（青少年被験者）では，投与 16 週時に EASI 75 を達成した被験者の割合，並びに投与 16 週時の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合は，いずれも PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で高く，各 UPA 群の PBO 群に対するリスク差の 95%信頼区間は 0 を含まなかった。他の年齢別の部分集団（18 歳以上，18 歳以上 40 歳未満，40 歳以上）でも，18 歳未満の部分集団と同様の結果であった。

投与 16 週時に EASI 75 を達成した被験者の割合，並びに投与 16 週時の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合は，すべての部分集団で PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で高かった。また，その他の人種（アメリカインディアン・アラスカ先住民，ハワイ先住民・その他の太平洋諸島の住民，黒人・アフリカ系アメリカ人が該当）の部分集団での，両 UPA 群の投与 16 週時に EASI 75 を達成した被験者の割合，及び UPA 15 mg 群の投与 16 週時の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合を除き，すべての部分集団で各 UPA 群の PBO 群に対するリスク差の 95%信頼区間は 0 を含まなかった。

解析したすべての部分集団で，PBO 群と比較して UPA 15mg 群及び 30mg 群は，一貫して有効性を示した。また，被験者数の少ない一部の部分集団を除くすべての部分集団で，UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群は，一貫して数値的に高い有効性を示し，各部分集団での各 UPA 群の有効性は類似していた。

#### 2.7.3.3.3.2.3 M16-048 試験

M16-048 試験の第 1 ピリオドの ITT 集団を対象として，投与 16 週時の EASI スコアのベースラインからの変化率（%），投与 16 週時に EASI 75 を達成した被験者の割合，投与 16 週時に IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合，投与 16 週時の移動平均に基づくかゆみの NRS のベースラインからの変化率（%），及びかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，投与 16 週時にかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合について，以下の部分集団別に解析した（付録 表 2.7.3.6-89，表 2.7.3.6-90，表 2.7.3.6-91，表 2.7.3.6-92，表 2.7.3.6-93）。

- 年齢（40 歳未満，40 歳以上 64 歳以下，65 歳以上）
- 性別（男性，女性）
- BMI（25 kg/m$^2$ 未満，25 kg/m$^2$ 以上 30 kg/m$^2$ 未満，30 kg/m$^2$ 以上 40 kg/m$^2$ 未満，40 kg/m$^2$ 以上）
- 人種（白人，アジア人，その他）
- 体重（中央値［76.5 kg］未満，中央値［76.5 kg］以上）

いずれの評価項目でも，被験者数の少ない一部の部分集団を除くほとんどの部分集団で，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で高かった。

### 2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

#### 2.7.3.4.1 用法・用量（案）

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

#### 2.7.3.4.2 用法・用量設定の根拠

##### 2.7.3.4.2.1 第 III 相比較試験のための用法・用量の設定根拠

第 III 相試験のウパダシチニブの用量は，第 IIb 相比較試験（M16-048 試験）の有効性及び安全性の曝露-反応解析に基づき，「青少年及び成人被験者を対象としたウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg 1 日 1 回投与」と設定した。設定根拠を以下に示す。

解析の結果，EASI 75，EASI 90 並びに IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合は，ウパダシチニブの血漿中曝露量の増加に伴い上昇することが示された。有効性，特に EASI 90 及び IGA 0/1 では，検討した曝露量の範囲内で明確なプラトーには達していなかった。第 III 相試験

のおおよその被験者数での曝露-反応モデルを用いたシミュレーションより，プラセボの EASI 75，EASI 90 並びに IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合がそれぞれ 9%，2%及び 2%であったのに対し，15mg ではそれぞれ 48%，26%及び 29%と予想された。30mg においては，これらの評価項目で，さらに約 20%有効性が高いと予想された。また，15mg より低用量（7.5mg 等）においては，中等症から重症の AD 患者において満足できる有効性は示さないと予想された。

M16-048 試験の安全性では関節リウマチ及びクローン病の第 II 相試験と同様に，ウパダシチニブ曝露の上昇に伴いナチュラルキラー（以下「NK」）細胞数減少，低密度リポ蛋白質-コレステロール（以下「LDL」）及び高密度リポ蛋白質-コレステロール（以下「HDL」）増加，ヘモグロビン低下，クレアチンホスホキナーゼ（以下「CPK」）上昇の傾向が観察された。また，M16-048 試験でグレード 1 以上の貧血を発現した被験者と当該被験者のウパダシチニブ曝露間で，曝露-反応関係は認められなかった。このことから，当該試験において評価した曝露の範囲内におけるウパダシチニブ曝露と，アトピー性皮膚炎患者における軽度のヘモグロビンの低下は臨床的に関連しない可能性が示唆された。さらに，曝露-反応解析の結果から，ウパダシチニブの用量を 15mg から 30mg に増量しても，臨床検査値に対して臨床的に意味のある影響はないと予測された。

日本人及び中国人の健康人被験者を対象とした第 I 相試験の結果及び複数の第 I 相/第 II 相試験（関節リウマチ，クローン病，アトピー性皮膚炎）の母集団薬物動態解析の結果より，ウパダシチニブの薬物動態は民族的要因の影響を受けないと考えられた。速放カプセルの単回及び反復投与時のウパダシチニブの曝露を，用量で補正し，アジア人（日本人及び中国人）被験者と欧米被験者で比較した結果，それぞれの曝露量は同程度であった。さらに第 I 相試験，関節リウマチ第 II 試験，クローン病第 II 試験及びアトピー性皮膚炎第 II 試験より利用可能なすべてのデータを用いて予備的母集団薬物動態解析によりアジア人におけるウパダシチニブの薬物動態を評価した結果，いずれのパラメータ（クリアランス，分布容積，吸収速度定数）においても有意な差は認められなかった。これらの結果から，ウパダシチニブの薬物動態は人種差の影響を受けにくいと判断した。

#### 2.7.3.4.2.2 第 III 相比較試験の結果

##### 2.7.3.4.2.2.1 M16-045 試験成績

M16-045 試験では，主要評価項目の投与 16 週時に EASI 75 を達成した被験者の割合，及び投与 16 週時の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合は，UPA 15 mg 群及び 30 mg 群はいずれも PBO 群よりも統計学的に有意に高かった。すべての副次評価項目でも一貫して，UPA 15 mg 群及び 30 mg 群はいずれも PBO 群よりも統計学的に有意に高かった（2.7.3.2.1 項）。

青少年部分集団解析

主要評価項目（投与後 16 週時に EASI 75 を達成した被験者の割合，投与後 16 週時の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合）の 18 歳未満（青少年）の部分集団解析では，UPA 15 mg 群及び 30 mg 群は PBO 群に対して統計学的に有意に改善を認めた。青少年被験者の結果は，全体集団の結果と一貫していた。

すべての副次評価項目の 18 歳未満（青少年）の部分集団解析では，大部分の結果で UPA 15 mg 群及び 30 mg 群は PBO 群に対して統計学的に有意に改善を認め，統計学的有意差が認められなかった評価項目でも数値的に高い有効性を示した。青少年被験者の結果は，全体集団の結果と一貫していた（2.7.3.2.1 項）。

日本人部分集団解析

主要評価項目の日本人部分集団解析では，UPA 15 mg 群及び 30 mg 群がプラセボ群に対して統計学的に有意に改善を認め，日本人部分集団での主要評価項目の結果は，全体的な傾向で全体集団での結果との大きな違いは認められなかった。

重要な副次評価項目の日本人部分集団解析では，大部分の項目において UPA 15mg 群及び 30 mg 群が PBO 群に対して統計学的に有意に又は数値的に高く改善を認めた。日本人部分集団の被験者数は少なく，解釈には限りがあるものの，日本人部分集団での重要な副次評価項目の結果は，全体集団での結果とおおむね一貫していた（2.7.3.3.3.1.1 項）。

長期有効性評価

UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群で投与 16 週時に得られた治療反応は，投与 52 週時までおおむね維持された。EASI 75 を達成した被験者の割合，及び vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合は，投与 52 週時までのすべての来院時で UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg / UPA 30 mg 群で数値的に高かった。EASI 90 及び EASI 100 を達成した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群で投与 16 週時から投与 52 週時までおおむね維持された。EASI 90 及び EASI 100 を達成した被験者の割合は，投与 52 週時までのすべての来院時で UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg / UPA 30 mg 群で数値的に高かった。

長期投与では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群で投与 16 週時に得られた最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は，投与 52 週時までおおむね維持された。最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は，投与 52 週時までのすべての来院時で UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg / UPA 30 mg 群で数値的に高かった。

アトピー性皮膚炎の症状の改善，アトピー性皮膚炎の影響の改善，及びアトピー性皮膚炎の QOL の改善に関する評価項目では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群で

投与 16 週時に得られた反応は，投与 52 週時まで維持された。いずれの評価項目でも，UPA 30 mg / UPA 30 mg 群は UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して高い改善傾向が認められた。

以上の主要評価項目及びすべての副次評価項目で，青少年被験者の結果は，全体集団の結果とおおむね一貫していた。

日本人部分集団の被験者数は少なく，解釈には限りがあるものの，日本人部分集団での主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果は，全体集団での結果とおおむね一貫していた（2.7.3.3.3.1.1 項，2.7.3.5 項）。

### 2.7.3.4.2.2.2 M16-047 試験成績

M16-047 試験では，主要評価項目の投与 16 週時に EASI 75 を達成した被験者の割合及び投与 16 週時の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合は，UPA 15 mg 群及び 30 mg 群がプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった。すべての副次評価項目でも一貫して，UPA 15 mg 群及び 30 mg 群はいずれも PBO 群よりも統計学的に有意に高かった（2.7.3.2.2 項）。

青少年部分集団解析

主要評価項目の 18 歳未満（青少年）の部分集団解析では，UPA 15 mg 群及び 30 mg 群が PBO 群に対して統計学的に有意に改善を認めた。青少年被験者の結果は，全体集団の結果と一貫していた。

副次的評価項目の 18 歳未満（青少年）の部分集団解析では，大部分の結果で UPA 15 mg 群及び 30 mg 群が PBO 群に対して統計学的に有意に改善を認め，統計学的有意差が認められなかった評価項目でも数値的に高い有効性を示した。青少年被験者の結果は，全体集団の結果と一貫していた（2.7.3.2.2 項）。

日本人部分集団解析

主要評価項目の日本人部分集団解析では，UPA 15 mg 群及び 30 mg 群が PBO 群に対して統計学的に有意に改善を認め，日本人部分集団での主要評価項目の結果は，全体的な傾向で全体集団での結果との大きな違いは認められなかった。

重要な副次評価項目の日本人部分集団解析では，大部分の項目で UPA 15 mg 群及び 30 mg 群が PBO 群に対して統計学的に有意に又は数値的に高く改善を認めた。日本人部分集団の被験者数は少なく，解釈には限りがあるものの，日本人部分集団での重要な副次評価項目の結果は，全体集団での結果とおおむね一貫していた（2.7.3.3.3.1.2 項）。

長期有効性評価

UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群で投与 16 週時に得られた治療反応は，投与 52 週時までおおむね維持された。EASI 75 を達成した被験者の割合，及び vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合は，投

与 52 週時までのすべての来院時で UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg / UPA 30 mg 群で数値的に高かった。EASI 90 及び EASI 100 を達成した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群で投与 16 週時から投与 52 週時までおおむね維持された。EASI 90 及び EASI 100 を達成した被験者の割合は，投与 52 週時までのすべての来院時で UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg / UPA 30 mg 群で数値的に高かった。

長期投与では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群で投与 16 週時に得られた最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は，投与 52 週時までおおむね維持された。最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は，投与 52 週時までのすべての来院時で UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg / UPA 30 mg 群で数値的に高かった。

アトピー性皮膚炎の症状の改善，アトピー性皮膚炎の影響の改善，及びアトピー性皮膚炎の QOL の改善に関する評価項目では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群で投与 16 週時に得られた反応は，投与 52 週時まで維持された。いずれの評価項目でも，UPA 30 mg / UPA 30 mg 群は UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して高い改善傾向が認められた。

以上の主要評価項目及びすべての副次評価項目で，青少年被験者の結果は，全体集団の結果とおおむね一貫していた。

日本人部分集団の被験者数は少なく，解釈には限りがあるものの，日本人部分集団での主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果は，全体集団での結果とおおむね一貫していた（2.7.3.3.3.1.2 項，2.7.3.5 項）。

### 2.7.3.4.2.2.3 M17-377 試験成績

M17-377 試験では，その他の探索的評価項目である投与 16 週時に EASI 75 を達成した被験者の割合及び投与 16 週時の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合は，UPA 15 mg 群及び 30 mg 群が PBO 群よりも統計学的に有意に高かった（EASI 75 を達成した被験者の割合：64.8%［UPA 15 mg 群］，74.7%［UPA 30 mg 群］，18.9%［PBO 群］，vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合：40.7%［UPA 15 mg 群］，47.3%［UPA 30 mg 群］，6.7%［PBO 群］）。

皮膚症状の改善に関する主な評価項目（EASI 75 を達成した被験者の割合，EASI 90 を達成した被験者の割合，vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合）では，投与 4 週時及び 8 週時の vIGA-AD スコアを除くすべてで，投与 2 週時から 16 週時までの来院ごとの達成率は UPA 30 mg 群が UPA 15 mg 群より高かった。最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，投与 16 週時に最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び 30 mg 群で統計学的に有意に高かった。投与 1 週時及び 3 週時を除くすべての評価時点で，最悪のかゆみの NRS スコアの評価項目の達成率は，投与 16 週時まで UPA 30 mg 群が UPA 15 mg 群より高かった（2.7.3.2.3 項）。

これら，有効性の結果は，同じデザインである M16-047 試験の結果と類似していた。

長期有効性評価

UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群で投与 16 週時に得られた治療反応は，投与 52 週時までおおむね維持された。これらの結果は，同じデザインである M16-047 試験の結果と類似していた。

#### 2.7.3.4.2.3 有効性の曝露-反応関係

中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象とした第 IIb 相比較試験及び第 III 相比較試験における曝露-反応解析の結果を 2.7.2.4 項に記載した。

曝露-反応解析の結果から，本申請の用法・用量が適切であることが示された。

#### 2.7.3.4.2.4 まとめ

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

安全性データでは，ウパダシチニブ 15mg 及び 30mg 1 日 1 回投与は許容可能な安全性プロファイルを示した（2.7.4 項）。

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

12 歳以上 18 歳未満の青少年被験者の安全性プロファイルは成人被験者と一貫しており，かつ 15mg では他疾患を含めた十分な安全性データが集積されていることから，12 歳以上の小児患者に 15mg を投与することは適切であると考えた。一方で，アトピー性皮膚炎のプログラムでは 15mg と 30mg で全体的な有害事象の発現率には大きな差はなかったものの，一部の安全性で用量依存性が認められたこと，また新たな患者集団である小児患者について結論を述べるにはウ

パダシチニブ全体のプログラムでは 30mg を投与したデータの充足性が不十分である可能性が残ることから，小児患者では現時点では 15mg のみの適応とし，本申請でデータパッケージとして含まれていない M16-045 及び M16-047 試験の青少年サブスタディ等の十分な安全性データの集積が認められた時点で，30mg の適切性について判断を行いたいと考える。

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

以上より，用法・用量（案）について次のとおりとした。

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

通常，12 歳以上かつ体重 30kg 以上の小児にはウパダシチニブとして 15mg を 1 日 1 回経口投与する。

### 2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

本承認申請時点で，M16-048 試験は完了しているが，それ以外の試験は実施中である。

本項では，M16-045 試験，M16-047 試験及び M17-377 試験の投与 52 週時までの有効性の成績，並びに M16-048 試験の投与 88 週時までの有効性の成績を評価する。

M16-045 試験，M16-047 試験及び M17-377 試験では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群の有効性は，投与 16 週時から投与 52 週時まで持続した。大部分の有効性の評価項目で，UPA 30 mg / UPA 30 mg 群は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して投与 52 週時まで高い有効性を示した。

M16-048 試験では，UPA 7.5 mg / UPA 7.5 mg 群，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群の有効性は，投与 88 週時まで持続した。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群は，第 1 ピリオド及び第 2 ピリオドを通して，主な有効性の評価項目で，他の投与群と比較して高い有効性を示した。

#### 2.7.3.5.1 EASI

M16-048 試験での EASI スコアの投与 16 週時（再ランダム化を実施）からの変化率（%）は，UPA 30 mg / PBO 群と比較して，UPA 30 mg / UPA 30 mg 群で投与 40 週時を除き統計学的に有意

に高く（投与 20 週時：$P = 0.010$），この改善効果は投与 88 週時まで持続した（付録 表 2.7.3.6-94）。

投与 16 週時に EASI 75 レスポンダーとして再ランダム化された被験者では，UPA 15 mg / PBO 群及び UPA 30 mg / PBO 群で，それぞれ UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群と比較して EASI 50 反応の喪失が早期に認められた。また，EASI 50 反応を喪失した被験者の割合も，UPA 15 mg / PBO 群及び UPA 30 mg / PBO 群で，それぞれ UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群と比較して高かった（付録 図 2.7.3.6-25）。PBO / UPA 30 mg 群では，第 1 ピリオドの UPA 30 mg 群で認められた有効性と同程度の結果が確認された。

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

M16-045 試験では，EASI 75，EASI 50，EASI 90 及び EASI 100 を達成した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時までおおむね維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に高かった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時まで持続した（M16-045 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　1.2，付録 図 2.7.3.6-26，図 2.7.3.6-27，図 2.7.3.6-28）。

EASI スコアのベースラインからの変化率（%）は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時までおおむね維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に大きかった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時まで持続した（M16-045 試験総括報告書［52 週時］Figure 14.2　19.4.2）。

青少年被験者では，EASI 75 を達成した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された。この結果を含めて，EASI 関連の評価項目では，青少年被験者の結果は ITT_M 集団全体の結果と一貫していた（M16-045 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　1.1.2，Table 14.2　1.2，Table 14.2　1.3.2，Table 14.2　1.4.2，Table 14.2　1.7）。

M16-047 試験では，EASI 75，EASI 50，EASI 90 及び EASI 100 を達成した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時までおおむね維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に高かった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時までおおむね持続した（M16-047 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　1.2，付録 図 2.7.3.6-29，図 2.7.3.6-30，図 2.7.3.6-31）。

EASI スコアのベースラインからの変化率（%）は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時までおおむね維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に大きかった。PBO /

UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時まで持続した（M16-047 試験総括報告書［52 週時］Figure 14.2　18.4.2）。

青少年被験者では，EASI 75 を達成した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された。この結果を含めて，EASI 関連の評価項目では，青少年被験者の結果は ITT_M 集団全体の結果と一貫していた（M16-047 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　1.1.1，Table 14.2　1.2，Table 14.2　1.3.2，Table 14.2　1.4.2，Table 14.2　1.7）。

M17-377 試験では，EASI 75，EASI 50 及び EASI 90 を達成した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，盲検継続投与期移行時から投与 52 週時まで維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に高かった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時まで持続した（M17-377 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　1.1，Table 14.2　2.1，Table 14.2　3.1，付録 図 2.7.3.6-32）。

EASI スコアのベースラインからの変化率（%）及び変化量は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，盲検継続投与期移行時から投与 52 週時まで維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に大きかった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時まで持続した（M17-377 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　5.2，Table 14.2　6.2）。

青少年被験者では，盲検継続投与期移行時に EASI 75 を達成した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，盲検継続投与期移行時から投与 52 週時まで維持された（M17-377 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　1.1）。

### 2.7.3.5.2　IGA

M16-048 試験で，IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合は，UPA 30 mg / PBO 群と比較して，UPA 30 mg / UPA 30 mg 群で投与 20 週時から統計学的に有意に高く（投与 20 週時：$P < 0.001$），この改善効果は投与 88 週時まで持続した（M16-048 試験総括報告書 Table 14.2　2.3.1，付録 図 2.7.3.6-33）。

IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合は，PBO / PBO 群と比較して PBO / UPA 30 mg 群で，投与 24～64 週時まで統計学的に有意に高く（投与 24 週時：$P = 0.001$），この改善効果は投与 88 週時まで持続した（M16-048 試験総括報告書 Table 14.2　2.3.1，付録 図 2.7.3.6-33）。

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

M16-045 試験では，vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群の



236

いずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時までおおむね維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に高かった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時まで持続した（M16-045 試験総括報告書［52 週時］付録 図 2.7.3.6-34）。

vIGA-AD スコアが 0 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に高かった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時まで持続した（M16-045 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　2.2）。

青少年被験者では，vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時までおおむね維持された。この結果を含めて，vIGA-AD スコア関連の評価項目では，青少年被験者の結果は ITT_M 集団全体の結果と一貫していた（M16-045 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　2.1.2，Table 14.2　2.2）。

M16-047 試験では，vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時までおおむね維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に高かった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時まで持続した（M16-047 試験総括報告書［52 週時］付録 図 2.7.3.6-35）。

vIGA-AD スコアが 0 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に高かった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時まで持続した（M16-047 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　2.2）。

青少年被験者では，vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時までおおむね維持された。この結果を含めて，vIGA-AD スコア関連の評価項目では，青少年被験者の結果は ITT_M 集団全体の結果と一貫していた（M16-047 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　2.1.1，Table 14.2　2.2）。

M17-377 試験では，vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，盲検継続投与期移行時から投与 52 週時まで維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg

群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に高かった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時まで持続した（M17-377 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　7.1，付録 図 2.7.3.6-36）。

青少年被験者では，vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，盲検継続投与期移行時から投与 52 週時までおおむね維持された（M17-377 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　7.1）。

### 2.7.3.5.3　かゆみの NRS

M16-048 試験でのかゆみの NRS のベースラインからの変化率（%）は，UPA 7.5 mg / UPA 7.5 mg 群，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，それぞれ UPA 7.5 mg / PBO 群，UPA 15 mg / PBO 群及び UPA 30 mg / PBO 群と比較して，投与 18 週時又は 19 週時から統計学的に有意に高く（投与 19 週時では UPA 7.5 mg / UPA 7.5 mg 群：$P = 0.005$，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群：$P = 0.006$，UPA 30 mg / UPA 30 mg 群：$P < 0.001$），この改善効果は投与 88 週時まで持続した（付録 表 2.7.3.6-95）。また，かゆみの NRS のベースラインからの変化率（%）は，PBO / PBO 群と比較して PBO / UPA 30 mg 群で投与 17 週時から統計学的に有意に高く（投与 17 週時：$P = 0.002$），この改善効果は投与 88 週時まで持続した（付録 表 2.7.3.6-95）。

かゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，かゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は，UPA 30 mg / PBO 群と比較して UPA 30 mg / UPA 30 mg 群で，投与 18～76 週時まで統計学的に有意に高く（投与 18 週時：$P = 0.035$），この改善効果は投与 88 週時まで持続した（M16-048 試験総括報告書 Table 14.2　2.4.2，付録 図 2.7.3.6-37）。また，かゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は，PBO / PBO 群と比較して PBO / UPA 30 mg 群で，投与 17～64 週時まで統計学的に有意に高く（投与 17 週時：$P = 0.016$），この改善効果は投与 88 週時まで持続した（M16-048 試験総括報告書 Table 14.2　2.4.2，付録 図 2.7.3.6-37）。

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

M16-045 試験では，最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時までおおむね維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に高かった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時までおおむね持続した（M16-045 試験総括報告書［52 週時］付録 図 2.7.3.6-38）。

最悪のかゆみの NRS がベースラインで 1 を超えていた被験者のうち，最悪のかゆみの NRS が 0 又は 1 を達成した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群

のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時までおおむね維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に高かった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時までおおむね持続した（M16-045 試験総括報告書［52 週時］付録 図 2.7.3.6-39）。

最悪のかゆみの NRS のベースラインからの変化率（%）及び変化量は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時までおおむね維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に大きかった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，PBO / UPA 15 mg 群の変化率（%）を除き，この改善効果は投与 52 週時までおおむね持続した（M16-045 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　3.4，Figure 14.2　21.3.2）。

青少年被験者では，最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された。この結果を含めて，最悪のかゆみの NRS 関連の評価項目では，青少年被験者の結果は ITT_M 集団全体の結果と一貫していた（M16-045 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　3.1.2，Table 14.2　3.2.2，Table 14.2　3.3.2，Table 14.2　3.4）。

M16-047 試験では，最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時までおおむね維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に高かった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時までおおむね持続した（M16-047 試験総括報告書［52 週時］付録 図 2.7.3.6-40）。

最悪のかゆみの NRS がベースラインで 1 を超えていた被験者のうち，最悪のかゆみの NRS が 0 又は 1 を達成した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時までおおむね維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に高かった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時までおおむね持続した（M16-047 試験総括報告書［52 週時］付録 図 2.7.3.6-41）。

最悪のかゆみの NRS のベースラインからの変化率（%）及び変化量は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群で，投与 16 週時から投与 52 週時までおおむね維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に大きかった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時までおおむね持続した（M16-047 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　3.4，Figure 14.2　20.3.2）。

青少年被験者では，最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された。この結果を含めて，最悪のかゆみの NRS 関連の評価項目では，青少年被験者の結果は ITT_M 集団全体の結果と一貫していた（M16-047 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　3.1.1，Table 14.2　3.2.2，Table 14.2　3.3.2，Table 14.2　3.4）。

M17-377 試験では，最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，盲検継続投与期移行時から投与 52 週時まで維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に高かった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時まで持続した（M17-377 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　9.1，付録 図 2.7.3.6-42）。

盲検継続投与期移行時の最悪のかゆみの NRS のベースラインからの変化率（%）及び変化量は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，盲検継続投与期移行時から投与 52 週時まで維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に大きかった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時まで持続した（M17-377 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　10.2，Table 14.2　11.2）。

青少年被験者では，最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，盲検継続投与期移行時から投与 52 週時まで維持された（M17-377 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　9.1）。

### 2.7.3.5.4　POEM

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

M16-045 試験では，ベースライン時の POEM スコアが 4 以上であった被験者のうち，POEM スコアがベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に高かった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時まで持続した（M16-045 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　4.1）。

ベースライン時の POEM 睡眠項目スコアが 0 を超えていた被験者のうち，POEM 睡眠項目スコア 0 を達成した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に高かった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA

30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時まで持続した（M16-045 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　4.2）。

POEM スコアのベースラインからの変化率（%）及び変化量は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時までおおむね維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に大きかった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時までおおむね持続した（M16-045 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　4.3，Table 14.2　4.4）。

M16-047 試験では，ベースライン時の POEM スコアが 4 以上であった被験者のうち，POEM スコアがベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に高かった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時まで持続した（M16-047 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　4.1）。

ベースライン時の POEM 睡眠項目スコアが 0 を超えていた被験者のうち，POEM 睡眠項目スコア 0 を達成した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に高かった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時まで持続した（M16-047 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　4.2）。

POEM スコアのベースラインからの変化率（%）及び変化量は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時までおおむね維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に大きかった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時までおおむね持続した（M16-047 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　4.3，Table 14.2　4.4）。

### 2.7.3.5.5　DLQI

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

M16-045 試験では，ベースライン時の DLQI スコアが 4 以上であり，かつスクリーニング時に 16 歳以上であった被験者のうち，DLQI スコアがベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に高かった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時まで持続した（M16-045 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　5.1）。



241

ベースライン時の DLQI スコアが 1 を超えており，かつスクリーニング時に 16 歳以上であった被験者のうち，DLQI スコア 0 又は 1 を達成した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に高かった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時まで持続した（M16-045 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　5.2）。

スクリーニング時に 16 歳以上の被験者における，DLQI スコアのベースラインからの変化率（%）及び変化量は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に大きかった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時まで持続した（M16-045 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　5.3，Table 14.2　5.4）。

ベースライン時の CDLQI スコアが 1 を超えており，かつスクリーニング時に 16 歳未満であった被験者のうち，CDLQI スコア 0 又は 1 を達成した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に高かった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時まで持続した（M16-045 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　6.1）。

スクリーニング時に 16 歳未満の被験者における，CDLQI スコアのベースラインからの変化率（%）及び変化量は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に大きかった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時まで持続した（M16-045 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　6.2，Table 14.2　6.3）。

M16-047 試験では，ベースライン時の DLQI スコアが 4 以上であり，かつスクリーニング時に 16 歳以上であった被験者のうち，DLQI スコアがベースラインから 4 以上改善した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時まで持続した（M16-047 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　5.1）。

ベースライン時の DLQI スコアが 1 を超えており，かつスクリーニング時に 16 歳以上であった被験者のうち，DLQI スコア 0 又は 1 を達成した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に高かった。PBO /

UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時まで持続した（M16-047 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　5.2）。

スクリーニング時に 16 歳以上の被験者における，DLQI スコアのベースラインからの変化率（%）及び変化量は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時までおおむね維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に大きかった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時までおおむね持続した（M16-047 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　5.3，Table 14.2　5.4）。

ベースライン時の CDLQI スコアが 1 を超えており，かつスクリーニング時に 16 歳未満であった被験者のうち，CDLQI スコア 0 又は 1 を達成した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に高かった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時まで持続した（M16-047 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　6.1）。

スクリーニング時に 16 歳未満の被験者における，CDLQI スコアのベースラインからの変化率（%）及び変化量は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時まで持続した（M16-047 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　6.2，Table 14.2　6.3）。

### 2.7.3.5.6　SCORAD

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

M16-045 試験では，SCORAD スコアのベースラインからの変化率（%）は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時までおおむね維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に大きかった（M16-045 試験総括報告書［52 週時］Figure 14.2　22.1.2）。

SCORAD 50，SCORAD 75 及び SCORAD 90 を達成した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に高かった（M16-045 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　7.1，Table 14.2　7.2，Table 14.2　7.3）。

M16-047 試験では，SCORAD スコアのベースラインからの変化率（%）は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時までおおむね維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に大きかった（M16-047 試験総括報告書［52 週時］Figure 14.2　21.1.2）。

SCORAD 50，SCORAD 75 及び SCORAD 90 を達成した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に高かった（M16-047 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　7.1，Table 14.2　7.2，Table 14.2　7.3）。

### 2.7.3.5.7　HADS

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

M16-045 試験では，ベースライン時の HADS-A が 8 以上又は HADS-D が 8 以上であった被験者のうち，HADS-A 8 未満及び HADS-D 8 未満を達成した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に高かった（M16-045 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　8.1）。

HADS 合計スコアのベースラインからの変化率（%）及び変化量は，UPA 30 mg / UPA 30 mg 群の変化率（%）を除き，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された（M16-045 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　8.2，Table 14.2　8.3）。

M16-047 試験では，ベースライン時の HADS-A が 8 以上又は HADS-D が 8 以上であった被験者のうち，HADS-A 8 未満及び HADS-D 8 未満を達成した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に高かった（M16-047 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　8.1）。

HADS 合計スコアのベースラインからの変化率（%）及び変化量は，UPA 30 mg / UPA 30 mg 群の変化率（%）を除き，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された（M16-047 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　8.2，Table 14.2　8.3）。

### 2.7.3.5.8　ADerm-IS 及び ADerm-SS

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

*ADerm-IS*

M16-045 試験では，ベースライン時の ADerm-IS の睡眠ドメインスコアが 12 以上であった被験者のうち，ADerm-IS の睡眠ドメインスコアがベースラインから 12（MCID）以上改善した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に高かった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時まで持続した。ADerm-IS の精神

状態ドメインスコア（MCID：11）及び日常活動ドメインスコア（MCID：14）についても，睡眠ドメインスコアと同様の結果であった（M16-045 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　9.1）。

ADerm-IS の各ドメインスコアのベースラインからの変化率（%）及び変化量は，すべてのドメインスコア（睡眠ドメインスコア，精神状態ドメインスコア，日常活動ドメインスコア）で，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時までおおむね持続した（M16-045 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　9.2，Table 14.2　9.3）。

M16-047 試験では，ベースライン時の ADerm-IS の睡眠ドメインスコアが 12 以上であった被験者のうち，ADerm-IS の睡眠ドメインスコアがベースラインから 12（MCID）以上改善した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に高かった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時まで持続した。ADerm-IS の精神状態ドメインスコア（MCID：11）及び日常活動ドメインスコア（MCID：14）についても，睡眠ドメインスコアと同様の結果であった（M16-047 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　9.1）。

ADerm-IS の各ドメインスコアのベースラインからの変化率（%）は，睡眠ドメインスコアを除くドメインスコア（精神状態ドメインスコア，日常活動ドメインスコア）で，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，睡眠ドメインスコアを除くドメインスコアで，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時まで持続した（M16-047 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　9.2）。

ADerm-IS の各ドメインスコアのベースラインからの変化量は，すべてのドメインスコアで，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に高かった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時まで持続した（M16-047 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　9.3）。

*ADerm-SS*

M16-045 試験では，ベースライン時の ADerm-SS の皮膚の痛みスコアが 4 以上であった被験者のうち，ADerm-SS の皮膚の痛みスコアがベースラインから 4（MCID）以上改善した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に高かった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへ

の切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時まで持続した（M16-045 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　10.1）。

ベースライン時の ADerm-SS TSS-7 が 28 以上であった被験者のうち，ADerm-SS TSS-7 がベースラインから 28（MCID）以上改善した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に高かった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時まで持続した（M16-045 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　10.2）。

ADerm-SS TSS-11 がベースラインで 44 以上であった被験者のうち，ADerm-SS TSS-11 がベースラインから 44（MCID）以上改善した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に高かった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時まで持続した（M16-045 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　10.3）。

ベースライン時の ADerm-SS の皮膚の痛みスコアが 0 を超えていた被験者のうち，ADerm-SS の皮膚の痛みスコア 0 を達成した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に高かった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時まで持続した（M16-045 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　10.4）。

ADerm-SS の皮膚の痛みスコアのベースラインからの変化率（%）及び変化量は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に大きかった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時まで持続した（M16-045 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　10.5，Table 14.2　10.6）。

ADerm-SS TSS-7 のベースラインからの変化率（%）及び変化量は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時までおおむね維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に大きかった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時まで持続した（M16-045 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　10.7，Table 14.2　10.8）。

ADerm-SS TSS-11 のベースラインからの変化率（%）及び変化量は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時までおおむね維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に大きかった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やか

に改善し，PBO / UPA 15 mg 群の変化率（%）を除き，この改善効果は投与 52 週時まで持続した（M16-045 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　10.9，Table 14.2　10.10）。

M16-047 試験では，ベースライン時の ADerm-SS の皮膚の痛みスコアが 4 以上であった被験者のうち，ADerm-SS の皮膚の痛みスコアがベースラインから 4（MCID）以上改善した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に高かった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時まで持続した（M16-047 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　10.1）。

ベースライン時の ADerm-SS TSS-7 が 28 以上であった被験者のうち，ADerm-SS TSS-7 がベースラインから 28（MCID）以上改善した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に高かった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時まで持続した（M16-047 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　10.2）。

ADerm-SS TSS-11 がベースラインで 44 以上であった被験者のうち，ADerm-SS TSS-11 がベースラインから 44（MCID）以上改善した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に高かった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時まで持続した（M16-047 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　10.3）。

ベースライン時の ADerm-SS の皮膚の痛みスコアが 0 を超えていた被験者のうち，ADerm-SS の皮膚の痛みスコア 0 を達成した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に高かった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時まで持続した（M16-047 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　10.4）。

ADerm-SS の皮膚の痛みスコアのベースラインからの変化率（%）及び変化量は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時までおおむね維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に大きかった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時まで持続した（M16-047 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　10.5，Table 14.2　10.6）。

ADerm-SS TSS-7 のベースラインからの変化率（%）及び変化量は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に大きかった。

PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時まで持続した（M16-047 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　10.7, Table 14.2　10.8）。

ADerm-SS TSS-11 のベースラインからの変化率（%）及び変化量は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時までおおむね維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に大きかった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時まで持続した（M16-047 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　10.9，Table 14.2　10.10）。

### 2.7.3.5.9　アトピー性皮膚炎罹患 BSA

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

M16-045 試験では，アトピー性皮膚炎罹患 BSA のベースラインからの変化量は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時まで持続した（M16-045 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　11）。

M16-047 試験では，アトピー性皮膚炎罹患 BSA のベースラインからの変化量は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に大きかった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時まで持続した（M16-047 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　11）。

### 2.7.3.5.10　HECSI

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

M16-045 試験では，HECSI スコアのベースラインからの変化率（%）は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に大きかった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時まで持続した（M16-045 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　12）。

### 2.7.3.5.11 DIS

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

M16-047 試験では，DIS スコアのベースラインからの変化量は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に大きかった（M16-047 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　12）。

### 2.7.3.5.12 WPAI:AD

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

M16-045 試験では，WPAI:AD スコアのベースラインからの変化率（%）及び変化量は，常習的欠勤（アブセンティズム）スコアを除くすべてのドメインスコア（疾病就業［プレゼンティズム］，活動への影響，仕事への総合的な影響）で，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された（M16-045 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　13.1，Table 14.2　13.2）。

M16-047 試験では，WPAI:AD スコアのベースラインからの変化率（%）及び変化量は，活動への影響スコアのみ，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された（M16-047 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　13.1，Table 14.2　13.2）。

### 2.7.3.5.13 EQ-5D-5L

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

M16-045 試験では，EQ-5D-5L の Index スコアのベースラインからの変化量は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された。EQ-5D-5L の VAS スコアのベースラインからの変化量についても，Index スコアと同様の結果であった（M16-045 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　14）。

M16-047 試験では，EQ-5D-5L の Index スコアのベースラインからの変化量は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された。EQ-5D-5L の VAS スコアのベースラインからの変化量についても，Index スコアと同様の結果であった（M16-047 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　14）。

### 2.7.3.5.14 SF-36

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

M16-045 試験では，SF-36 サマリースコア（身体的側面サマリー，精神的側面サマリー）及びスケールスコア（活力，身体機能，体の痛み，全体的健康感，日常役割機能［身体］，日常役割機能［社会］，心の健康）のベースラインからの変化率（%）は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群の「精神的側面サマリー」及び「心の健康」スコアを除き，すべてのサマリースコア及びスケールスコアで，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された（M16-045 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　15.1）。

SF-36 サマリースコア及びスケールスコアのベースラインからの変化量は，すべてのサマリースコア及びスケールスコアで，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された（M16-045 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　15.2）。

### 2.7.3.5.15 PGIS，PGIC，PGIT

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

*PGIS*

M16-045 試験では，ベースライン時に PGIS で症状が「ほとんどなし」又は「なし」以外であった被験者のうち，「ほとんどなし」又は「なし」に改善した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に高かった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時まで持続した（M16-045 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　16.1）。

PGIS スコアのベースラインからの変化率（%）及び変化量は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に大きかった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時まで持続した（M16-045 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　16.2, Table 14.2　16.3）。

M16-047 試験では，ベースライン時に PGIS で症状が「ほとんどなし」又は「なし」以外であった被験者のうち，「ほとんどなし」又は「なし」に改善した被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に高かった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やか

に改善し，この改善効果は投与 52 週時まで持続した（M16-047 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　15.1）。

PGIS スコアのベースラインからの変化率（%）及び変化量は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に大きかった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時まで持続した（M16-047 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　15.2，Table 14.2　15.3）。

*PGIC*

M16-045 試験では，PGIC で「非常に大きく改善した」又は「大きく改善した」であった被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に高かった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時まで持続した（M16-045 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　17）。

M16-047 試験では，PGIC で「非常に大きく改善した」又は「大きく改善した」であった被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に高かった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時まで持続した（M16-047 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　16）。

*PGIT*

M16-045 試験では，ベースライン時に PGIT で「極めて満足」又は「非常に満足」以外であった被験者のうち，「極めて満足」又は「非常に満足」であった被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に高かった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時まで持続した（M16-045 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　18）。

M16-047 試験では，ベースライン時に PGIT で「極めて満足」又は「非常に満足」以外であった被験者のうち，「極めて満足」又は「非常に満足」であった被験者の割合は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群のいずれでも，投与 16 週時から投与 52 週時まで維持された。UPA 30 mg / UPA 30 mg 群では，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群と比較して数値的に高

かった。PBO / UPA 15 mg 群及び PBO / UPA 30 mg 群では，ウパダシチニブへの切替え後速やかに改善し，この改善効果は投与 52 週時まで持続した（M16-047 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　17）。

### 2.7.3.5.16　臨床反応の喪失

M16-045 試験では，投与 16 週時から投与 52 週時までに EASI スコアの臨床的に意義のある悪化を特徴とする再燃（ベースライン時の EASI スコアが 65.4 以下であった被験者での EASI スコアのベースラインから 6.6 以上増加）は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群で 6 件，UPA 30 mg / UPA 30 mg 群で 4 件，PBO / UPA 15 mg 群で 3 件，PBO / UPA 30 mg 群で 1 件に認められ，いずれの投与群でも少なかった（M16-045 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　1.5.1）。

投与 16 週時のレスポンダー（EASI 75 を達成し，vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者）のうち，投与 16 週時から投与 52 週時までに治療効果の喪失（投与 16 週時の EASI 改善率の 50%以上低下，かつ vIGA-AD スコア 2 以上）が認められた被験者は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群で 4 名（3.0%），UPA 30 mg / UPA 30 mg 群で 6 名（3.4%）であり，いずれの投与群でも少なかった（M16-045 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　1.5.2）。

M16-047 試験では，投与 16 週時から投与 52 週時までに EASI スコアの臨床的に意義のある悪化を特徴とする再燃（ベースライン時の EASI スコアが 65.4 以下であった被験者での EASI スコアのベースラインから 6.6 以上増加）は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群で 8 件，UPA 30 mg / UPA 30 mg 群で 1 件，PBO / UPA 15 mg 群で 5 件，PBO / UPA 30 mg 群で 2 件に認められ，いずれの投与群でも少なかった（M16-047 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　1.5.1）。

投与 16 週時のレスポンダー（EASI 75 を達成し，vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者）のうち，投与 16 週時から投与 52 週時までに治療効果の喪失（投与 16 週時の EASI 改善率の 50%以上低下，かつ vIGA-AD スコア 2 以上）が認められた被験者は，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群で 8 名（7.0%），UPA 30 mg / UPA 30 mg 群で 5 名（2.9%）であり，いずれの投与群でも少なかった（M16-047 試験総括報告書［52 週時］Table 14.2　1.5.2）。

2.7.3.6 付録

## 2.7.3.6 付録

### 付録 A. 湿疹面積重症度指数（EASI）スコア判定（M16-045 試験総括報告書［16 週時］16.1__1 のプロトコルの付録 F 3.17）

EASI スコアは，アトピー性湿疹の範囲（面積）及び重症度を評価する尺度である（Eczema Area and Severity Index）。EASI スコアは，乾燥肌又は落屑のグレードは含まない。

以下の身体領域について評価する。

- 頭頸部
- 体幹部：（生殖器周辺を含む）
- 上肢
- 下肢（臀部を含む）

**面積スコア**

上記 4 つの身体領域それぞれについて，面積スコアを記録する。面積スコアは，湿疹を認める皮膚の割合である。

各領域で湿疹を認める皮膚の割合の面積スコア：

- 0 = 湿疹を認めない
- 1 = 1%–9%
- 2 = 10%–29%
- 3 = 30%–49%
- 4 = 50%–69%
- 5 = 70%–89%
- 6 = 90%–100%：領域全体に湿疹を認める

**重症度スコア**

上記 4 つの身体領域それぞれについて，重症度スコアを記録する。重症度スコアは，4 つの徴候の強度スコアの合計である。

4 つの徴候を以下に示す：

1. 発赤（紅斑，炎症）
2. 肥厚化（硬結，丘疹，腫脹–急性湿疹）
3. 引っ掻き（擦過傷）

4. 苔癬化（皮膚の割れ，結節性痒疹–慢性湿疹）

各身体領域の各徴候の強度スコアの平均を以下のように評価，分類する：なし（0），軽症（1），中等症（2），重症（3）

発赤，肥厚化 / 腫脹，引っ掻き，及び苔癬化の強度スコア：
0 = なし
1 = 軽症
2 = 中等症
3 = 重症

領域ごとに，4 つの徴候の強度を記録し，重症度スコアを算出する。

重症度スコア = 発赤の強度 + 肥厚化の強度 + 引っ掻きの強度 + 苔癬化の強度

領域ごとに，重症度スコアに面積スコアを掛け，乗数を掛ける。

- 頭頸部：重症度スコア × 面積スコア × 0.1
- 体幹部：重症度スコア × 面積スコア × 0.3
- 上肢：重症度スコア × 面積スコア × 0.2
- 下肢：重症度スコア × 面積スコア × 0.4

領域ごとに，合計スコアを求め，EASI の最終スコアを算出する。EASI スコアは最小値が 0，最大値が 72 である。

付録 B. バリデートされた治験責任（担当）医師による包括的評価－アトピー性皮膚炎（vIGA-AD）（M16-045 試験総括報告書［16 週時］16.1__1 のプロトコルの付録 F 3.16）

*説明：*

*IGA スコアは，所定の時点における病変の全体的な外観を最もよく表す説明に基づいて選択する。形態学的説明に記載されたすべての特徴が認められる必要はない。*

| スコア | 形態説明 |
|---|---|
| 0 - 皮膚症状なし | アトピー性皮膚炎の炎症症状がない（紅斑なし，硬結 / 丘疹なし，苔癬化なし，びらん / 痂皮なし）。炎症後の色素過剰及び / 又は色素脱失が存在することもある。 |
| 1 - ほぼ皮膚症状なし | わずかな紅斑，わずかな硬結 / 丘疹，及び / 又は軽微な苔癬化。びらん及び痂皮なし。 |
| 2 - 軽症 | 軽度であるが明らかな紅斑（ピンク色），軽微であるが明らかな硬結 / 丘疹，及び / 又は軽微であるが明らかな苔癬化。びらん及び痂皮なし。 |
| 3 - 中等症 | 明らかな紅斑（暗赤色），明らかな硬結 / 丘疹，及び / 又は明らかにな苔癬化。びらん及び痂皮が存在することもある。 |
| 4 - 重症 | 顕著な紅斑（濃赤色又は鮮赤色），顕著な硬結 / 丘疹，及び / 又は顕著な苔癬化。病変は広範囲に及ぶ。びらん及び痂皮が存在することもある。 |

*注：*

1. *確定できない場合は，範囲によりスコアを識別する。*

*例：*

- *顕著な紅斑（濃赤色又は鮮赤色），顕著な丘疹，及び / 又は顕著な苔癬化が認められるが範囲が限られている患者は「3 - 中等症」とみなす。*

2. *疾患重症度を評価する際に掻破痕は考慮しない。*

*©2017 Eli Lilly and Company - クリエイティブ・コモンズ帰属-派生作品の禁止 4.0 国際ライセンス（https://creativecommons.org/licenses/by-nd/4.0）に基づき，Eli Lilly and Company の許可を得て使用。*

付録 C. かゆみの数値評価尺度（NRS）（M16-045 試験総括報告書［16 週時］16.1__1 のプロトコルの付録 F 3.2）

# 最悪のかゆみの数値評価尺度

0–10 の評価尺度（0 は「かゆみなし」、10 は「想像できる最悪のかゆみ」）とすると、過去 24 時間で最悪のかゆみをどのように評価しますか？

| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| かゆみなし | | | | | | | | | | 想像できる最悪のかゆみ |

V1 最も重症のそう痒の数値評価尺度 © AbbVie Inc., 12July2017

付録 D. アトピー性皮膚炎症状の尺度（ADerm-SS）の質問票（M16-045 試験総括報告書［16 週時］16.1__1 のプロトコルの付録 F 3.3）

**説明**：夜に就寝する前に日誌のこの部分に入力してください。次の質問は，湿疹とも呼ばれる，あなたのアトピー性皮膚炎に関するものです。質問ごとに，**この 24 時間のアトピー性皮膚炎によるあなたの状態**を最もよく表している数字の下にある**ボックス**（☐）を選択してください。回答に正解や不正解はありません。

| | |
|---|---|
| 1. **睡眠時間**中に，アトピー性皮膚炎による**最悪のかゆみ**はどのくらいひどかったですか？ | かゆみはない 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 想像できる最悪のかゆみ<br>☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ |
| 2. **目覚めている**時間中，アトピー性皮膚炎による**最悪のかゆみ**はどのくらいひどかったですか？ | かゆみはない 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 想像できる最悪のかゆみ<br>☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ |
| 3. この 24 時間に，アトピー性皮膚炎による**最悪の皮膚の痛み**はどのくらいひどかったですか？ | 痛みはない 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 想像できる最悪の痛み<br>☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ |

**説明**：**1 週間に 1 回**夜に就寝する前に日誌のこの部分に入力してください。次の質問は，湿疹とも呼ばれる，アトピー性皮膚炎に関するものです。質問ごとに，**この 24 時間のアトピー性皮膚炎によるあなたの状態**を最もよく表している数字の下にある**ボックス**（☐）を選択してください。回答に正解や不正解はありません。

| | |
|---|---|
| 4. この 24 時間に，アトピー性皮膚炎による**最悪の皮膚のひび割れ**はどのくらいひどかったですか？ | 皮膚のひび割れはない 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 想像できる最悪の皮膚のひび割れ<br>☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ |
| 5. この 24 時間に，アトピー性皮膚炎による**皮膚のひび割れに起因する最悪の痛み**はどのくらいひどかったですか？ | 痛みはない 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 想像できる最悪の痛み<br>☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ |

| | |
|---|---|
| 6. この 24 時間に，アトピー性皮膚炎による**最悪の乾燥肌**はどのくらいひどかったですか？ | 乾燥肌はない 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 想像できる最悪の乾燥肌<br>□ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ |
| 7. この 24 時間に，アトピー性皮膚炎による**最悪の皮膚の剥がれ落ち**はどのくらいひどかったですか？ | 皮膚の剥がれ落ちはない 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 想像できる最悪の皮膚の剥がれ落ち<br>□ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ |
| 8. この 24 時間に，アトピー性皮膚炎による**最悪の発疹（赤み，水ぶくれ，皮膚の凹凸）**はどのくらいひどかったですか？ | 発疹はない 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 想像できる最悪の発疹<br>□ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ |
| 9. この 24 時間に，アトピー性皮膚炎による**最悪の皮膚の肥厚**はどのくらいひどかったですか？ | 皮膚の肥厚はない 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 想像できる最悪の皮膚の肥厚<br>□ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ |
| 10. この 24 時間に，アトピー性皮膚炎による**最悪の出血**はどのくらいひどかったですか？ | 出血はない 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 想像できる最悪の出血<br>□ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ |
| 11. この 24 時間に，アトピー性皮膚炎による**最悪の皮膚の滲出（透明な液体がにじみ出ること）**はどのくらいひどかったですか？ | 滲出はない 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 想像できる最悪の滲出<br>□ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ |

AD Symptoms Scale (ADerm-SS)-Japanese-Japan-V2; 30 Mar2018

付録 E. アトピー性皮膚炎の影響の評価尺度（ADerm-IS）の質問票（M16-045 試験総括報告書［16 週時］16.1__1 のプロトコルの付録 F 3.4）

**説明**：次の質問は，湿疹とも呼ばれる，AD に関するものです。質問ごとに，**この 24 時間のアトピー性皮膚炎によるあなたの状態**を最もよく表している数字の下にある**ボックス**（□）を選択してください。回答に正解や不正解はありません。

| | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. **睡眠時間**中に，アトピー性皮膚炎により**眠りにつく**のがどのくらい**困難**でしたか？ | 困難ではなかった | | | | | | | | | | 極めて困難だった |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| | □ | □ | □ | □ | □ | □ | □ | □ | □ | □ | □ |
| 2. **睡眠時間**中に，アトピー性皮膚炎はどのくらい**大きく睡眠に影響を及ぼしましたか**？ | まったくなかった | | | | | | | | | | 極めて大きかった |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| | □ | □ | □ | □ | □ | □ | □ | □ | □ | □ | □ |
| 3. **睡眠時間**中に，アトピー性皮膚炎による**夜間の目覚め**はどのくらい**厄介**でしたか？ | 厄介ではなかった | | | | | | | | | | 極めて厄介だった |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| | □ | □ | □ | □ | □ | □ | □ | □ | □ | □ | □ |

**説明**：次の質問は，湿疹とも呼ばれる，AD に関するものです。質問ごとに，**この 7 日間のアトピー性皮膚炎によるあなたの状態**を最もよく表している数字の下にある**ボックス**（□）を選択してください。回答に正解や不正解はありません。

| | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4. この 7 日間に，アトピー性皮膚炎により**家事**（例：皿洗い，掃除，洗濯）がどのくらい**制限**されましたか？ | 制限されなかった | | | | | | | | | | 極めて制限された |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| | □ | □ | □ | □ | □ | □ | □ | □ | □ | □ | □ |
| 5. この 7 日間に，アトピー性皮膚炎により**身体活動**（例：ウォーキング，運動）がどのくらい**制限**されましたか？ | 制限されなかった | | | | | | | | | | 極めて制限された |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| | □ | □ | □ | □ | □ | □ | □ | □ | □ | □ | □ |
| 6. この 7 日間に，アトピー性皮膚炎により**社会生活**がどのくらい**制限**されましたか？ | 制限されなかった | | | | | | | | | | 極めて制限された |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| | □ | □ | □ | □ | □ | □ | □ | □ | □ | □ | □ |

| | |
|---|---|
| 7. この７日間に，アトピー性皮膚炎により**集中すること**が，あなたにとってどのくらい**困難**でしたか？ | 困難ではなかった　極めて困難だった<br>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10<br>☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ |
| 8. この７日間に，アトピー性皮膚炎によりどのくらい**人目を気に**しましたか？ | 人目を気にしなかった　極めて強く人目を気にした<br>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10<br>☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ |
| 9. この７日間に，アトピー性皮膚炎によりどのくらい**恥ずかしく**思いましたか？ | 恥ずかしく思わなかった　極めて恥ずかしく思った<br>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10<br>☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ |
| 10. この７日間に，アトピー性皮膚炎によりどのくらい**悲しく**思いましたか？ | 悲しく思わなかった　極めて悲しく思った<br>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10<br>☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ |

AD Impact Scale (ADerm-IS)-Japanese-Japan-V2; 30 Mar2018

付録 F. 皮膚科関連 QOL 評価指標（DLQI）（M16-045 試験総括報告書［16 週時］16.1__1 のプロトコルの付録 F　3.5）

**皮膚の状態に関するアンケート**

病院番号：　　日付：　　DLQI
氏名：　　スコア：
住所：　　診断名：

**このアンケートは，ここ 1 週間で，皮膚の状態があなたの生活にどれくらい影響を与えたかをお伺いするものです。それぞれの質問で，最も最もよくあてはまるものに一つひとつだけ☑をつけて下さい。**

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 1. | ここ 1 週間，皮膚に**かゆみや痛み（ひりひり，ぴりぴり，ずきずきするような）**を感じましたか？ | 非常に<br>かなり<br>少し<br>全くない | ❒<br>❒<br>❒<br>❒ | |
| 2. | ここ 1 週間，皮膚の状態の**せいで，恥ずかしく思ったり，まわりの人の目が気になったり**することがありましたか？ | 非常に<br>かなり<br>少し<br>全くなかった | ❒<br>❒<br>❒<br>❒ | |
| 3. | ここ 1 週間，皮膚の状態のせいで，**買い物や家事，家の仕事**をするのに支障がありましたか？ | 非常に<br>かなり<br>少し<br>全くなかった | ❒<br>❒<br>❒<br>❒ | この質問は私にあてはまらない ❒ |
| 4. | ここ 1 週間，皮膚の状態のせいで，**服装**に影響がありましたか？ | 非常に<br>かなり<br>少し<br>全くなかった | ❒<br>❒<br>❒<br>❒ | この質問は私にあてはまらない ❒ |
| 5. | ここ 1 週間，皮膚の状態のせいで，**人付き合いや自由時間**の過ごし方に影響がありましたか？ | 非常に<br>かなり<br>少し<br>全くなかった | ❒<br>❒<br>❒<br>❒ | この質問は私にあてはまらない ❒ |
| 6. | ここ 1 週間，皮膚の状態のせいで，**スポーツ**をするのに支障がありましたか？ | 非常に<br>かなり<br>少し<br>全くなかった | ❒<br>❒<br>❒<br>❒ | この質問は私にあてはまらない ❒ |
| 7. | ここ 1 週間，皮膚の状態のせいで，**仕事や勉強**がまったくできないことがありましたか？ | はい<br>いいえ | ❒<br>❒ | この質問は私にあてはまらない ❒ |
| | “いいえ”と答えた方のみにおうかがいします。ここ 1 週間，皮膚の状態のせいで，**仕事**や**勉強**の効率が落ちるようなことがありましたか？ | かなり<br>少し<br>全くなかった | ❒<br>❒<br>❒ | |
| 8. | ここ 1 週間，皮膚の状態のせいで，**夫（あるいは妻），恋人，親しい友人，身内や親戚の人たち**との関係がうまくいかないことがありましたか？ | 非常に<br>かなり<br>少し<br>全くなかった | ❒<br>❒<br>❒<br>❒ | この質問は私にあてはまらない ❒ |
| 9. | ここ 1 週間，皮膚の状態のせいで，**性生活に支障**がありましたか？ | 非常に<br>かなり<br>少し<br>全くなかった | ❒<br>❒<br>❒<br>❒ | この質問は私にあてはまらない ❒ |

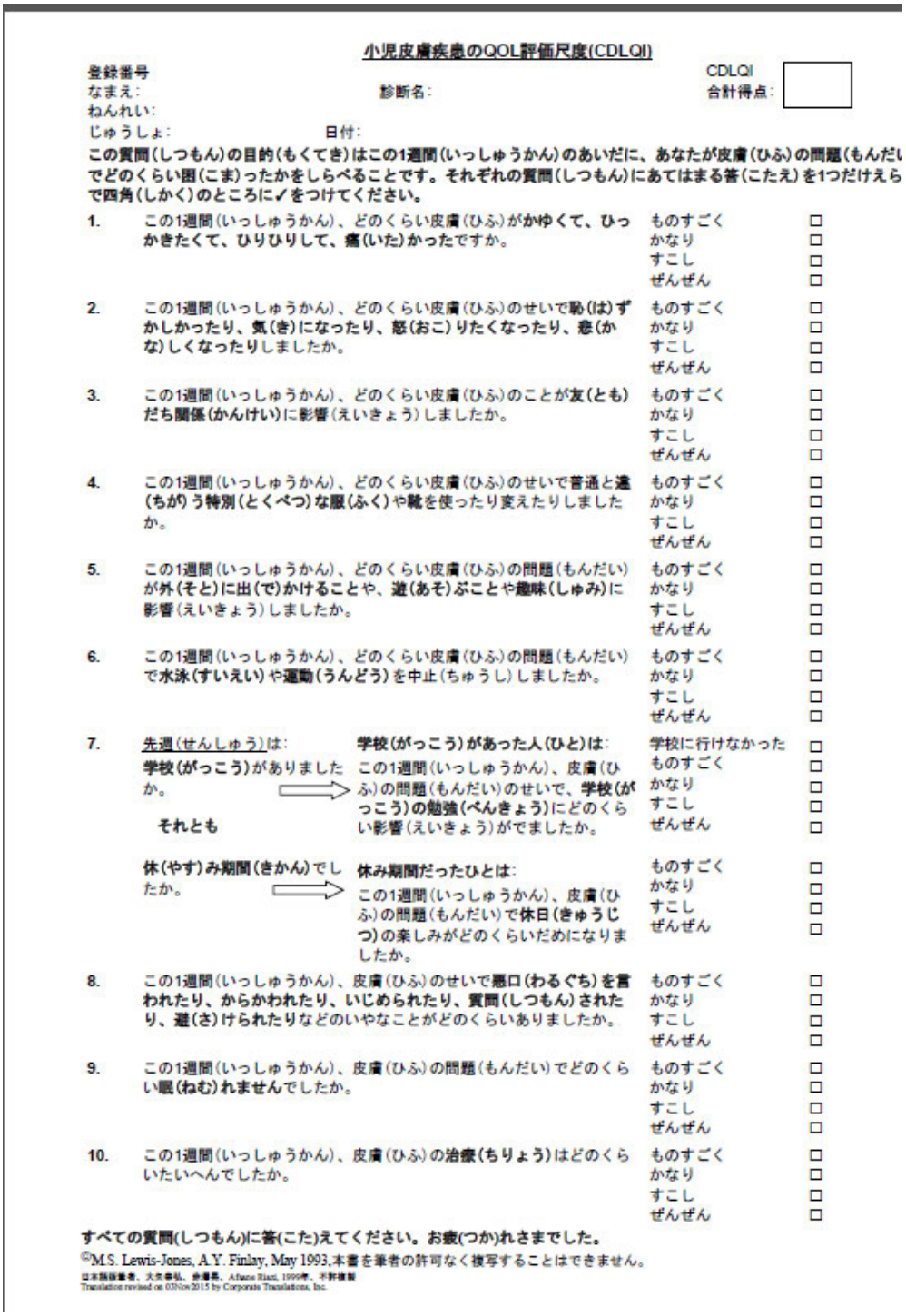
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 10. | ここ 1 週間，皮膚の**治療や手入れ**のために，例えば家が散らかる，又は治療や手入れに時間がかかりすぎたりするなどの問題がありましたか？ | 非常に<br>かなり<br>少し<br>全くなかった | ❒<br>❒<br>❒<br>❒ | この質問は私にあてはまらない ❒ |

すべての問いにお答えいただけたか，もう一度ご確認下さい。

ご協力ありがとうございました。

©AY Finlay, GK Khan, April 1992 www.dennatology.org.uk 禁無断転載・使用

付録 G. 小児皮膚疾患の QOL 評価尺度（CDLQI）（M16-045 試験総括報告書［16 週時］16.1__1 のプロトコルの付録 F　3.6）



小児皮膚疾患のQOL評価尺度(CDLQI)

登録番号
なまえ:　　診断名:　　CDLQI 合計得点:
ねんれい:
じゅうしょ:　　日付:

この質問(しつもん)の目的(もくてき)はこの1週間(いっしゅうかん)のあいだに、あなたが皮膚(ひふ)の問題(もんだい)でどのくらい困(こま)ったかをしらべることです。それぞれの質問(しつもん)にあてはまる答(こたえ)を1つだけえらで四角(しかく)のところに✓をつけてください。

| | | | |
|---|---|---|---|
| 1. | この1週間(いっしゅうかん)、どのくらい皮膚(ひふ)がかゆくて、ひっかきたくて、ひりひりして、痛(いた)かったですか。 | ものすごく<br>かなり<br>すこし<br>ぜんぜん | □<br>□<br>□<br>□ |
| 2. | この1週間(いっしゅうかん)、どのくらい皮膚(ひふ)のせいで恥(は)ずかしかったり、気(き)になったり、怒(おこ)りたくなったり、悲(かな)しくなったりしましたか。 | ものすごく<br>かなり<br>すこし<br>ぜんぜん | □<br>□<br>□<br>□ |
| 3. | この1週間(いっしゅうかん)、どのくらい皮膚(ひふ)のことが友(とも)だち関係(かんけい)に影響(えいきょう)しましたか。 | ものすごく<br>かなり<br>すこし<br>ぜんぜん | □<br>□<br>□<br>□ |
| 4. | この1週間(いっしゅうかん)、どのくらい皮膚(ひふ)のせいで普通と違(ちが)う特別(とくべつ)な服(ふく)や靴を使ったり変えたりしましたか。 | ものすごく<br>かなり<br>すこし<br>ぜんぜん | □<br>□<br>□<br>□ |
| 5. | この1週間(いっしゅうかん)、どのくらい皮膚(ひふ)の問題(もんだい)が外(そと)に出(で)かけることや、遊(あそ)ぶことや趣味(しゅみ)に影響(えいきょう)しましたか。 | ものすごく<br>かなり<br>すこし<br>ぜんぜん | □<br>□<br>□<br>□ |
| 6. | この1週間(いっしゅうかん)、どのくらい皮膚(ひふ)の問題(もんだい)で水泳(すいえい)や運動(うんどう)を中止(ちゅうし)しましたか。 | ものすごく<br>かなり<br>すこし<br>ぜんぜん | □<br>□<br>□<br>□ |
| 7. | 先週(せんしゅう)は:<br>学校(がっこう)がありましたか。<br>それとも<br>休(やす)み期間(きかん)でしたか。 | 学校(がっこう)があった人(ひと)は:<br>この1週間(いっしゅうかん)、皮膚(ひふ)の問題(もんだい)のせいで、学校(がっこう)の勉強(べんきょう)にどのくらい影響(えいきょう)がでましたか。<br>休み期間だったひとは:<br>この1週間(いっしゅうかん)、皮膚(ひふ)の問題(もんだい)で休日(きゅうじつ)の楽しみがどのくらいだめになりましたか。 | 学校に行けなかった □<br>ものすごく □<br>かなり □<br>すこし □<br>ぜんぜん □<br>ものすごく □<br>かなり □<br>すこし □<br>ぜんぜん □ |
| 8. | この1週間(いっしゅうかん)、皮膚(ひふ)のせいで悪口(わるぐち)を言われたり、からかわれたり、いじめられたり、質問(しつもん)されたり、避(さ)けられたりなどのいやなことがどのくらいありましたか。 | ものすごく<br>かなり<br>すこし<br>ぜんぜん | □<br>□<br>□<br>□ |
| 9. | この1週間(いっしゅうかん)、皮膚(ひふ)の問題(もんだい)でどのくらい眠(ねむ)れませんでしたか。 | ものすごく<br>かなり<br>すこし<br>ぜんぜん | □<br>□<br>□<br>□ |
| 10. | この1週間(いっしゅうかん)、皮膚(ひふ)の治療(ちりょう)はどのくらいたいへんでしたか。 | ものすごく<br>かなり<br>すこし<br>ぜんぜん | □<br>□<br>□<br>□ |

すべての質問(しつもん)に答(こた)えてください。お疲(つか)れさまでした。

©M.S. Lewis-Jones, A.Y. Finlay, May 1993.本書を筆者の許可なく複写することはできません。
日本語版著者、大矢幸弘、奈良真、Aflunn Rizzi, 1999年、不許複製
Translation revised on 03Nov2015 by Corporate Translations, Inc.

付録 H. 患者評価による湿疹重症度（POEM）（M16-045 試験総括報告書［16 週時］16.1__1 のプロトコルの付録 F　3.7）

POEM
Patient-Oriented Eczema Measure

The University of Nottingham
UNITED KINGDOM • CHINA • MALAYSIA

自己記入式 POEM

患者情報の詳細：

日付：

以下は，あなたの湿疹についての 7 つの質問です。各質問に対し，回答を一つ選び丸で囲んでください。回答できない質問があった場合は，空白のままにしてください。

1.この 1 週間で，湿疹のために皮膚のかゆみがあった日は何日ありましたか？

全くなかった　1–2 日　3–4 日　5–6 日　毎日

2.この 1 週間で，湿疹のために夜の睡眠が妨げられた日は何日ありましたか？

全くなかった　1–2 日　3–4 日　5–6 日　毎日

3.この 1 週間で，湿疹のために皮膚から出血した日は何日ありましたか？

全くなかった　1–2 日　3–4 日　5–6 日　毎日

4.この 1 週間で，湿疹のために皮膚がジクジク（透明な液体がにじみ出る）した日は何日ありましたか？

全くなかった　1–2 日　3–4 日　5–6 日　毎日

5.この 1 週間で，湿疹のために皮膚にひび割れができた日は何日ありましたか？

全くなかった　1–2 日　3–4 日　5–6 日　毎日

6.この 1 週間で，湿疹のために皮膚がポロポロと剥がれ落ちた日は何日ありましたか？

全くなかった　1–2 日　3–4 日　5–6 日　毎日

7.この 1 週間で，湿疹のために皮膚が乾燥又はザラザラしていると感じた日は何日ありましたか？

全くなかった　1–2 日　3–4 日　5–6 日　毎日

合計 POEM スコア（最高 28 点）：

自己記入式 POEM

## スコアはどのように計算するのですか？

7 つの質問に対する回答に，以下のとおり，それぞれ 0–4 点をつけます。

| | |
|---|---|
| 全くなかった | = 0 |
| 1–2 日 | = 1 |
| 3–4 日 | = 2 |
| 5–6 日 | = 3 |
| 毎日 | = 4 |

注：

• 1 つの質問が未回答の場合は 0 をつけ，スコアを計算します。スコアは 28 点が最大となります。

• 2 つ以上の質問が未回答の場合は，スコアを計算しません。

• 2 つ以上の回答を選んだ場合は，スコアが高い方の回答を使って計算します。

## スコアの意味を教えてください。

POEM は，患者さんや医師が湿疹の程度を把握するための尺度です。スコアによって湿疹の程度を分類しています。以下に示しますので，参考になさってください。

| | |
|---|---|
| • 0–2 | = 湿疹なしか，ほぼ湿疹なし |
| • 3–7 | = 軽症の湿疹 |
| • 8–16 | = 中等症の湿疹 |
| • 17–24 | = 重症の湿疹 |
| • 25–28 | = きわめて重症の湿疹 |

## POEM の使用に許可は必要ですか？

POEM は著作権によって保護されていますが，使用するのに許可は不要です。以下からダウンロードできます。www.nottingham.ac.uk/dermatology
ご使用の場合は，ユーザー登録が必要です。使用目的の詳細と POEM が使用される国の名前を cebd@nottingham.ac.uk 宛てに電子メールでご連絡ください。

**参考文献**

Charman CR, Venn AJ, Williams HC.The Patient-Oriented Eczema Measure: Development and Initial Validation of a New Tool for Measuring Atopic Eczema Severity From the Patients' Perspective. Arch Dermatol.2004;140:1513-1519

Charman CR, Venn AJ, Ravenscroft JC, Williams HC.Translating Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) scores into clinical practice by suggesting severity strata derived using anchor-based methods. Br J Dermatol.Dec 2013; 169(6):1326-1332.

© The University of Nottingham.Patient Oriented Eczema Measure（POEM）尺度は自由に使用できます。POEM は，内容を改変しない限り，複製又は再頒布が許諾されています。上記範囲に該当しない使用は，ノッティンガム大学の明示的な許可が必要です。

付録 I. 一般外来患者用不安抑うつテスト（HADS）（M16-045 試験総括報告書［16 週時］16.1__1 のプロトコルの付録 F　3.8）

# 一般外来患者用 不安抑うつテスト(HADS)

GL assessment

氏名：

日付＿＿＿＿＿＿

医師はほとんどの疾患において感情が重要な役割を果たすことを知っています。医師がこうした感情を理解すれば，もっとあなたの役に立ってくれるでしょう。
このアンケートはあなたの感情を医師が理解するのをサポートするために作成されています。以下の項目を読み，過去 1 週間のあなたの気持ちに最も近い**回答に下線を引いて**ください。アンケートの端に印刷された番号は無視してください。
考え込まないようにしてください。長時間考えた回答より，各項目に対してすぐに頭に浮かんだ回答のほうが大抵正確です。

ここを折る

| A | D | | |
|---|---|---|---|
| | | | **緊張感や「ピリピリ」した感じがする** |
| 3 | | | ほとんどいつもそう感じる |
| 2 | | | 大抵そう感じる |
| 1 | | | 時々そう感じる |
| 0 | | | 全くそう感じない |
| | | | **以前楽しんでいたことを今でも楽しめる** |
| | 0 | | 以前と全く同じくらい楽しめる |
| | 1 | | 以前より楽しめない |
| | 2 | | 少ししか楽しめない |
| | 3 | | 全く楽しめない |
| | | | **何かひどいことが今にも起こりそうな恐ろしい感じがする** |
| 3 | | | 明らかにそういう感じがして，程度もひどい |
| 2 | | | ある程度感じるが，ひどくはない |
| 1 | | | わずかに感じるが，気にならない |
| 0 | | | 全く感じない |
| | | | **笑うことができて，物事のおもしろい面を見ることができる** |
| | 0 | | 以前と同じように笑える |
| | 1 | | 以前と同じようには笑えない |
| | 2 | | 明らかに以前のように笑えない |
| | 3 | | 全く笑えない |
| | | | **くよくよした考えが心に浮かぶ** |
| 3 | | | ほとんどいつもある |
| 2 | | | 大抵ある |
| 1 | | | 時にあるが，しばしばではない |
| 0 | | | ごくたまにある |
| | | | **機嫌がいい** |
| | 3 | | 全く機嫌がよくない |
| | 2 | | 機嫌がよくないことが多い |
| | 1 | | 時々は機嫌がいい |

| | A | D |
|---|---|---|
| **反応が遅くなったように感じる** | | |
| ほとんどいつもそう感じる | | 3 |
| しばしばそう感じる | | 2 |
| 時々そう感じる | | 1 |
| 全くそう感じない | | 0 |
| **胃が気持ち悪くなるような恐怖心を感じる** | | |
| 全くない | 0 | |
| 時々感じる | 1 | |
| しばしば感じる | 2 | |
| かなりしばしば感じる | 3 | |
| **自分の身なりに興味を失っている** | | |
| 明らかにそうだ | | 3 |
| 自分の身なりに十分気を配っていない | | 2 |
| 自分の身なりに十分気を配っていない可能性がる | | 1 |
| 自分の身なりに十分気を配っている | | 0 |
| **常に動き回っていなければならないほど落ち着きがない** | | |
| そのとおりである | 3 | |
| かなりそうである | 2 | |
| それほどでもない | 1 | |
| 全くそうではない | 0 | |
| **これからのことを楽しみにできる** | | |
| 以前と同じくらい楽しみにできる | | 0 |
| 以前ほど楽しみにできない | | 1 |
| 明らかに以前ほど楽しみにできない | | 2 |
| ほとんど楽しみにできない | | 3 |
| **急に不安に襲われる** | | |
| 非常に頻繁にそうなる | 3 | |
| しばしばそうなる | 2 | |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0 | | ほとんどいつも機嫌がいい | | そうなるがしばしばではない | 1 | |
| | | | | | 全くそうならない | 0 | |
| | | | **のんびり腰かけて，くつろぐことができる** | | **優れた本やラジオ・テレビの番組を楽しめる** | | |
| 0 | | | できる | | しばしば楽しめる | 0 | |
| 1 | | | 大抵できる | | 時々楽しめる | 1 | |
| 2 | | | できるが，しばしばではない | | 楽しめるがしばしばではない | 2 | |
| 3 | | | 全くできない | | ごくたまにしか楽しめない | 3 | |
| | | | | | | | |

**すべての質問に回答したかチェックしてください**

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | A | D |
| | | TOTAL | | | |

HADS 版権所有©R.P.. Snaith and A.S. Zigmond, 1983,1992,1994.
*Acta Psychiatrica Scandinnvica*, 67,361-70 ©Munksgaard International Putlisters Ltd, Copenhagen, 1983 で最初に発表された項目から記録，版権所有
本版は 1994 年に最初に nferNelson Publishing Company Ltd（現 GL Assessment，1st Floor Vantage London, Great West Road Brentford TW8 9AG）により発表された。
GL Assessment は GL Education の一部である

www.gl-assessment.co .uk
手段にかかわらず，出版社の許可なくこのフォームを複製してはならない。
Email: permissions @ gl-assessment.co.uk

付録 J. 仕事の生産性及び活動障害に関する質問票：アトピー性皮膚炎 v2.0（WPAI:AD）
（M16-045 試験総括報告書［16 週時］16.1__1 のプロトコルの付録 F 3.9）

以下の質問は，AD があなたの仕事や日常の諸活動に及ぼす影響について伺うものです。*指示どおり空欄をうめるか，数字に○を付けてください。*

1) 現在，お勤めしていますか？（報酬を伴う仕事をしている） ____いいえ ___はい
*「いいえ」の場合は，「いいえ」に✔をつけ，質問 6 にお進みください。*

以下の質問は**過去 7 日間**について問う質問です。今日を含めずにお考えください。

2) 過去 7 日間，AD により，何時間ぐらい仕事を休みましたか？*AD が原因で体調が悪くて休んだ時間，遅刻・早退をした時間などはすべて含めてください。この調査に参加するために休んだ時間は含めません。*
_____時間

3) 過去 7 日間，休日や祝日，またこの治験に参加するために休んだ時間など，アトピー性皮膚炎以外の理由で何時間ぐらい仕事を休みましたか？
_____時間

4) 過去 7 日間，実際に働いたのは何時間ですか？
_____時間 *（「0 時間」の場合は，質問 6 にお進みください。）*

5) 過去 7 日間，仕事をしている間，AD がどれくらい生産性に影響を及ぼしましたか？

*仕事の量や種類が制限されたり，したいと思っていた仕事が達成できなかったり，普段どおり注意深く仕事ができなかったりした日の事などを思い出してください。もし，仕事に対する AD の影響が少ししかなかった場合は，小さい数字をお選びください。影響がひどかった場合は，大きい数字をお選びください。*

仕事をしている間，AD がどれくらい生産性に影響を及ぼしたかのみ
お考えください。

| | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| アトピー性皮膚炎は | | | | | | | | | | | アトピー性皮膚炎は完全に |
| 仕事に影響を及ぼさなかった | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 仕事の妨げになった |

数字を〇で囲む

6) 過去 7 日間，AD がどれくらい，仕事以外の日常の色々な活動に影響を及ぼしましたか？

*日常の諸活動とはあなたが普段こなしている家事，買い物，育児，運動，勉強などの活動を指します。活動の量や種類が制限されたり，したいと思ったほど活動ができなかったりした日の事などを思い出してください。もし，日常の諸活動に対する AD の影響が少ししかなかった場合は，小さい数字をお選びください。影響がひどかった場合は，大きい数字をお選びください。*

AD がどれくらい，仕事以外の日常の色々な活動に影響を及ぼしたかのみ
お考えください。

| | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| アトピー性皮膚炎は | | | | | | | | | | | アトピー性皮膚炎は完全に |
| 日常の諸活動に影響を及ぼさなかった | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 日常の諸活動の妨げになった |

数字を〇で囲む

仕事の生産性及び活動障害に関する質問票：
アトピー性皮膚炎 v2.0（WPAI:AD）（アメリカ英語）

付録 K. 健康評価 QOL スコア（EQ-5D-5L）質問票（M16-045 試験総括報告書［16 週時］16.1__1 のプロトコルの付録 F 3.10）

| | |
|---|---|
|  | |
| EQ-5D-5 L タブレット版 | |
| 英語（米国） | 国（言語） |
| **健康調査質問票** | 健康調査質問票 |
| **米国用英語版** | 版（標的言語） |
| | 版（英語） |
| 今日のあなたの健康状態に最もよくあてはまるものを選び，軽く触れてください。 | 指示 |
| **移動の程度** | **移動の程度** |
| 歩き回るのに問題はない | MB1 |
| 歩き回るのに少し問題がある | MB2 |
| 歩き回るのに中程度の問題がある | MB3 |
| 歩き回るのにかなり問題がある | MB4 |
| 歩き回ることができない | MB5 |
| **身の回りの管理** | **身の回りの管理** |
| 自分で身体を洗ったり着替えをするのに問題はない | SC1 |
| 自分で身体を洗ったり着替えをするのに少し問題がある | SC2 |
| 自分で身体を洗ったり着替えをするのに中程度の問題がある | SC3 |
| 自分で身体を洗ったり着替えをするのにかなり問題がある | SC4 |
| 自分で身体を洗ったり着替えをすることができない | SC5 |
| **ふだんの活動** *（例：仕事，勉強，家族・余暇活動）* | **ふだんの活動** |
| ふだんの活動を行うのに問題はない | UA1 |
| ふだんの活動を行うのに少し問題がある | UA2 |
| ふだんの活動を行うのに中程度の問題がある | UA3 |
| ふだんの活動を行うのにかなり問題がある | UA4 |
| ふだんの活動を行うことができない | UA5 |
| **痛み / 不快感** | **痛み / 不快感** |
| 痛みや不快感はない | PD1 |
| 少し痛みや不快感がある | PD2 |
| 中程度の痛みや不快感がある | PD3 |
| かなりの痛みや不快感がある | PD4 |
| 極度の痛みや不快感がある | PD5 |
| **不安 / ふさぎ込み** | **不安 / ふさぎ込み** |
| 不安でもふさぎ込んでもいない | AD1 |
| 少し不安あるいはふさぎ込んでいる | AD2 |
| 中程度に不安あるいはふさぎ込んでいる | AD3 |
| かなり不安あるいはふさぎ込んでいる | AD4 |
| 極度に不安あるいはふさぎ込んでいる | AD5 |

| | |
|---|---|
| 今日のあなたの健康状態がどの程度良いか悪いかをお答えください。 | Vas Line 1<br>Vas Line 2<br>Vas Line 3<br>Vas Line 4<br>Vas Line 5 |
| このスケールには 0 から 100 まで番号がふってあります。 | |
| 100 は想像できる最良の健康状態を意味します。 | |
| 0 は想像できる最悪の健康状態を意味します。 | |
| スケール上に軽く触れて，今日のあなたの健康状態を教えてください。 | |
| 想像できる最良の健康状態 | スケール上端 |
| 想像できる最悪の健康状態 | スケール下端 |
| 今日のあなたの健康状態 | 健康状態を四角で囲む |
| 次へ | 次へボタン |
| 前へ | 前へボタン |
| *© EuroQol Research Foundation.EQ-5D™ は EuroQol Research Foundation の商標である。* | |
| ***免責条項：****これは EQ-5D のプレビューである。これは，この版に含まれる文，質問及び回答選択肢を表示している。このプレビューは最終生成物ではなく，正式な EQ-5D として使用すべきでない。* | |

付録 L. 全般的印象評価尺度－重症度（PGIS）の質問票（M16-045 試験総括報告書［16 週時］16.1__1 のプロトコルの付録 F　3.11）

**7 段階の回答尺度**

現在の AD の症状の重症度を最もよく表している回答のボックスに「X」の印（☒）を付けてください。

1. 現在の AD の症状をお答えください。

☐0 **なし**：症状なし

☐1 **わずか**：努力せずに簡単に気にかけずにいられる

☐2 **軽度**：努力すれば気にかけずにいられる

☐3 **中等度**：気にかけずにはいられないが，日常活動に影響を与えない

☐4 **やや重度**：気にかけずにはいられず，日常活動が時々制限される

☐5 **重度**：気にかけずにはいられず，たびたび日常生活への集中力が制限される

☐6 **極めて重度**：気にかけずにはいられず，日常活動が著しく制限される

PGIS-AD-Right Now-Japanese-Japan-V1; 12Feb2018

付録 M. 全般的印象評価尺度－変化（PGIC）の質問票（M16-045 試験総括報告書［16 週時］16.1__1 のプロトコルの付録 F　3.12）

**7 段階の回答尺度**

現在の AD の症状の重症度を最もよく表している回答のボックスに「X」の印（☒）を付けてください。

1. 治験の治療を始める前と比べて，あなたの AD の全般的な症状の変化をどのように評価しますか？

☐1 非常に大きく改善した
☐2 大きく改善した
☐3 わずかに改善した
☐4 変化なし
☐5 わずかに悪化した
☐6 大きく悪化した
☐7 非常に大きく悪化した

PGIC-AD-Right Now-Japanese-Japan-V1; 06Feb2018

付録 N. 全般的印象評価尺度－治療（PGIT）の質問票（M16-045 試験総括報告書［16 週時］16.1__1 のプロトコルの付録 F　3.13）

**7 段階の回答尺度**

AD の現在の治療に全体的にどのくらい満足している，又は不満であるかを最もよく表している回答のボックスに「X」の印（☒）をつけてください。

1. 全体では，AD の現在の治療にどのくらい満足又は不満ですか？

☐1 極めて不満である
☐2 非常に不満である
☐3 やや不満である
☐4 不満でも満足でもない
☐5 やや満足している
☐6 非常に満足している
☐7 極めて満足している

Patient Global Impression of Treatment-Japanese-Japan-V1; 06Feb2018

付録 O. Short Form 36 項目健康調査票（SF-36）（M16-045 試験総括報告書［16 週時］16.1__1 のプロトコルの付録 F　3.14）

SF-36 v2® Health Survey © 1992, 1996, 2000, 2010
Medical Outcomes Trust and QualityMetric Incorporated.

All rights reserved.

SF-36®は Medical Outcomes Trust の登録商標である。
（SF-36 v2®健康調査スタンダード版，米国用［英語］）

あなたの健康について

このアンケートはあなたがご自分の健康をどのように考えているかをおうかがいするものです。あなたが毎日をどのように感じ，日常の活動をどのくらい自由にできるかを知るうえで参考になります。お手数をおかけしますが，何卒ご協力のほど宜しくお願い申し上げます。

以下のそれぞれの質問について，一番よくあてはまるものを選んでください。

あなたの健康状態は？

最高に良い
とても良い
良い
あまり良くない
良くない

1年前と比べて，現在の健康状態はいかがですか。

1 年前より，はるかに良い
1 年前よりは，やや良い
1 年前と，ほぼ同じ
1 年前ほど，良くない
1 年前より，はるかに悪い

| |
|---|
| 以下の質問は，日常よく行われている活動です。<br><br>あなたは健康上の理由で，例えば，一生けんめい走る，重い物を持ち上げる，激しいスポーツをするなどの激しい活動をすることが難しいと感じますか。難しいとすればどのくらいですか。<br><br>とても難しい<br>少し難しい<br>ぜんぜんむずかしくない |
| 以下の質問は，日常よく行われている活動です。<br><br>あなたは健康上の理由で，例えば，テーブルを移動する，掃除機をかける，ボウリングをする，ゴルフをするなどの適度の活動をすることが難しいと感じますか。難しいとすればどのくらいですか。<br><br>とても難しい<br>少し難しい<br>ぜんぜんむずかしくない |
| 以下の質問は，日常よく行われている活動です。<br><br>あなたは健康上の理由で，少し重い物（例えば買い物袋など）を持ち上げたり，運んだりすることが難しいと感じますか。難しいとすればどのくらいですか。<br><br>とても難しい<br>少し難しい<br>ぜんぜんむずかしくない |
| 以下の質問は，日常よく行われている活動です。<br><br>あなたは健康上の理由で，階段を数階上までのぼることが難しいと感じますか。難しいとすればどのくらいですか。<br><br>とても難しい<br>少し難しい<br>ぜんぜんむずかしくない |

| |
|---|
| 以下の質問は，日常よく行われている活動です。<br><br>あなたは健康上の理由で，階段を 1 階上までのぼることが難しいと感じますか。難しいとすればどのくらいですか。<br><br>とても難しい<br>少し難しい<br>ぜんぜんむずかしくない |
| 以下の質問は，日常よく行われている活動です。<br><br>あなたは健康上の理由で，体を前に曲げる，ひざまずく，かがむことが難しいと感じますか。難しいとすればどのくらいですか。<br><br>とても難しい<br>少し難しい<br>ぜんぜんむずかしくない |
| 以下の質問は，日常よく行われている活動です。<br><br>あなたは健康上の理由で，1 マイル以上歩くことが難しいと感じますか。難しいとすればどのくらいですか。<br><br>とても難しい<br>少し難しい<br>ぜんぜんむずかしくない |
| 以下の質問は，日常よく行われている活動です。<br><br>あなたは健康上の理由で，数百ヤードくらい歩くことが難しいと感じますか。難しいとすればどのくらいですか。<br><br>とても難しい<br>少し難しい<br>ぜんぜんむずかしくない |

| |
|---|
| 以下の質問は，日常よく行われている活動です。<br><br>あなたは健康上の理由で，百ヤードくらい歩くことが難しいと感じますか。難しいとすればどのくらいですか。<br><br>とても難しい<br>少し難しい<br>ぜんぜんむずかしくない |
| 以下の質問は，日常よく行われている活動です。<br><br>あなたは健康上の理由で，自分でお風呂に入ったり，着がえたりすることが難しいと感じますか。難しいとすればどのくらいですか。<br><br>とても難しい<br>少し難しい<br>ぜんぜんむずかしくない |
| 過去 4 週間に，仕事やふだんの活動をするにあたって次のような問題がありましたか。<br><br>身体的な理由で，仕事やふだんの活動をする時間をへらした。<br><br>いつも<br>ほとんどいつも<br>時々<br>まれに<br>ぜんぜんない |
| 過去 4 週間に，仕事やふだんの活動をするにあたって次のような問題がありましたか。<br><br>身体的な理由で，仕事やふだんの活動が思ったほど，できなかった。<br><br>いつも<br>ほとんどいつも<br>時々<br>まれに<br>ぜんぜんない |

| |
|---|
| 過去 4 週間に，仕事やふだんの活動をするにあたって次のような問題がありましたか。<br><br>身体的な理由で，仕事やふだんの活動の内容によっては，できないものがあった<br><br>いつも<br>ほとんどいつも<br>時々<br>まれに<br>ぜんぜんない |
| 過去 4 週間に，仕事やふだんの活動をするにあたって次のような問題がありましたか。<br><br>身体的な理由で，仕事やふだんの活動をすることがむずかしかった（例えばいつもより努力を必要としたなど）。<br><br>いつも<br>ほとんどいつも<br>時々<br>まれに<br>ぜんぜんない |
| 過去 4 週間に，仕事やふだんの活動をするにあたって次のような問題がありましたか。<br><br>心理的な理由で（例えば，気分がおちこんだり不安を感じたりしたために），仕事やふだんの活動をする時間をへらした。<br><br>いつも<br>ほとんどいつも<br>時々<br>まれに<br>ぜんぜんない |
| 過去 4 週間に，仕事やふだんの活動をするにあたって次のような問題がありましたか。<br><br>心理的な理由で（例えば，気分がおちこんだり不安を感じたりしたために），仕事やふだんの活動が思ったほど，できなかった。<br><br>いつも<br>ほとんどいつも<br>時々<br>まれに<br>ぜんぜんない |

| |
|---|
| 過去 4 週間に，仕事やふだんの活動をするにあたって次のような問題がありましたか。<br><br>心理的な理由で（例えば，気分がおちこんだり不安を感じたりしたために），仕事やふだんの活動がいつもほど，集中してできなかった。<br><br>いつも<br>ほとんどいつも<br>時々<br>まれに<br>ぜんぜんない |
| 過去 4 週間に，家族，友人，近所の人，その他の仲間とのふだんのつきあいが，身体的あるいは心理的な理由で，どのくらいさまたげられましたか。<br><br>全くない<br>わずかに，さまたげられた<br>少し，さまたげられた<br>かなり，さまたげられた<br>非常に，さまたげられた |
| 過去 4 週間に，体の痛みをどのくらい感じましたか。<br><br>なし<br>かすかな痛み<br>軽症<br>中等症<br>重症<br>非常に激しい痛み |
| 過去 4 週間に，いつもの仕事（家事も含みます）が痛みのために，どのくらいさまたげられましたか。<br><br>全くない<br>わずかに，さまたげられた<br>少し，さまたげられた<br>かなり，さまたげられた<br>非常に，さまたげられた |

| |
|---|
| 次にあげるのは，過去 4 週間に，あなたがどのように感じたかについての質問です。一番よくあてはまるものを選んでください。<br><br>過去 4 週間，元気いっぱいでしたか。<br><br>いつも<br>ほとんどいつも<br>時々<br>まれに<br>ぜんぜんない |
| 次にあげるのは，過去 4 週間に，あなたがどのように感じたかについての質問です。一番よくあてはまるものを選んでください。<br><br>過去 4 週間，かなり神経質でしたか。<br><br>いつも<br>ほとんどいつも<br>時々<br>まれに<br>ぜんぜんない |
| 次にあげるのは，過去 4 週間に，あなたがどのように感じたかについての質問です。一番よくあてはまるものを選んでください。<br><br>過去 4 週間，どうにもならないくらい，気分がおちこんでいましたか。<br><br>いつも<br>ほとんどいつも<br>時々<br>まれに<br>ぜんぜんない |
| 次にあげるのは，過去 4 週間に，あなたがどのように感じたかについての質問です。一番よくあてはまるものを選んでください。<br><br>過去 4 週間，おちついていて，おだやかな気分でしたか。<br><br>いつも<br>ほとんどいつも<br>時々<br>まれに<br>ぜんぜんない |

| |
|---|
| 次にあげるのは，過去 4 週間に，あなたがどのように感じたかについての質問です。一番よくあてはまるものを選んでください。<br><br>過去 4 週間，活力（エネルギー）にあふれていましたか。<br><br>いつも<br>ほとんどいつも<br>時々<br>まれに<br>ぜんぜんない |
| 次にあげるのは，過去 4 週間に，あなたがどのように感じたかについての質問です。一番よくあてはまるものを選んでください。<br><br>過去 4 週間，おちこんで，ゆううつな気分でしたか。<br><br>いつも<br>ほとんどいつも<br>時々<br>まれに<br>ぜんぜんない |
| 次にあげるのは，過去 4 週間に，あなたがどのように感じたかについての質問です。一番よくあてはまるものを選んでください。<br><br>過去 4 週間，疲れはてていましたか。<br><br>いつも<br>ほとんどいつも<br>時々<br>まれに<br>ぜんぜんない |
| 次にあげるのは，過去 4 週間に，あなたがどのように感じたかについての質問です。一番よくあてはまるものを選んでください。<br><br>過去 4 週間，楽しい気分でしたか。<br><br>いつも<br>ほとんどいつも<br>時々<br>まれに<br>ぜんぜんない |

| |
|---|
| 次にあげるのは，過去 4 週間に，あなたがどのように感じたかについての質問です。一番よくあてはまるものを選んでください。<br><br>過去 4 週間，疲れを感じましたか。<br><br>いつも<br>ほとんどいつも<br>時々<br>まれに<br>ぜんぜんない |
| 過去 4 週間に，友人や親せきを訪ねるなど，人とのつきあいが，身体的あるいは心理的な理由で，時間的にどのくらいさまたげられましたか。<br><br>いつも<br>ほとんどいつも<br>時々<br>まれに<br>ぜんぜんない |
| 次にあげた各項目はどのくらいあなたにあてはまりますか。<br><br>私は他の人に比べて病気になりやすいと思う。<br><br>まったくそのとおり<br>ほぼあてはまる<br>何とも言えない<br>ほとんどあてはまらない<br>ぜんぜんあてはまらない |
| 次にあげた各項目はどのくらいあなたにあてはまりますか。<br><br>私は，人並みに健康である。<br><br>まったくそのとおり<br>ほぼあてはまる<br>何とも言えない<br>ほとんどあてはまらない<br>ぜんぜんあてはまらない |

| |
|---|
| 次にあげた各項目はどのくらいあなたにあてはまりますか。<br><br>私の健康は，悪くなるような気がする。<br><br>まったくそのとおり<br>ほぼあてはまる<br>何とも言えない<br>ほとんどあてはまらない<br>ぜんぜんあてはまらない |
| 次にあげた各項目はどのくらいあなたにあてはまりますか。<br><br>私の健康状態は非常に良い。<br><br>まったくそのとおり<br>ほぼあてはまる<br>何とも言えない<br>ほとんどあてはまらない<br>ぜんぜんあてはまらない |

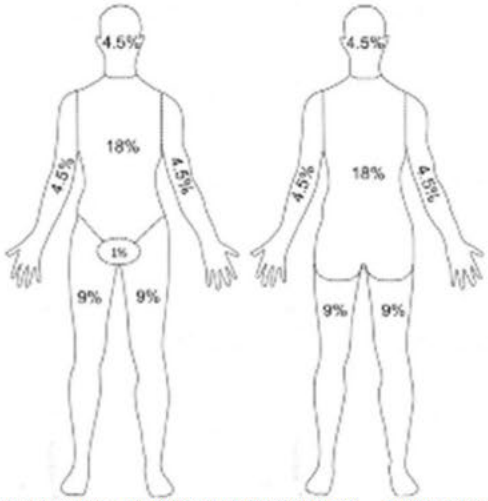
付録 P. アトピー性皮膚炎の重症度分類（SCORAD）（M16-045 試験総括報告書［16 週時］16.1__1 のプロトコルの付録 F 3.15）

**M16-045：アトピー性皮膚炎の重症度分類（SCORAD）ワークシート**

被験者番号：_____

来院日：_____（日-月-年）

A. 病変部面積： 領域ごとのスコアを合計する。全体の面積「A」は，最大 100%となる。




| 体面積 | 病変部の割合（%）（各面積の算出には 9 の法則を適用） |
|---|---|
| 頭頸部（0%–9%） | |
| 上肢（0%–18%） | |
| 体幹部（0%–36%） | |
| 生殖器（0%–1%） | |
| 下肢（0%–36%） | |
| A. 合計 | 全体の面積は eCRF で自動的に算出される |

| 分類 | 強度（0–3） |
|---|---|
| 紅斑 | |
| 浮腫 / 丘疹形成 | |
| 痂皮 /びらん | |
| すりむき | |
| 苔癬化 | |
| 乾燥肌* | |
| B. 合計 | 合計は eCRF で自動的に算出される |

*乾燥肌は炎症が認められない領域で評価する。

B. 症状重症度：代表的な湿疹病変領域を選択する。この領域において，以下に示す 6 つの固有の症状を，なし（0），軽症（1），中等症（2），重症（3）のいずれかに評価，分類する。

C. 自覚症状：
自覚症状の点数化は試験 M16 045 の電子タブレットを参照。
式 A/5 + 7B/2 + C で SCORAD を算出する。

評価者（氏名を活字で入力） 署名 日付（日-月-年）

表 2.7.3.6-1. 被験者の内訳（二重盲検投与期，ITT_M 集団）：M16-045 試験

| Strata<br>Status | Placebo<br>(N=281)<br>n (%) | Active<br>UPA 15 mg QD<br>(N=281)<br>n (%) | Active<br>UPA 30 mg QD<br>(N=285)<br>n (%) | Active<br>Total<br>(N=566)<br>n (%) | Total<br>(N=847)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| All | | | | | |
| Randomized | 281 (100) | 281 (100) | 285 (100) | 566 (100) | 847 (100) |
| Never Received Any Study Drug | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Received Randomized Study Drug | 281 (100) | 281 (100) | 285 (100) | 566 (100) | 847 (100) |
| Received Rescue Medication | 133 (47.3) | 32 (11.4) | 19 (6.7) | 51 (9.0) | 184 (21.7) |
| Completed DB Period | 239 (85.1) | 272 (96.8) | 271 (95.1) | 543 (95.9) | 782 (92.3) |
| Discontinued Study in DB Period | 33 (11.7) | 8 (2.8) | 11 (3.9) | 19 (3.4) | 52 (6.1) |
| All Reasons for Discontinuation$ | | | | | |
| Adverse Event | 9 (3.2) | 1 (0.4) | 5 (1.8) | 6 (1.1) | 15 (1.8) |
| Withdrawal Consent | 20 (7.1) | 3 (1.1) | 5 (1.8) | 8 (1.4) | 28 (3.3) |
| Lost to Follow-Up | 3 (1.1) | 4 (1.4) | 1 (0.4) | 5 (0.9) | 8 (0.9) |
| COVID-19 Infection | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 Logistical Restrictions | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other | 10 (3.6) | 2 (0.7) | 1 (0.4) | 3 (0.5) | 13 (1.5) |
| Primary Reason for Discontinuation | | | | | |
| Adverse Event | 5 (1.8) | 1 (0.4) | 5 (1.8) | 6 (1.1) | 11 (1.3) |
| Withdrawal Consent | 17 (6.0) | 2 (0.7) | 4 (1.4) | 6 (1.1) | 23 (2.7) |
| Lost to Follow-Up | 2 (0.7) | 3 (1.1) | 1 (0.4) | 4 (0.7) | 6 (0.7) |
| COVID-19 Infection | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 Logistical Restrictions | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other | 9 (3.2) | 2 (0.7) | 1 (0.4) | 3 (0.5) | 12 (1.4) |

Note: Percentages calculated based on 'N' in each treatment group.
Placebo subject 10251001 prematurely discontinued from study drug in DB Period and wrongly re-randomization into BE Period without receiving any dose.
$ Subjects who discontinued study or study drug are counted under each reason given for discontinuation, therefore, the sum of the counts given for the reasons may be greater than the overall number of discontinuations.

Program Source Code: [redacted]

| Strata<br>Status | Placebo<br>(N=281)<br>n (%) | Active<br>UPA 15 mg QD<br>(N=281)<br>n (%) | Active<br>UPA 30 mg QD<br>(N=285)<br>n (%) | Active<br>Total<br>(N=566)<br>n (%) | Total<br>(N=847)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| All (Cont.) | | | | | |
| Completed Study Drug in DB Period | 238 (84.7) | 272 (96.8) | 268 (94.0) | 540 (95.4) | 778 (91.9) |
| Ongoing Study Drug in DB Period | 5 (1.8) | 1 (0.4) | 2 (0.7) | 3 (0.5) | 8 (0.9) |
| Discontinued Study Drug in DB Period | 38 (13.5) | 8 (2.8) | 15 (5.3) | 23 (4.1) | 61 (7.2) |
| All Reasons for Discontinuation$ | | | | | |
| Adverse Event | 12 (4.3) | 1 (0.4) | 8 (2.8) | 9 (1.6) | 21 (2.5) |
| Withdrawal Consent | 15 (5.3) | 2 (0.7) | 4 (1.4) | 6 (1.1) | 21 (2.5) |
| Lost to Follow-Up | 3 (1.1) | 4 (1.4) | 2 (0.7) | 6 (1.1) | 9 (1.1) |
| Lack of Efficacy | 16 (5.7) | 2 (0.7) | 0 | 2 (0.4) | 18 (2.1) |
| EASI Score - Worsening of 25% Criteria Was Met | 2 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2) |
| Protocol-Mandated Discontinuation Due to Systemic Rescue | 2 (0.7) | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) | 3 (0.4) |
| COVID-19 Infection | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 Logistical Restrictions | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other | 3 (1.1) | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) | 4 (0.5) |

Note: Percentages calculated based on 'N' in each treatment group.
Placebo subject 10251001 prematurely discontinued from study drug in DB Period and wrongly re-randomization into BE Period without receiving any dose.
$ Subjects who discontinued study or study drug are counted under each reason given for discontinuation, therefore, the sum of the counts given for the reasons may be greater than the overall number of discontinuations.

Program Source Code: [redacted]

| Strata<br>Status | Placebo<br>(N=281)<br>n (%) | Active<br>UPA 15 mg QD<br>(N=281)<br>n (%) | Active<br>UPA 30 mg QD<br>(N=285)<br>n (%) | Active<br>Total<br>(N=566)<br>n (%) | Total<br>(N=847)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| All (Cont.) | | | | | |
| Primary Reason for Discontinuation | | | | | |
| Adverse Event | 7 (2.5) | 1 (0.4) | 7 (2.5) | 8 (1.4) | 15 (1.8) |
| Withdrawal Consent | 13 (4.6) | 2 (0.7) | 4 (1.4) | 6 (1.1) | 19 (2.2) |
| Lost to Follow-Up | 3 (1.1) | 3 (1.1) | 2 (0.7) | 5 (0.9) | 8 (0.9) |
| Lack of Efficacy | 11 (3.9) | 2 (0.7) | 0 | 2 (0.4) | 13 (1.5) |
| EASI Score - Worsening of 25% Criteria Was Met | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| Protocol-Mandated Discontinuation Due to Systemic Rescue | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) | 2 (0.2) |
| COVID-19 Infection | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 Logistical Restrictions | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other | 2 (0.7) | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) | 3 (0.4) |

Note: Percentages calculated based on 'N' in each treatment group.
Placebo subject 10251001 prematurely discontinued from study drug in DB Period and wrongly re-randomization into BE Period without receiving any dose.

Program Source Code: [redacted]

| Strata<br>Status | Placebo<br>(N=281)<br>n (%) | Active<br>UPA 15 mg QD<br>(N=281)<br>n (%) | Active<br>UPA 30 mg QD<br>(N=285)<br>n (%) | Active<br>Total<br>(N=566)<br>n (%) | Total<br>(N=847)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Age Group: Adolescent | | | | | |
| Randomized | 40 (14.2) | 42 (14.9) | 42 (14.7) | 84 (14.8) | 124 (14.6) |
| Never Received Any Study Drug | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Received Randomized Study Drug | 40 (14.2) | 42 (14.9) | 42 (14.7) | 84 (14.8) | 124 (14.6) |
| Received Rescue Medication | 19 (6.8) | 4 (1.4) | 2 (0.7) | 6 (1.1) | 25 (3.0) |
| Completed DB Period | 35 (12.5) | 42 (14.9) | 42 (14.7) | 84 (14.8) | 119 (14.0) |
| Discontinued Study in DB Period | 4 (1.4) | 0 | 0 | 0 | 4 (0.5) |
| All Reasons for Discontinuation$ | | | | | |
| Adverse Event | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| Withdrawal Consent | 2 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2) |
| Lost to Follow-Up | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| COVID-19 Infection | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 Logistical Restrictions | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| Primary Reason for Discontinuation | | | | | |
| Adverse Event | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| Withdrawal Consent | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| Lost to Follow-Up | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| COVID-19 Infection | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 Logistical Restrictions | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |

Note: Percentages calculated based on 'N' in each treatment group.
Placebo subject 10251001 prematurely discontinued from study drug in DB Period and wrongly re-randomization into BE Period without receiving any dose.
$ Subjects who discontinued study or study drug are counted under each reason given for discontinuation, therefore, the sum of the counts given for the reasons may be greater than the overall number of discontinuations.

Program Source Code: [redacted]

| Strata<br>Status | Placebo<br>(N=281)<br>n (%) | Active<br>UPA 15 mg QD<br>(N=281)<br>n (%) | Active<br>UPA 30 mg QD<br>(N=285)<br>n (%) | Active<br>Total<br>(N=566)<br>n (%) | Total<br>(N=847)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Age Group: Adolescent (Cont.) | | | | | |
| Completed Study Drug in DB Period | 35 (12.5) | 42 (14.9) | 42 (14.7) | 84 (14.8) | 119 (14.0) |
| Ongoing Study Drug in DB Period | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| Discontinued Study Drug in DB Period | 4 (1.4) | 0 | 0 | 0 | 4 (0.5) |
| All Reasons for Discontinuation$ | | | | | |
| Adverse Event | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| Withdrawal Consent | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| Lost to Follow-Up | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| Lack of Efficacy | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| EASI Score - Worsening of 25% Criteria Was Met | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Protocol-Mandated Discontinuation Due to Systemic Rescue | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 Infection | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 Logistical Restrictions | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Note: Percentages calculated based on 'N' in each treatment group.
Placebo subject 10251001 prematurely discontinued from study drug in DB Period and wrongly re-randomization into BE Period without receiving any dose.
$ Subjects who discontinued study or study drug are counted under each reason given for discontinuation, therefore, the sum of the counts given for the reasons may be greater than the overall number of discontinuations.

Program Source Code: [redacted]

| Strata<br>Status | Placebo<br>(N=281)<br>n (%) | Active<br>UPA 15 mg QD<br>(N=281)<br>n (%) | Active<br>UPA 30 mg QD<br>(N=285)<br>n (%) | Active<br>Total<br>(N=566)<br>n (%) | Total<br>(N=847)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Age Group: Adolescent (Cont.) | | | | | |
| Primary Reason for Discontinuation | | | | | |
| Adverse Event | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| Withdrawal Consent | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| Lost to Follow-Up | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| Lack of Efficacy | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| EASI Score - Worsening of 25% Criteria Was Met | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Protocol-Mandated Discontinuation Due to Systemic Rescue | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 Infection | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 Logistical Restrictions | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Note: Percentages calculated based on 'N' in each treatment group.
Placebo subject 10251001 prematurely discontinued from study drug in DB Period and wrongly re-randomization into BE Period without receiving any dose.

Program Source Code: [redacted]

| Strata<br>Status | Placebo<br>(N=281)<br>n (%) | Active<br>UPA 15 mg QD<br>(N=281)<br>n (%) | Active<br>UPA 30 mg QD<br>(N=285)<br>n (%) | Active<br>Total<br>(N=566)<br>n (%) | Total<br>(N=847)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Age Group: Adult | | | | | |
| Randomized | 241 (85.8) | 239 (85.1) | 243 (85.3) | 482 (85.2) | 723 (85.4) |
| Never Received Any Study Drug | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Received Randomized Study Drug | 241 (85.8) | 239 (85.1) | 243 (85.3) | 482 (85.2) | 723 (85.4) |
| Received Rescue Medication | 114 (40.6) | 28 (10.0) | 17 (6.0) | 45 (8.0) | 159 (18.8) |
| Completed DB Period | 204 (72.6) | 230 (81.9) | 229 (80.4) | 459 (81.1) | 663 (78.3) |
| Discontinued Study in DB Period | 29 (10.3) | 8 (2.8) | 11 (3.9) | 19 (3.4) | 48 (5.7) |
| All Reasons for Discontinuation$ | | | | | |
| Adverse Event | 8 (2.8) | 1 (0.4) | 5 (1.8) | 6 (1.1) | 14 (1.7) |
| Withdrawal Consent | 18 (6.4) | 3 (1.1) | 5 (1.8) | 8 (1.4) | 26 (3.1) |
| Lost to Follow-Up | 2 (0.7) | 4 (1.4) | 1 (0.4) | 5 (0.9) | 7 (0.8) |
| COVID-19 Infection | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 Logistical Restrictions | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other | 9 (3.2) | 2 (0.7) | 1 (0.4) | 3 (0.5) | 12 (1.4) |
| Primary Reason for Discontinuation | | | | | |
| Adverse Event | 4 (1.4) | 1 (0.4) | 5 (1.8) | 6 (1.1) | 10 (1.2) |
| Withdrawal Consent | 16 (5.7) | 2 (0.7) | 4 (1.4) | 6 (1.1) | 22 (2.6) |
| Lost to Follow-Up | 1 (0.4) | 3 (1.1) | 1 (0.4) | 4 (0.7) | 5 (0.6) |
| COVID-19 Infection | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 Logistical Restrictions | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other | 8 (2.8) | 2 (0.7) | 1 (0.4) | 3 (0.5) | 11 (1.3) |

Note: Percentages calculated based on 'N' in each treatment group.
Placebo subject 10251001 prematurely discontinued from study drug in DB Period and wrongly re-randomization into BE Period without receiving any dose.
$ Subjects who discontinued study or study drug are counted under each reason given for discontinuation, therefore, the sum of the counts given for the reasons may be greater than the overall number of discontinuations.

Program Source Code: [redacted]

| Strata<br>Status | Placebo<br>(N=281)<br>n (%) | Active<br>UPA 15 mg QD<br>(N=281)<br>n (%) | Active<br>UPA 30 mg QD<br>(N=285)<br>n (%) | Active<br>Total<br>(N=566)<br>n (%) | Total<br>(N=847)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Age Group: Adult (Cont.) | | | | | |
| Completed Study Drug in DB Period | 203 (72.2) | 230 (81.9) | 226 (79.3) | 456 (80.6) | 659 (77.8) |
| Ongoing Study Drug in DB Period | 4 (1.4) | 1 (0.4) | 2 (0.7) | 3 (0.5) | 7 (0.8) |
| Discontinued Study Drug in DB Period | 34 (12.1) | 8 (2.8) | 15 (5.3) | 23 (4.1) | 57 (6.7) |
| All Reasons for Discontinuation$ | | | | | |
| Adverse Event | 11 (3.9) | 1 (0.4) | 8 (2.8) | 9 (1.6) | 20 (2.4) |
| Withdrawal Consent | 14 (5.0) | 2 (0.7) | 4 (1.4) | 6 (1.1) | 20 (2.4) |
| Lost to Follow-Up | 2 (0.7) | 4 (1.4) | 2 (0.7) | 6 (1.1) | 8 (0.9) |
| Lack of Efficacy | 15 (5.3) | 2 (0.7) | 0 | 2 (0.4) | 17 (2.0) |
| EASI Score - Worsening of 25% Criteria Was Met | 2 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2) |
| Protocol-Mandated Discontinuation Due to Systemic Rescue | 2 (0.7) | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) | 3 (0.4) |
| COVID-19 Infection | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 Logistical Restrictions | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other | 3 (1.1) | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) | 4 (0.5) |

Note: Percentages calculated based on 'N' in each treatment group.
Placebo subject 10251001 prematurely discontinued from study drug in DB Period and wrongly re-randomization into BE Period without receiving any dose.
$ Subjects who discontinued study or study drug are counted under each reason given for discontinuation, therefore, the sum of the counts given for the reasons may be greater than the overall number of discontinuations.

Program Source Code: [redacted]

| Strata<br>Status | Placebo<br>(N=281)<br>n (%) | Active<br>UPA 15 mg QD<br>(N=281)<br>n (%) | Active<br>UPA 30 mg QD<br>(N=285)<br>n (%) | Active<br>Total<br>(N=566)<br>n (%) | Total<br>(N=847)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Age Group: Adult (Cont.) | | | | | |
| Primary Reason for Discontinuation | | | | | |
| Adverse Event | 6 (2.1) | 1 (0.4) | 7 (2.5) | 8 (1.4) | 14 (1.7) |
| Withdrawal Consent | 12 (4.3) | 2 (0.7) | 4 (1.4) | 6 (1.1) | 18 (2.1) |
| Lost to Follow-Up | 2 (0.7) | 3 (1.1) | 2 (0.7) | 5 (0.9) | 7 (0.8) |
| Lack of Efficacy | 10 (3.6) | 2 (0.7) | 0 | 2 (0.4) | 12 (1.4) |
| EASI Score - Worsening of 25% Criteria Was Met | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| Protocol-Mandated Discontinuation Due to Systemic Rescue | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) | 2 (0.2) |
| COVID-19 Infection | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 Logistical Restrictions | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other | 2 (0.7) | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) | 3 (0.4) |

Note: Percentages calculated based on 'N' in each treatment group.
Placebo subject 10251001 prematurely discontinued from study drug in DB Period and wrongly re-randomization into BE Period without receiving any dose.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-045 試験 CSR W16 Table 14.1 3.1.1

表 2.7.3.6-2. 被験者の内訳（盲検継続投与期，ITT_M 集団）：M16-045 試験（投与 52 週時データカットオフ）

| Strata<br>Status | Placebo/<br>UPA 15 mg QD<br>(N=121)<br>n (%) | Placebo/<br>UPA 30 mg QD<br>(N=123)<br>n (%) | UPA 15 mg QD<br>(N=281)<br>n (%) | UPA 30 mg QD<br>(N=285)<br>n (%) | Total<br>(N=810)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| All | | | | | |
| Entered BE Period | 121 (100) | 123 (100) | 273 (97.2) | 273 (95.8) | 790 (97.5) |
| Never Received Any Study Drug in BE Period | 1 (0.8) | 0 | 0 | 3 (1.1) | 4 (0.5) |
| Received Study Drug in BE Period | 120 (99.2) | 123 (100) | 273 (97.2) | 270 (94.7) | 786 (97.0) |
| Initiated Rescue Medication in BE Period | 2 (1.7) | 1 (0.8) | 12 (4.3) | 15 (5.3) | 30 (3.7) |
| Completed Study | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Discontinued Study in BE Period | 13 (10.7) | 11 (8.9) | 42 (14.9) | 30 (10.5) | 96 (11.9) |
| All Reasons for Discontinuation$ | | | | | |
| Adverse Event | 3 (2.5) | 5 (4.1) | 7 (2.5) | 9 (3.2) | 24 (3.0) |
| Withdrawal Consent | 5 (4.1) | 6 (4.9) | 22 (7.8) | 15 (5.3) | 48 (5.9) |
| Lost to Follow-Up | 4 (3.3) | 1 (0.8) | 7 (2.5) | 4 (1.4) | 16 (2.0) |
| COVID-19 Infection | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.1) |
| COVID-19 Logistical Restrictions | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| Other | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 11 (3.9) | 7 (2.5) | 20 (2.5) |
| Primary Reason for Discontinuation | | | | | |
| Adverse Event | 3 (2.5) | 4 (3.3) | 4 (1.4) | 6 (2.1) | 17 (2.1) |
| Withdrawal Consent | 5 (4.1) | 6 (4.9) | 20 (7.1) | 13 (4.6) | 44 (5.4) |
| Lost to Follow-Up | 4 (3.3) | 1 (0.8) | 7 (2.5) | 4 (1.4) | 16 (2.0) |
| COVID-19 Infection | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 Logistical Restrictions | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other | 1 (0.8) | 0 | 11 (3.9) | 7 (2.5) | 19 (2.3) |

Note: Percentages calculated based on 'N' in each treatment group.
Placebo subject 10251001 prematurely discontinued from study drug in DB Period and wrongly re-randomization into BE Period without receiving any dose.
$ Subjects who discontinued study or study drug are counted under each reason given for discontinuation, therefore, the sum of the counts given for the reasons may be greater than the overall number of discontinuations.

Program Source Code: [redacted]

| Strata<br>Status | Placebo/<br>UPA 15 mg QD<br>(N=121)<br>n (%) | Placebo/<br>UPA 30 mg QD<br>(N=123)<br>n (%) | UPA 15 mg QD<br>(N=281)<br>n (%) | UPA 30 mg QD<br>(N=285)<br>n (%) | Total<br>(N=810)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| All (Cont.) | | | | | |
| Completed Study Drug in BE Period | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ongoing Study Drug in BE Period | 101 (83.5) | 109 (88.6) | 228 (81.1) | 231 (81.1) | 669 (82.6) |
| Discontinued Study Drug in BE Period | 19 (15.7) | 14 (11.4) | 45 (16.0) | 39 (13.7) | 117 (14.4) |
| All Reasons for Discontinuation$ | | | | | |
| Adverse Event | 7 (5.8) | 5 (4.1) | 10 (3.6) | 17 (6.0) | 39 (4.8) |
| Withdrawal Consent | 3 (2.5) | 4 (3.3) | 15 (5.3) | 10 (3.5) | 32 (4.0) |
| Lost to Follow-Up | 3 (2.5) | 1 (0.8) | 6 (2.1) | 4 (1.4) | 14 (1.7) |
| Lack of Efficacy | 6 (5.0) | 4 (3.3) | 19 (6.8) | 9 (3.2) | 38 (4.7) |
| EASI Score - Worsening of 25% Criteria Was Met | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.1) |
| Protocol-Mandated Discontinuation Due to Systemic Rescue | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.4) | 2 (0.2) |
| COVID-19 Infection | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.1) |
| COVID-19 Logistical Restrictions | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| Other | 1 (0.8) | 2 (1.6) | 4 (1.4) | 4 (1.4) | 11 (1.4) |

Note: Percentages calculated based on 'N' in each treatment group.
Placebo subject 10251001 prematurely discontinued from study drug in DB Period and wrongly re-randomization into BE Period without receiving any dose.
$ Subjects who discontinued study or study drug are counted under each reason given for discontinuation, therefore, the sum of the counts given for the reasons may be greater than the overall number of discontinuations.

Program Source Code: [redacted]

| Strata<br>Status | Placebo/<br>UPA 15 mg QD<br>(N=121)<br>n (%) | Placebo/<br>UPA 30 mg QD<br>(N=123)<br>n (%) | UPA 15 mg QD<br>(N=281)<br>n (%) | UPA 30 mg QD<br>(N=285)<br>n (%) | Total<br>(N=810)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| All (Cont.) | | | | | |
| Primary Reason for Discontinuation | | | | | |
| Adverse Event | 6 (5.0) | 4 (3.3) | 8 (2.8) | 14 (4.9) | 32 (4.0) |
| Withdrawal Consent | 3 (2.5) | 4 (3.3) | 11 (3.9) | 7 (2.5) | 25 (3.1) |
| Lost to Follow-Up | 3 (2.5) | 1 (0.8) | 6 (2.1) | 4 (1.4) | 14 (1.7) |
| Lack of Efficacy | 6 (5.0) | 3 (2.4) | 17 (6.0) | 9 (3.2) | 35 (4.3) |
| EASI Score - Worsening of 25% Criteria Was Met | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Protocol-Mandated Discontinuation Due to Systemic Rescue | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.1) |
| COVID-19 Infection | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 Logistical Restrictions | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other | 1 (0.8) | 2 (1.6) | 3 (1.1) | 4 (1.4) | 10 (1.2) |

Note: Percentages calculated based on 'N' in each treatment group.
Placebo subject 10251001 prematurely discontinued from study drug in DB Period and wrongly re-randomization into BE Period without receiving any dose.

Program Source Code: [redacted]

| Strata<br>Status | Placebo/<br>UPA 15 mg QD<br>(N=121)<br>n (%) | Placebo/<br>UPA 30 mg QD<br>(N=123)<br>n (%) | UPA 15 mg QD<br>(N=281)<br>n (%) | UPA 30 mg QD<br>(N=285)<br>n (%) | Total<br>(N=810)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Age Group: Adolescent | | | | | |
| Entered BE Period | 18 (14.9) | 18 (14.6) | 42 (14.9) | 42 (14.7) | 120 (14.8) |
| Never Received Any Study Drug in BE Period | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Received Study Drug in BE Period | 18 (14.9) | 18 (14.6) | 42 (14.9) | 42 (14.7) | 120 (14.8) |
| Initiated Rescue Medication in BE Period | 0 | 0 | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 4 (0.5) |
| Completed Study | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Discontinued Study in BE Period | 2 (1.7) | 3 (2.4) | 9 (3.2) | 3 (1.1) | 17 (2.1) |
| All Reasons for Discontinuation$ | | | | | |
| Adverse Event | 0 | 1 (0.8) | 3 (1.1) | 1 (0.4) | 5 (0.6) |
| Withdrawal Consent | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 6 (2.1) | 3 (1.1) | 11 (1.4) |
| Lost to Follow-Up | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 2 (0.7) | 0 | 4 (0.5) |
| COVID-19 Infection | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 Logistical Restrictions | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| Other | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.1) |
| Primary Reason for Discontinuation | | | | | |
| Adverse Event | 0 | 1 (0.8) | 2 (0.7) | 0 | 3 (0.4) |
| Withdrawal Consent | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 4 (1.4) | 3 (1.1) | 9 (1.1) |
| Lost to Follow-Up | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 2 (0.7) | 0 | 4 (0.5) |
| COVID-19 Infection | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 Logistical Restrictions | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.1) |

Note: Percentages calculated based on 'N' in each treatment group.
Placebo subject 10251001 prematurely discontinued from study drug in DB Period and wrongly re-randomization into BE Period without receiving any dose.
$ Subjects who discontinued study or study drug are counted under each reason given for discontinuation, therefore, the sum of the counts given for the reasons may be greater than the overall number of discontinuations.

Program Source Code: [redacted]

| Strata<br>Status | Placebo/<br>UPA 15 mg QD<br>(N=121)<br>n (%) | Placebo/<br>UPA 30 mg QD<br>(N=123)<br>n (%) | UPA 15 mg QD<br>(N=281)<br>n (%) | UPA 30 mg QD<br>(N=285)<br>n (%) | Total<br>(N=810)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Age Group: Adolescent (Cont.) | | | | | |
| Completed Study Drug in BE Period | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ongoing Study Drug in BE Period | 16 (13.2) | 14 (11.4) | 32 (11.4) | 38 (13.3) | 100 (12.3) |
| Discontinued Study Drug in BE Period | 2 (1.7) | 4 (3.3) | 10 (3.6) | 4 (1.4) | 20 (2.5) |
| All Reasons for Discontinuation$ | | | | | |
| Adverse Event | 0 | 1 (0.8) | 3 (1.1) | 2 (0.7) | 6 (0.7) |
| Withdrawal Consent | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 4 (1.4) | 1 (0.4) | 7 (0.9) |
| Lost to Follow-Up | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 3 (1.1) | 0 | 5 (0.6) |
| Lack of Efficacy | 0 | 1 (0.8) | 3 (1.1) | 1 (0.4) | 5 (0.6) |
| EASI Score - Worsening of 25% Criteria Was Met | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Protocol-Mandated Discontinuation Due to Systemic Rescue | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 Infection | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 Logistical Restrictions | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| Other | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.1) |

Note: Percentages calculated based on 'N' in each treatment group.
Placebo subject 10251001 prematurely discontinued from study drug in DB Period and wrongly re-randomization into BE Period without receiving any dose.
$ Subjects who discontinued study or study drug are counted under each reason given for discontinuation, therefore, the sum of the counts given for the reasons may be greater than the overall number of discontinuations.

Program Source Code: [redacted]

| Strata<br>Status | Placebo/<br>UPA 15 mg QD<br>(N=121)<br>n (%) | Placebo/<br>UPA 30 mg QD<br>(N=123)<br>n (%) | UPA 15 mg QD<br>(N=281)<br>n (%) | UPA 30 mg QD<br>(N=285)<br>n (%) | Total<br>(N=810)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Age Group: Adolescent (Cont.) | | | | | |
| Primary Reason for Discontinuation | | | | | |
| Adverse Event | 0 | 1 (0.8) | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 5 (0.6) |
| Withdrawal Consent | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 2 (0.7) | 1 (0.4) | 5 (0.6) |
| Lost to Follow-Up | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 3 (1.1) | 0 | 5 (0.6) |
| Lack of Efficacy | 0 | 1 (0.8) | 3 (1.1) | 1 (0.4) | 5 (0.6) |
| EASI Score - Worsening of 25% Criteria Was Met | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Protocol-Mandated Discontinuation Due to Systemic Rescue | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 Infection | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 Logistical Restrictions | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Note: Percentages calculated based on 'N' in each treatment group.
Placebo subject 10251001 prematurely discontinued from study drug in DB Period and wrongly re-randomization into BE Period without receiving any dose.

Program Source Code: [redacted]

| Strata<br>Status | Placebo/<br>UPA 15 mg QD<br>(N=121)<br>n (%) | Placebo/<br>UPA 30 mg QD<br>(N=123)<br>n (%) | UPA 15 mg QD<br>(N=281)<br>n (%) | UPA 30 mg QD<br>(N=285)<br>n (%) | Total<br>(N=810)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Age Group: Adult | | | | | |
| Entered BE Period | 103 (85.1) | 105 (85.4) | 231 (82.2) | 231 (81.1) | 670 (82.7) |
| Never Received Any Study Drug in BE Period | 1 (0.8) | 0 | 0 | 3 (1.1) | 4 (0.5) |
| Received Study Drug in BE Period | 102 (84.3) | 105 (85.4) | 231 (82.2) | 228 (80.0) | 666 (82.2) |
| Initiated Rescue Medication in BE Period | 2 (1.7) | 1 (0.8) | 10 (3.6) | 13 (4.6) | 26 (3.2) |
| Completed Study | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Discontinued Study in BE Period | 11 (9.1) | 8 (6.5) | 33 (11.7) | 27 (9.5) | 79 (9.8) |
| All Reasons for Discontinuation$ | | | | | |
| Adverse Event | 3 (2.5) | 4 (3.3) | 4 (1.4) | 8 (2.8) | 19 (2.3) |
| Withdrawal Consent | 4 (3.3) | 5 (4.1) | 16 (5.7) | 12 (4.2) | 37 (4.6) |
| Lost to Follow-Up | 3 (2.5) | 0 | 5 (1.8) | 4 (1.4) | 12 (1.5) |
| COVID-19 Infection | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.1) |
| COVID-19 Logistical Restrictions | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 10 (3.6) | 7 (2.5) | 19 (2.3) |
| Primary Reason for Discontinuation | | | | | |
| Adverse Event | 3 (2.5) | 3 (2.4) | 2 (0.7) | 6 (2.1) | 14 (1.7) |
| Withdrawal Consent | 4 (3.3) | 5 (4.1) | 16 (5.7) | 10 (3.5) | 35 (4.3) |
| Lost to Follow-Up | 3 (2.5) | 0 | 5 (1.8) | 4 (1.4) | 12 (1.5) |
| COVID-19 Infection | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 Logistical Restrictions | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other | 1 (0.8) | 0 | 10 (3.6) | 7 (2.5) | 18 (2.2) |

Note: Percentages calculated based on 'N' in each treatment group.
Placebo subject 10251001 prematurely discontinued from study drug in DB Period and wrongly re-randomization into BE Period without receiving any dose.
$ Subjects who discontinued study or study drug are counted under each reason given for discontinuation, therefore, the sum of the counts given for the reasons may be greater than the overall number of discontinuations.

Program Source Code: [redacted]

| Strata<br>Status | Placebo/<br>UPA 15 mg QD<br>(N=121)<br>n (%) | Placebo/<br>UPA 30 mg QD<br>(N=123)<br>n (%) | UPA 15 mg QD<br>(N=281)<br>n (%) | UPA 30 mg QD<br>(N=285)<br>n (%) | Total<br>(N=810)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Age Group: Adult (Cont.) | | | | | |
| Completed Study Drug in BE Period | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ongoing Study Drug in BE Period | 85 (70.2) | 95 (77.2) | 196 (69.8) | 193 (67.7) | 569 (70.2) |
| Discontinued Study Drug in BE Period | 17 (14.0) | 10 (8.1) | 35 (12.5) | 35 (12.3) | 97 (12.0) |
| All Reasons for Discontinuation$ | | | | | |
| Adverse Event | 7 (5.8) | 4 (3.3) | 7 (2.5) | 15 (5.3) | 33 (4.1) |
| Withdrawal Consent | 2 (1.7) | 3 (2.4) | 11 (3.9) | 9 (3.2) | 25 (3.1) |
| Lost to Follow-Up | 2 (1.7) | 0 | 3 (1.1) | 4 (1.4) | 9 (1.1) |
| Lack of Efficacy | 6 (5.0) | 3 (2.4) | 16 (5.7) | 8 (2.8) | 33 (4.1) |
| EASI Score - Worsening of 25% Criteria Was Met | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.1) |
| Protocol-Mandated Discontinuation Due to Systemic Rescue | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.4) | 2 (0.2) |
| COVID-19 Infection | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.1) |
| COVID-19 Logistical Restrictions | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other | 1 (0.8) | 2 (1.6) | 3 (1.1) | 4 (1.4) | 10 (1.2) |

Note: Percentages calculated based on 'N' in each treatment group.
Placebo subject 10251001 prematurely discontinued from study drug in DB Period and wrongly re-randomization into BE Period without receiving any dose.
$ Subjects who discontinued study or study drug are counted under each reason given for discontinuation, therefore, the sum of the counts given for the reasons may be greater than the overall number of discontinuations.

Program Source Code: [redacted]

| Strata<br>Status | Placebo/<br>UPA 15 mg QD<br>(N=121)<br>n (%) | Placebo/<br>UPA 30 mg QD<br>(N=123)<br>n (%) | UPA 15 mg QD<br>(N=281)<br>n (%) | UPA 30 mg QD<br>(N=285)<br>n (%) | Total<br>(N=810)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Age Group: Adult (Cont.) | | | | | |
| Primary Reason for Discontinuation | | | | | |
| Adverse Event | 6 (5.0) | 3 (2.4) | 6 (2.1) | 12 (4.2) | 27 (3.3) |
| Withdrawal Consent | 2 (1.7) | 3 (2.4) | 9 (3.2) | 6 (2.1) | 20 (2.5) |
| Lost to Follow-Up | 2 (1.7) | 0 | 3 (1.1) | 4 (1.4) | 9 (1.1) |
| Lack of Efficacy | 6 (5.0) | 2 (1.6) | 14 (5.0) | 8 (2.8) | 30 (3.7) |
| EASI Score - Worsening of 25% Criteria Was Met | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Protocol-Mandated Discontinuation Due to Systemic Rescue | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.1) |
| COVID-19 Infection | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 Logistical Restrictions | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other | 1 (0.8) | 2 (1.6) | 3 (1.1) | 4 (1.4) | 10 (1.2) |

Note: Percentages calculated based on 'N' in each treatment group.
Placebo subject 10251001 prematurely discontinued from study drug in DB Period and wrongly re-randomization into BE Period without receiving any dose.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-045 試験 CSR W52 Table 14.1　2.1

表 2.7.3.6-3. 人口統計学的特性の要約（ITT_M 集団）：M16-045 試験（投与 52 週時データカットオフ）

| | Placebo (N=281) | Active: UPA 15 mg QD (N=281) | Active: UPA 30 mg QD (N=285) | Active: Total (N=566) | Total (N=847) |
|---|---|---|---|---|---|
| Sex - n (%) | | | | | |
| Male | 144 (51.2) | 157 (55.9) | 155 (54.4) | 312 (55.1) | 456 (53.8) |
| Female | 137 (48.8) | 124 (44.1) | 130 (45.6) | 254 (44.9) | 391 (46.2) |
| Ethnicity - n (%) | | | | | |
| Hispanic or Latino | 33 (11.7) | 35 (12.5) | 41 (14.4) | 76 (13.4) | 109 (12.9) |
| Not Hispanic or Latino | 248 (88.3) | 246 (87.5) | 244 (85.6) | 490 (86.6) | 738 (87.1) |
| Race - n (%) | | | | | |
| White | 182 (64.8) | 182 (64.8) | 191 (67.0) | 373 (65.9) | 555 (65.5) |
| Black or African American | 21 (7.5) | 26 (9.3) | 7 (2.5) | 33 (5.8) | 54 (6.4) |
| Asian | 69 (24.6) | 63 (22.4) | 71 (24.9) | 134 (23.7) | 203 (24.0) |
| American Indian/Alaska Native | 3 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 3 (0.4) |
| Native Hawaiian or Other Pacific Islander | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 2 (0.4) | 3 (0.4) |
| Other | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Multiple | 5 (1.8) | 9 (3.2) | 15 (5.3) | 24 (4.2) | 29 (3.4) |
| Age Group 1 (years) - n (%) | | | | | |
| < 18 | 40 (14.2) | 42 (14.9) | 42 (14.7) | 84 (14.8) | 124 (14.6) |
| >= 18 | 241 (85.8) | 239 (85.1) | 243 (85.3) | 482 (85.2) | 723 (85.4) |

Note: Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo (N=281) | Active: UPA 15 mg QD (N=281) | Active: UPA 30 mg QD (N=285) | Active: Total (N=566) | Total (N=847) |
|---|---|---|---|---|---|
| Age Group 2 (years) - n (%) | | | | | |
| < 18 | 40 (14.2) | 42 (14.9) | 42 (14.7) | 84 (14.8) | 124 (14.6) |
| 18 - < 40 | 145 (51.6) | 143 (50.9) | 154 (54.0) | 297 (52.5) | 442 (52.2) |
| 40 - < 65 | 85 (30.2) | 83 (29.5) | 74 (26.0) | 157 (27.7) | 242 (28.6) |
| >= 65 | 11 (3.9) | 13 (4.6) | 15 (5.3) | 28 (4.9) | 39 (4.6) |
| Age (years) | | | | | |
| n | 281 | 281 | 285 | 566 | 847 |
| Mean (SD) | 34.4 (15.50) | 34.1 (15.72) | 33.6 (15.84) | 33.8 (15.77) | 34.0 (15.67) |
| Median | 31.0 | 30.0 | 29.0 | 29.0 | 30.0 |
| Min, Max | 12, 75 | 12, 74 | 12, 75 | 12, 75 | 12, 75 |
| Weight (kg) | | | | | |
| n | 281 | 281 | 285 | 566 | 847 |
| Mean (SD) | 75.53 (19.935) | 74.22 (19.361) | 73.09 (18.325) | 73.65 (18.838) | 74.28 (19.218) |
| Median | 73.00 | 70.30 | 70.80 | 70.30 | 71.00 |
| Min, Max | 38.3, 170.1 | 40.0, 160.6 | 36.3, 151.0 | 36.3, 160.6 | 36.3, 170.1 |
| Height (cm) | | | | | |
| n | 275 | 280 | 282 | 562 | 837 |
| Mean (SD) | 167.65 (10.360) | 169.48 (9.615) | 168.73 (10.049) | 169.10 (9.834) | 168.62 (10.027) |
| Median | 167.00 | 170.00 | 169.00 | 169.05 | 169.00 |
| Min, Max | 139.7, 198.1 | 147.0, 198.0 | 142.5, 191.0 | 142.5, 198.0 | 139.7, 198.1 |
| BMI (kg/m^2) | | | | | |
| n | 275 | 280 | 282 | 562 | 837 |
| Mean (SD) | 26.72 (6.291) | 25.78 (6.147) | 25.61 (5.867) | 25.69 (6.003) | 26.03 (6.114) |
| Median | 25.60 | 24.45 | 24.45 | 24.45 | 24.90 |
| Min, Max | 16.3, 52.9 | 15.4, 55.4 | 15.6, 50.2 | 15.4, 55.4 | 15.4, 55.4 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo (N=281) | Active: UPA 15 mg QD (N=281) | Active: UPA 30 mg QD (N=285) | Active: Total (N=566) | Total (N=847) |
|---|---|---|---|---|---|
| BMI (kg/m^2) - n (%) | | | | | |
| < 25 | 121 (44.0) | 148 (52.9) | 150 (53.2) | 298 (53.0) | 419 (50.1) |
| 25 - < 30 | 89 (32.4) | 80 (28.6) | 76 (27.0) | 156 (27.8) | 245 (29.3) |
| >= 30 | 65 (23.6) | 52 (18.6) | 56 (19.9) | 108 (19.2) | 173 (20.7) |
| Missing | 6 | 1 | 3 | 4 | 10 |
| Geographic Region - n (%) | | | | | |
| US/Puerto Rico/Canada | 128 (45.6) | 128 (45.6) | 129 (45.3) | 257 (45.4) | 385 (45.5) |
| Japan | 14 (5.0) | 15 (5.3) | 16 (5.6) | 31 (5.5) | 45 (5.3) |
| China | 14 (5.0) | 14 (5.0) | 17 (6.0) | 31 (5.5) | 45 (5.3) |
| Other | 125 (44.5) | 124 (44.1) | 123 (43.2) | 247 (43.6) | 372 (43.9) |
| Tobacco$ - n (%) | | | | | |
| Current | 55 (19.6) | 48 (17.1) | 54 (18.9) | 102 (18.0) | 157 (18.5) |
| Former | 42 (14.9) | 40 (14.2) | 32 (11.2) | 72 (12.7) | 114 (13.5) |
| Never | 184 (65.5) | 193 (68.7) | 199 (69.8) | 392 (69.3) | 576 (68.0) |
| Unknown | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Alcohol$ - n (%) | | | | | |
| Current | 148 (53.0) | 134 (47.9) | 147 (51.8) | 281 (49.8) | 429 (50.9) |
| Former | 13 (4.7) | 14 (5.0) | 14 (4.9) | 28 (5.0) | 41 (4.9) |
| Never | 118 (42.3) | 132 (47.1) | 123 (43.3) | 255 (45.2) | 373 (44.2) |
| Unknown | 2 | 1 | 1 | 2 | 4 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-missing/non-unknown values. A subject may be a current user of one type of tobacco, a former user of another type of tobacco and never used another type of tobacco. A subject will be counted in the category closest to user.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-045 試験 CSR W52 Table 14.1　3.1

表 2.7.3.6-4. ベースラインのその他の基準値の特性の要約（ITT_M 集団）：M16-045 試験（投与 52 週時データカットオフ）

| | Placebo (N=281) | Active: UPA 15 mg QD (N=281) | Active: UPA 30 mg QD (N=285) | Active: Total (N=566) | Total (N=847) |
|---|---|---|---|---|---|
| Baseline vIGA-AD - n (%) | | | | | |
| 3 (Moderate) | 156 (55.5) | 154 (54.8) | 154 (54.0) | 308 (54.4) | 464 (54.8) |
| 4 (Severe) | 125 (44.5) | 127 (45.2) | 131 (46.0) | 258 (45.6) | 383 (45.2) |
| Baseline EASI - n (%) | | | | | |
| < Median (25.8) | 152 (54.1) | 133 (47.3) | 136 (47.7) | 269 (47.5) | 421 (49.7) |
| >= Median (25.8) | 129 (45.9) | 148 (52.7) | 149 (52.3) | 297 (52.5) | 426 (50.3) |
| hsCRP - n (%) | | | | | |
| < Median (1.4) | 134 (47.7) | 136 (48.4) | 152 (53.3) | 288 (50.9) | 422 (49.8) |
| >= Median (1.4) | 147 (52.3) | 145 (51.6) | 133 (46.7) | 278 (49.1) | 425 (50.2) |
| Previous Systemic Therapy - n (%) | | | | | |
| With | 144 (51.2) | 120 (42.7) | 129 (45.3) | 249 (44.0) | 393 (46.4) |
| Without | 137 (48.8) | 161 (57.3) | 156 (54.7) | 317 (56.0) | 454 (53.6) |
| EASI | | | | | |
| n | 281 | 281 | 285 | 566 | 847 |
| Mean (SD) | 28.84 (12.616) | 30.57 (12.759) | 28.98 (11.110) | 29.77 (11.973) | 29.46 (12.190) |
| Median | 24.40 | 26.30 | 26.60 | 26.50 | 25.80 |
| Min, Max | 16.0, 71.4 | 16.0, 67.2 | 16.0, 63.0 | 16.0, 67.2 | 16.0, 71.4 |

Note: vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale. Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo (N=281) | Active: UPA 15 mg QD (N=281) | Active: UPA 30 mg QD (N=285) | Active: Total (N=566) | Total (N=847) |
|---|---|---|---|---|---|
| EASI Head/Neck | | | | | |
| n | 281 | 281 | 285 | 566 | 847 |
| Mean (SD) | 2.59 (1.714) | 2.80 (1.754) | 2.65 (1.578) | 2.72 (1.668) | 2.68 (1.683) |
| Median | 2.40 | 2.70 | 2.50 | 2.60 | 2.40 |
| Min, Max | 0.0, 7.2 | 0.0, 7.2 | 0.0, 7.2 | 0.0, 7.2 | 0.0, 7.2 |
| EASI Lower Limbs | | | | | |
| n | 281 | 281 | 285 | 566 | 847 |
| Mean (SD) | 11.24 (7.017) | 12.05 (6.645) | 11.46 (5.983) | 11.75 (6.322) | 11.58 (6.561) |
| Median | 9.60 | 10.80 | 9.60 | 9.60 | 9.60 |
| Min, Max | 0.0, 28.8 | 0.0, 28.8 | 0.0, 28.8 | 0.0, 28.8 | 0.0, 28.8 |
| EASI Trunk | | | | | |
| n | 281 | 281 | 285 | 566 | 847 |
| Mean (SD) | 8.64 (4.749) | 8.83 (5.009) | 8.26 (4.304) | 8.55 (4.672) | 8.58 (4.695) |
| Median | 8.10 | 7.50 | 7.20 | 7.50 | 7.50 |
| Min, Max | 0.0, 21.6 | 0.0, 21.6 | 0.0, 21.6 | 0.0, 21.6 | 0.0, 21.6 |
| EASI Upper Limbs | | | | | |
| n | 281 | 281 | 285 | 566 | 847 |
| Mean (SD) | 6.37 (3.058) | 6.89 (3.076) | 6.61 (2.861) | 6.75 (2.970) | 6.62 (3.003) |
| Median | 6.00 | 6.40 | 6.40 | 6.40 | 6.40 |
| Min, Max | 0.0, 14.4 | 1.0, 14.4 | 1.8, 14.4 | 1.0, 14.4 | 0.0, 14.4 |

Note: vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale. Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo (N=281) | Active: UPA 15 mg QD (N=281) | Active: UPA 30 mg QD (N=285) | Active: Total (N=566) | Total (N=847) |
|---|---|---|---|---|---|
| BSA in Percentage | | | | | |
| n | 281 | 281 | 285 | 566 | 847 |
| Mean (SD) | 45.67 (21.600) | 48.52 (22.227) | 47.00 (21.973) | 47.76 (22.093) | 47.07 (21.940) |
| Median | 42.00 | 45.00 | 44.50 | 45.00 | 44.00 |
| Min, Max | 11.0, 98.0 | 10.0, 98.0 | 12.0, 99.0 | 10.0, 99.0 | 10.0, 99.0 |
| Overall SCORAD Score | | | | | |
| n | 277 | 279 | 278 | 557 | 834 |
| Mean (SD) | 66.106 (12.9044) | 68.237 (12.6404) | 67.270 (12.5030) | 67.754 (12.5700) | 67.207 (12.6981) |
| Median | 64.000 | 66.500 | 66.550 | 66.500 | 66.100 |
| Min, Max | 40.70, 102.60 | 39.00, 95.40 | 27.54, 97.60 | 27.54, 97.60 | 27.54, 102.60 |
| Objective SCORAD | | | | | |
| n | 281 | 281 | 282 | 563 | 844 |
| Mean (SD) | 51.756 (11.6081) | 54.210 (11.4275) | 52.996 (11.2546) | 53.602 (11.3474) | 52.987 (11.4611) |
| Median | 50.400 | 53.100 | 51.550 | 52.100 | 51.500 |
| Min, Max | 29.00, 82.60 | 28.00, 79.40 | 17.54, 77.60 | 17.54, 79.40 | 17.54, 82.60 |
| SCORAD Itch | | | | | |
| n | 277 | 279 | 281 | 560 | 837 |
| Mean (SD) | 7.8 (1.66) | 7.6 (1.62) | 7.8 (1.52) | 7.7 (1.58) | 7.7 (1.60) |
| Median | 8.0 | 8.0 | 8.0 | 8.0 | 8.0 |
| Min, Max | 1, 10 | 3, 10 | 2, 10 | 2, 10 | 1, 10 |

Note: vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale. Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo (N=281) | Active UPA 15 mg QD (N=281) | Active UPA 30 mg QD (N=285) | Active Total (N=566) | Total (N=847) |
|---|---|---|---|---|---|
| SCORAD Sleep | | | | | |
| n | 277 | 279 | 281 | 560 | 837 |
| Mean (SD) | 6.6 (2.73) | 6.3 (2.63) | 6.4 (2.72) | 6.4 (2.67) | 6.4 (2.69) |
| Median | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 |
| Min, Max | 0, 10 | 0, 10 | 0, 10 | 0, 10 | 0, 10 |
| DLQI | | | | | |
| n | 252 | 259 | 261 | 520 | 772 |
| Mean (SD) | 17.0 (6.85) | 16.2 (7.00) | 16.4 (6.97) | 16.3 (6.98) | 16.5 (6.94) |
| Median | 16.0 | 16.0 | 16.0 | 16.0 | 16.0 |
| Min, Max | 3, 30 | 1, 30 | 2, 30 | 1, 30 | 1, 30 |
| CDLQI | | | | | |
| n | 25 | 20 | 20 | 40 | 65 |
| Mean (SD) | 13.0 (6.81) | 13.9 (5.93) | 14.4 (6.01) | 14.1 (5.90) | 13.7 (6.24) |
| Median | 11.0 | 14.5 | 14.0 | 14.5 | 13.0 |
| Min, Max | 2, 27 | 3, 22 | 5, 26 | 3, 26 | 2, 27 |
| HADS Total Score | | | | | |
| n | 276 | 278 | 281 | 559 | 835 |
| Mean (SD) | 12.2 (7.72) | 12.6 (7.09) | 12.6 (7.77) | 12.6 (7.43) | 12.5 (7.53) |
| Median | 11.0 | 11.5 | 11.0 | 11.0 | 11.0 |
| Min, Max | 0, 35 | 0, 31 | 0, 38 | 0, 38 | 0, 38 |

Note: vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale. Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo (N=281) | Active: UPA 15 mg QD (N=281) | Active: UPA 30 mg QD (N=285) | Active: Total (N=566) | Total (N=847) |
|---|---|---|---|---|---|
| HADS-A Total Score | | | | | |
| n | 276 | 278 | 281 | 559 | 835 |
| Mean (SD) | 7.2 (4.35) | 7.5 (4.03) | 7.4 (4.36) | 7.4 (4.20) | 7.3 (4.25) |
| Median | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 |
| Min, Max | 0, 18 | 0, 20 | 0, 21 | 0, 21 | 0, 21 |
| HADS-D Total Score | | | | | |
| n | 276 | 278 | 281 | 559 | 835 |
| Mean (SD) | 5.0 (4.00) | 5.2 (3.87) | 5.2 (4.22) | 5.2 (4.05) | 5.1 (4.03) |
| Median | 4.0 | 5.0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 |
| Min, Max | 0, 18 | 0, 17 | 0, 17 | 0, 17 | 0, 18 |
| WPAI: AD: Absenteeism (%) | | | | | |
| n | 158 | 149 | 137 | 286 | 444 |
| Mean (SD) | 12.656 (25.9638) | 11.424 (24.6031) | 13.066 (24.5888) | 12.210 (24.5668) | 12.369 (25.0445) |
| Median | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| Min, Max | 0.00, 100.00 | 0.00, 100.00 | 0.00, 100.00 | 0.00, 100.00 | 0.00, 100.00 |
| WPAI: AD: Presenteeism (%) | | | | | |
| n | 149 | 145 | 132 | 277 | 426 |
| Mean (SD) | 45.2 (25.98) | 43.4 (26.94) | 45.5 (28.32) | 44.4 (27.57) | 44.7 (27.00) |
| Median | 50.0 | 50.0 | 50.0 | 50.0 | 50.0 |
| Min, Max | 0, 100 | 0, 100 | 0, 100 | 0, 100 | 0, 100 |

Note: vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale. Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo (N=281) | Active: UPA 15 mg QD (N=281) | Active: UPA 30 mg QD (N=285) | Active: Total (N=566) | Total (N=847) |
|---|---|---|---|---|---|
| WPAI: AD: Work Productivity Loss (%) | | | | | |
| n | 148 | 142 | 130 | 272 | 420 |
| Mean (SD) | 48.065 (27.1815) | 46.252 (28.2014) | 48.085 (30.1657) | 47.128 (29.1170) | 47.458 (28.4209) |
| Median | 50.000 | 50.000 | 50.000 | 50.000 | 50.000 |
| Min, Max | 0.00, 100.00 | 0.00, 100.00 | 0.00, 100.00 | 0.00, 100.00 | 0.00, 100.00 |
| WPAI: AD: Activity Impairment (%) | | | | | |
| n | 276 | 278 | 281 | 559 | 835 |
| Mean (SD) | 52.5 (26.89) | 52.3 (27.88) | 54.7 (27.05) | 53.5 (27.47) | 53.2 (27.26) |
| Median | 60.0 | 50.0 | 60.0 | 60.0 | 60.0 |
| Min, Max | 0, 100 | 0, 100 | 0, 100 | 0, 100 | 0, 100 |
| EQ-5D-5L Index | | | | | |
| n | 276 | 278 | 281 | 559 | 835 |
| Mean (SD) | 0.691 (0.2493) | 0.678 (0.2550) | 0.678 (0.2440) | 0.678 (0.2493) | 0.682 (0.2492) |
| Median | 0.775 | 0.762 | 0.754 | 0.758 | 0.762 |
| Min, Max | -0.22, 1.00 | -0.26, 1.00 | -0.18, 1.00 | -0.26, 1.00 | -0.26, 1.00 |
| EQ-5D-5L VAS Score | | | | | |
| n | 276 | 278 | 281 | 559 | 835 |
| Mean (SD) | 62.6 (22.93) | 63.1 (23.40) | 61.5 (23.37) | 62.3 (23.38) | 62.4 (23.22) |
| Median | 69.0 | 69.0 | 67.0 | 68.0 | 69.0 |
| Min, Max | 1, 100 | 4, 100 | 3, 100 | 3, 100 | 1, 100 |

Note: vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale. Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo (N=281) | Active UPA 15 mg QD (N=281) | Active UPA 30 mg QD (N=285) | Active Total (N=566) | Total (N=847) |
|---|---|---|---|---|---|
| Worst Pruritus NRS (Daily) | | | | | |
| n | 278 | 279 | 282 | 561 | 839 |
| Mean (SD) | 7.5 (1.84) | 7.4 (1.84) | 7.5 (1.71) | 7.5 (1.77) | 7.5 (1.79) |
| Median | 8.0 | 8.0 | 8.0 | 8.0 | 8.0 |
| Min, Max | 1, 10 | 1, 10 | 2, 10 | 1, 10 | 1, 10 |
| Worst Pruritus NRS (Weekly Average) | | | | | |
| n | 276 | 279 | 282 | 561 | 837 |
| Mean (SD) | 7.274 (1.6651) | 7.231 (1.6235) | 7.276 (1.5357) | 7.253 (1.5787) | 7.260 (1.6068) |
| Median | 7.429 | 7.200 | 7.429 | 7.286 | 7.286 |
| Min, Max | 0.29, 10.00 | 1.86, 10.00 | 2.14, 10.00 | 1.86, 10.00 | 0.29, 10.00 |
| PGIS | | | | | |
| n | 280 | 278 | 282 | 560 | 840 |
| Mean (SD) | 4.4 (1.16) | 4.3 (1.09) | 4.4 (1.07) | 4.4 (1.08) | 4.4 (1.11) |
| Median | 5.0 | 4.0 | 5.0 | 4.0 | 4.0 |
| Min, Max | 0, 6 | 1, 6 | 1, 6 | 1, 6 | 0, 6 |

Note: vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale. Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo (N=281) | Active UPA 15 mg QD (N=281) | Active UPA 30 mg QD (N=285) | Active Total (N=566) | Total (N=847) |
|---|---|---|---|---|---|
| PGIS - n (%) | | | | | |
| Absent | 2 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2) |
| Minimal | 2 (0.7) | 3 (1.1) | 1 (0.4) | 4 (0.7) | 6 (0.7) |
| Mild | 8 (2.9) | 7 (2.5) | 10 (3.5) | 17 (3.0) | 25 (3.0) |
| Moderate | 48 (17.1) | 53 (19.1) | 42 (14.9) | 95 (17.0) | 143 (17.0) |
| Moderately Severe | 79 (28.2) | 89 (32.0) | 86 (30.5) | 175 (31.3) | 254 (30.2) |
| Severe | 91 (32.5) | 84 (30.2) | 96 (34.0) | 180 (32.1) | 271 (32.3) |
| Very Severe | 50 (17.9) | 42 (15.1) | 47 (16.7) | 89 (15.9) | 139 (16.5) |
| Missing | 1 | 3 | 3 | 6 | 7 |
| PGIT - n (%) | | | | | |
| Extremely Dissatisfied | 38 (13.6) | 48 (17.3) | 37 (13.1) | 85 (15.2) | 123 (14.6) |
| Very Dissatisfied | 56 (20.0) | 52 (18.7) | 68 (24.1) | 120 (21.4) | 176 (21.0) |
| Somewhat Dissatisfied | 46 (16.4) | 44 (15.8) | 39 (13.8) | 83 (14.8) | 129 (15.4) |
| Neither Dissatisfied nor Satisfied | 85 (30.4) | 75 (27.0) | 69 (24.5) | 144 (25.7) | 229 (27.3) |
| Somewhat Satisfied | 32 (11.4) | 39 (14.0) | 41 (14.5) | 80 (14.3) | 112 (13.3) |
| Very Satisfied | 17 (6.1) | 14 (5.0) | 25 (8.9) | 39 (7.0) | 56 (6.7) |
| Extremely Satisfied | 6 (2.1) | 6 (2.2) | 3 (1.1) | 9 (1.6) | 15 (1.8) |
| Missing | 1 | 3 | 3 | 6 | 7 |

Note: vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale. Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo (N=281) | Active UPA 15 mg QD (N=281) | Active UPA 30 mg QD (N=285) | Active Total (N=566) | Total (N=847) |
|---|---|---|---|---|---|
| ADerm-SS Skin Pain | | | | | |
| n | 276 | 279 | 281 | 560 | 836 |
| Mean (SD) | 6.480 (2.3770) | 6.236 (2.3165) | 6.492 (2.1163) | 6.364 (2.2200) | 6.403 (2.2723) |
| Median | 6.714 | 6.333 | 6.857 | 6.500 | 6.571 |
| Min, Max | 0.00, 10.00 | 0.00, 10.00 | 0.00, 10.00 | 0.00, 10.00 | 0.00, 10.00 |
| ADerm-SS TSS-7 | | | | | |
| n | 255 | 261 | 268 | 529 | 784 |
| Mean (SD) | 46.1 (14.48) | 45.7 (13.98) | 46.3 (13.37) | 46.0 (13.66) | 46.1 (13.92) |
| Median | 46.0 | 47.0 | 47.0 | 47.0 | 47.0 |
| Min, Max | 0, 70 | 3, 70 | 11, 70 | 3, 70 | 0, 70 |
| ADerm-SS TSS-11 | | | | | |
| n | 255 | 261 | 268 | 529 | 784 |
| Mean (SD) | 69.5 (23.18) | 68.9 (22.98) | 68.9 (21.46) | 68.9 (22.20) | 69.1 (22.51) |
| Median | 71.0 | 70.0 | 71.5 | 71.0 | 71.0 |
| Min, Max | 1, 110 | 4, 110 | 12, 110 | 4, 110 | 1, 110 |
| ADerm-IS Sleep Domain Score | | | | | |
| n | 276 | 279 | 281 | 560 | 836 |
| Mean (SD) | 18.714 (7.5375) | 18.036 (7.5310) | 18.128 (7.5899) | 18.082 (7.5540) | 18.291 (7.5499) |
| Median | 19.690 | 19.000 | 19.667 | 19.243 | 19.381 |
| Min, Max | 0.00, 30.00 | 0.00, 30.00 | 0.00, 30.00 | 0.00, 30.00 | 0.00, 30.00 |

Note: vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale. Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo (N=281) | Active: UPA 15 mg QD (N=281) | Active: UPA 30 mg QD (N=285) | Active: Total (N=566) | Total (N=847) |
|---|---|---|---|---|---|
| ADerm-IS Daily Activities Domain Score | | | | | |
| n | 255 | 261 | 268 | 529 | 784 |
| Mean (SD) | 22.6 (10.62) | 22.7 (10.97) | 22.5 (11.13) | 22.6 (11.04) | 22.6 (10.90) |
| Median | 24.0 | 24.0 | 24.0 | 24.0 | 24.0 |
| Min, Max | 0, 40 | 0, 40 | 0, 40 | 0, 40 | 0, 40 |
| ADerm-IS Emotional State Domain Score | | | | | |
| n | 255 | 261 | 268 | 529 | 784 |
| Mean (SD) | 20.0 (8.26) | 20.2 (8.04) | 20.1 (8.36) | 20.1 (8.20) | 20.1 (8.21) |
| Median | 22.0 | 22.0 | 22.0 | 22.0 | 22.0 |
| Min, Max | 0, 30 | 0, 30 | 0, 30 | 0, 30 | 0, 30 |
| POEM | | | | | |
| n | 276 | 278 | 280 | 558 | 834 |
| Mean (SD) | 21.5 (5.35) | 21.2 (4.76) | 21.4 (5.14) | 21.3 (4.95) | 21.4 (5.08) |
| Median | 22.0 | 22.0 | 22.0 | 22.0 | 22.0 |
| Min, Max | 5, 28 | 4, 28 | 5, 28 | 4, 28 | 4, 28 |
| Disease Duration since Diagnosis (years) | | | | | |
| n | 281 | 281 | 285 | 566 | 847 |
| Mean (SD) | 21.268 (15.2761) | 20.539 (15.8692) | 20.412 (14.2859) | 20.475 (15.0795) | 20.738 (15.1406) |
| Median | 18.694 | 16.761 | 17.793 | 17.244 | 17.758 |
| Min, Max | 0.04, 69.47 | 0.05, 72.10 | 0.13, 66.01 | 0.05, 72.10 | 0.04, 72.10 |

Note: vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale. Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo (N=281) | Active: UPA 15 mg QD (N=281) | Active: UPA 30 mg QD (N=285) | Active: Total (N=566) | Total (N=847) |
|---|---|---|---|---|---|
| Disease Duration since Symptoms Started (years) | | | | | |
| n | 281 | 281 | 285 | 566 | 847 |
| Mean (SD) | 24.375 (14.7674) | 24.043 (15.4586) | 23.145 (13.8358) | 23.591 (14.6578) | 23.851 (14.6902) |
| Median | 21.202 | 20.441 | 20.430 | 20.435 | 20.734 |
| Min, Max | 1.37, 69.47 | 3.10, 72.10 | 3.15, 66.01 | 3.10, 72.10 | 1.37, 72.10 |
| Duration between Symptoms and Diagnosis (years) | | | | | |
| n | 281 | 281 | 285 | 566 | 847 |
| Mean (SD) | 3.107 (8.0042) | 3.504 (8.6885) | 2.732 (6.8933) | 3.115 (7.8387) | 3.113 (7.8893) |
| Median | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| Min, Max | 0.00, 53.92 | 0.00, 55.00 | 0.00, 43.91 | 0.00, 55.00 | 0.00, 55.00 |

Note: vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.
Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-045 試験 CSR W52 Table 14.1 4.1

表 2.7.3.6-5. 被験者の内訳（二重盲検投与期，ITT_M 集団）：M16-047 試験

| Strata<br>Status | Placebo + TCS<br>(N=304)<br>n (%) | Active<br>UPA 15 mg QD + TCS<br>(N=300)<br>n (%) | Active<br>UPA 30 mg QD + TCS<br>(N=297)<br>n (%) | Active<br>Total<br>(N=597)<br>n (%) | Total<br>(N=901)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| All | | | | | |
| Randomized | 304 (100) | 300 (100) | 297 (100) | 597 (100) | 901 (100) |
| Never Received Any Study Drug | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| Received Randomized Study Drug | 303 (99.7) | 300 (100) | 297 (100) | 597 (100) | 900 (99.9) |
| Received Rescue Medication | 78 (25.7) | 16 (5.3) | 16 (5.4) | 32 (5.4) | 110 (12.2) |
| Completed DB Period | 280 (92.1) | 287 (95.7) | 287 (96.6) | 574 (96.1) | 854 (94.8) |
| Discontinued Study in DB Period | 18 (5.9) | 10 (3.3) | 8 (2.7) | 18 (3.0) | 36 (4.0) |
| All Reasons for Discontinuation$ | | | | | |
| Adverse Event | 5 (1.6) | 2 (0.7) | 1 (0.3) | 3 (0.5) | 8 (0.9) |
| Withdrawal Consent | 7 (2.3) | 5 (1.7) | 2 (0.7) | 7 (1.2) | 14 (1.6) |
| Lost to Follow-up | 6 (2.0) | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 4 (0.7) | 10 (1.1) |
| COVID-19 Infection | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 Logistical Restrictions | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other | 5 (1.6) | 1 (0.3) | 4 (1.3) | 5 (0.8) | 10 (1.1) |
| Primary Reason for Discontinuation | | | | | |
| Adverse Event | 3 (1.0) | 2 (0.7) | 1 (0.3) | 3 (0.5) | 6 (0.7) |
| Withdrawal Consent | 7 (2.3) | 5 (1.7) | 2 (0.7) | 7 (1.2) | 14 (1.6) |
| Lost to Follow-up | 5 (1.6) | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 4 (0.7) | 9 (1.0) |
| COVID-19 Infection | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 Logistical Restrictions | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other | 3 (1.0) | 1 (0.3) | 3 (1.0) | 4 (0.7) | 7 (0.8) |

Note: Percentages calculated based on 'N' in each treatment group.
$ Subjects who discontinued study or study drug are counted under each reason given for discontinuation, therefore, the sum of the counts given for the reasons may be greater than the overall number of discontinuations.

Program Source Code: [redacted]

| Strata<br>Status | Placebo + TCS<br>(N=304)<br>n (%) | Active<br>UPA 15 mg QD + TCS<br>(N=300)<br>n (%) | Active<br>UPA 30 mg QD + TCS<br>(N=297)<br>n (%) | Active<br>Total<br>(N=597)<br>n (%) | Total<br>(N=901)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| All (Cont.) | | | | | |
| Completed Study Drug in DB Period | 280 (92.1) | 287 (95.7) | 285 (96.0) | 572 (95.8) | 852 (94.6) |
| Ongoing Study Drug in DB Period | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 4 (0.7) | 6 (0.7) |
| Discontinued Study Drug in DB Period | 21 (6.9) | 11 (3.7) | 10 (3.4) | 21 (3.5) | 42 (4.7) |
| All Reasons for Discontinuation$ | | | | | |
| Adverse Event | 6 (2.0) | 4 (1.3) | 3 (1.0) | 7 (1.2) | 13 (1.4) |
| Withdrawal Consent | 5 (1.6) | 5 (1.7) | 2 (0.7) | 7 (1.2) | 12 (1.3) |
| Lost to Follow-up | 5 (1.6) | 3 (1.0) | 1 (0.3) | 4 (0.7) | 9 (1.0) |
| Lack of Efficacy | 4 (1.3) | 3 (1.0) | 0 | 3 (0.5) | 7 (0.8) |
| EASI Score - Worsening of 25% Criteria was Met | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Protocol-mandated Discontinuation Due to Systemic Rescue | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) | 2 (0.2) |
| COVID-19 Infection | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 Logistical Restrictions | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other | 4 (1.3) | 1 (0.3) | 6 (2.0) | 7 (1.2) | 11 (1.2) |

Note: Percentages calculated based on 'N' in each treatment group.
$ Subjects who discontinued study or study drug are counted under each reason given for discontinuation, therefore, the sum of the counts given for the reasons may be greater than the overall number of discontinuations.

Program Source Code: [redacted]

| Strata<br>Status | Placebo + TCS (N=304)<br>n (%) | Active<br>UPA 15 mg QD + TCS (N=300)<br>n (%) | Active<br>UPA 30 mg QD + TCS (N=297)<br>n (%) | Active<br>Total (N=597)<br>n (%) | Total (N=901)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| All (Cont.) | | | | | |
| Primary Reason for Discontinuation | | | | | |
| Adverse Event | 5 (1.6) | 3 (1.0) | 3 (1.0) | 6 (1.0) | 11 (1.2) |
| Withdrawal Consent | 4 (1.3) | 3 (1.0) | 2 (0.7) | 5 (0.8) | 9 (1.0) |
| Lost to Follow-up | 5 (1.6) | 2 (0.7) | 1 (0.3) | 3 (0.5) | 8 (0.9) |
| Lack of Efficacy | 3 (1.0) | 2 (0.7) | 0 | 2 (0.3) | 5 (0.6) |
| EASI Score - Worsening of 25% Criteria was Met | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Protocol-mandated Discontinuation Due to Systemic Rescue | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 Infection | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 Logistical Restrictions | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other | 4 (1.3) | 1 (0.3) | 4 (1.3) | 5 (0.8) | 9 (1.0) |

Note: Percentages calculated based on 'N' in each treatment group.
$ Subjects who discontinued study or study drug are counted under each reason given for discontinuation, therefore, the sum of the counts given for the reasons may be greater than the overall number of discontinuations.

Program Source Code: [redacted]

| Strata<br>Status | Placebo + TCS<br>(N=304)<br>n (%) | Active<br>UPA 15 mg QD + TCS<br>(N=300)<br>n (%) | Active<br>UPA 30 mg QD + TCS<br>(N=297)<br>n (%) | Active<br>Total<br>(N=597)<br>n (%) | Total<br>(N=901)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Age Group: Adolescent | | | | | |
| Randomized | 40 (13.2) | 39 (13.0) | 37 (12.5) | 76 (12.7) | 116 (12.9) |
| Never Received Any Study Drug | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| Received Randomized Study Drug | 39 (12.8) | 39 (13.0) | 37 (12.5) | 76 (12.7) | 115 (12.8) |
| Received Rescue Medication | 7 (2.3) | 4 (1.3) | 1 (0.3) | 5 (0.8) | 12 (1.3) |
| Completed DB Period | 36 (11.8) | 38 (12.7) | 37 (12.5) | 75 (12.6) | 111 (12.3) |
| Discontinued Study in DB Period | 3 (1.0) | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) | 4 (0.4) |
| All Reasons for Discontinuation$ | | | | | |
| Adverse Event | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| Withdrawal Consent | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| Lost to Follow-up | 2 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2) |
| COVID-19 Infection | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 Logistical Restrictions | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| Primary Reason for Discontinuation | | | | | |
| Adverse Event | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| Withdrawal Consent | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| Lost to Follow-up | 2 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2) |
| COVID-19 Infection | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 Logistical Restrictions | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Note: Percentages calculated based on 'N' in each treatment group.
$ Subjects who discontinued study or study drug are counted under each reason given for discontinuation, therefore, the sum of the counts given for the reasons may be greater than the overall number of discontinuations.

Program Source Code: [redacted]

| Strata<br>Status | Placebo + TCS<br>(N=304)<br>n (%) | Active<br>UPA 15 mg QD + TCS<br>(N=300)<br>n (%) | Active<br>UPA 30 mg QD + TCS<br>(N=297)<br>n (%) | Active<br>Total<br>(N=597)<br>n (%) | Total<br>(N=901)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Age Group: Adolescent (Cont.) | | | | | |
| Completed Study Drug in DB Period | 36 (11.8) | 38 (12.7) | 37 (12.5) | 75 (12.6) | 111 (12.3) |
| Ongoing Study Drug in DB Period | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Discontinued Study Drug in DB Period | 3 (1.0) | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) | 4 (0.4) |
| All Reasons for Discontinuation$ | | | | | |
| Adverse Event | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) | 2 (0.2) |
| Withdrawal Consent | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Lost to Follow-up | 2 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2) |
| Lack of Efficacy | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| EASI Score - Worsening of 25% Criteria was Met | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Protocol-mandated Discontinuation Due to Systemic Rescue | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| COVID-19 Infection | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 Logistical Restrictions | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Note: Percentages calculated based on 'N' in each treatment group.
$ Subjects who discontinued study or study drug are counted under each reason given for discontinuation, therefore, the sum of the counts given for the reasons may be greater than the overall number of discontinuations.

Program Source Code: [redacted]

| Strata<br>Status | Placebo + TCS<br>(N=304)<br>n (%) | Active<br>UPA 15 mg QD + TCS<br>(N=300)<br>n (%) | Active<br>UPA 30 mg QD + TCS<br>(N=297)<br>n (%) | Active<br>Total<br>(N=597)<br>n (%) | Total<br>(N=901)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Age Group: Adolescent (Cont.) | | | | | |
| Primary Reason for Discontinuation | | | | | |
| Adverse Event | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) | 2 (0.2) |
| Withdrawal Consent | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Lost to Follow-up | 2 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2) |
| Lack of Efficacy | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| EASI Score - Worsening of 25% Criteria was Met | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Protocol-mandated Discontinuation Due to Systemic Rescue | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 Infection | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 Logistical Restrictions | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Note: Percentages calculated based on 'N' in each treatment group.
$ Subjects who discontinued study or study drug are counted under each reason given for discontinuation, therefore, the sum of the counts given for the reasons may be greater than the overall number of discontinuations.

Program Source Code: [redacted]

| Strata<br>Status | Placebo + TCS<br>(N=304)<br>n (%) | Active<br>UPA 15 mg QD + TCS<br>(N=300)<br>n (%) | Active<br>UPA 30 mg QD + TCS<br>(N=297)<br>n (%) | Active<br>Total<br>(N=597)<br>n (%) | Total<br>(N=901)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Age Group: Adult | | | | | |
| Randomized | 264 (86.8) | 261 (87.0) | 260 (87.5) | 521 (87.3) | 785 (87.1) |
| Never Received Any Study Drug | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Received Randomized Study Drug | 264 (86.8) | 261 (87.0) | 260 (87.5) | 521 (87.3) | 785 (87.1) |
| Received Rescue Medication | 71 (23.4) | 12 (4.0) | 15 (5.1) | 27 (4.5) | 98 (10.9) |
| Completed DB Period | 244 (80.3) | 249 (83.0) | 250 (84.2) | 499 (83.6) | 743 (82.5) |
| Discontinued Study in DB Period | 15 (4.9) | 9 (3.0) | 8 (2.7) | 17 (2.8) | 32 (3.6) |
| All Reasons for Discontinuation$ | | | | | |
| Adverse Event | 5 (1.6) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) | 7 (0.8) |
| Withdrawal Consent | 6 (2.0) | 5 (1.7) | 2 (0.7) | 7 (1.2) | 13 (1.4) |
| Lost to Follow-up | 4 (1.3) | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 4 (0.7) | 8 (0.9) |
| COVID-19 Infection | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 Logistical Restrictions | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other | 4 (1.3) | 1 (0.3) | 4 (1.3) | 5 (0.8) | 9 (1.0) |
| Primary Reason for Discontinuation | | | | | |
| Adverse Event | 3 (1.0) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) | 5 (0.6) |
| Withdrawal Consent | 6 (2.0) | 5 (1.7) | 2 (0.7) | 7 (1.2) | 13 (1.4) |
| Lost to Follow-up | 3 (1.0) | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 4 (0.7) | 7 (0.8) |
| COVID-19 Infection | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 Logistical Restrictions | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other | 3 (1.0) | 1 (0.3) | 3 (1.0) | 4 (0.7) | 7 (0.8) |

Note: Percentages calculated based on 'N' in each treatment group.
$ Subjects who discontinued study or study drug are counted under each reason given for discontinuation, therefore, the sum of the counts given for the reasons may be greater than the overall number of discontinuations.

Program Source Code: [redacted]

| Strata<br>Status | Placebo + TCS<br>(N=304)<br>n (%) | Active<br>UPA 15 mg QD + TCS<br>(N=300)<br>n (%) | Active<br>UPA 30 mg QD + TCS<br>(N=297)<br>n (%) | Active<br>Total<br>(N=597)<br>n (%) | Total<br>(N=901)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Age Group: Adult (Cont.) | | | | | |
| Completed Study Drug in DB Period | 244 (80.3) | 249 (83.0) | 248 (83.5) | 497 (83.2) | 741 (82.2) |
| Ongoing Study Drug in DB Period | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 4 (0.7) | 6 (0.7) |
| Discontinued Study Drug in DB Period | 18 (5.9) | 10 (3.3) | 10 (3.4) | 20 (3.4) | 38 (4.2) |
| All Reasons for Discontinuation$ | | | | | |
| Adverse Event | 5 (1.6) | 3 (1.0) | 3 (1.0) | 6 (1.0) | 11 (1.2) |
| Withdrawal Consent | 5 (1.6) | 5 (1.7) | 2 (0.7) | 7 (1.2) | 12 (1.3) |
| Lost to Follow-up | 3 (1.0) | 3 (1.0) | 1 (0.3) | 4 (0.7) | 7 (0.8) |
| Lack of Efficacy | 4 (1.3) | 3 (1.0) | 0 | 3 (0.5) | 7 (0.8) |
| EASI Score - Worsening of 25% Criteria was Met | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Protocol-mandated Discontinuation Due to Systemic Rescue | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| COVID-19 Infection | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 Logistical Restrictions | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other | 4 (1.3) | 1 (0.3) | 6 (2.0) | 7 (1.2) | 11 (1.2) |

Note: Percentages calculated based on 'N' in each treatment group.
$ Subjects who discontinued study or study drug are counted under each reason given for discontinuation, therefore, the sum of the counts given for the reasons may be greater than the overall number of discontinuations.

Program Source Code: [redacted]

| Strata<br>Status | Placebo + TCS<br>(N=304)<br>n (%) | Active<br>UPA 15 mg QD + TCS<br>(N=300)<br>n (%) | Active<br>UPA 30 mg QD + TCS<br>(N=297)<br>n (%) | Active<br>Total<br>(N=597)<br>n (%) | Total<br>(N=901)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Age Group: Adult (Cont.) | | | | | |
| Primary Reason for Discontinuation | | | | | |
| Adverse Event | 4 (1.3) | 2 (0.7) | 3 (1.0) | 5 (0.8) | 9 (1.0) |
| Withdrawal Consent | 4 (1.3) | 3 (1.0) | 2 (0.7) | 5 (0.8) | 9 (1.0) |
| Lost to Follow-up | 3 (1.0) | 2 (0.7) | 1 (0.3) | 3 (0.5) | 6 (0.7) |
| Lack of Efficacy | 3 (1.0) | 2 (0.7) | 0 | 2 (0.3) | 5 (0.6) |
| EASI Score - Worsening of 25% Criteria was Met | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Protocol-mandated Discontinuation Due to Systemic Rescue | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 Infection | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 Logistical Restrictions | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other | 4 (1.3) | 1 (0.3) | 4 (1.3) | 5 (0.8) | 9 (1.0) |

Note: Percentages calculated based on 'N' in each treatment group.
$ Subjects who discontinued study or study drug are counted under each reason given for discontinuation, therefore, the sum of the counts given for the reasons may be greater than the overall number of discontinuations.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-047 試験 CSR W16 Table 14.1 3.1.1

表 2.7.3.6-6. 被験者の内訳（盲検継続投与期，ITT_M 集団）：M16-047 試験（投与 52 週時データカットオフ）

| Strata<br>Status | Placebo + TCS/<br>UPA 15 mg QD + TCS<br>(N=144)<br>n (%) | Placebo + TCS/<br>UPA 30 mg QD + TCS<br>(N=139)<br>n (%) | UPA 15 mg QD + TCS<br>(N=300)<br>n (%) | UPA 30 mg QD + TCS<br>(N=297)<br>n (%) | Total<br>(N=880)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| All | | | | | |
| Entered BE Period | 144 (100) | 139 (100) | 290 (96.7) | 289 (97.3) | 862 (98.0) |
| Never Received Any Study Drug in BE Period | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) | 2 (0.7) | 4 (0.5) |
| Received Study Drug in BE Period | 143 (99.3) | 139 (100) | 289 (96.3) | 287 (96.6) | 858 (97.5) |
| Received Rescue Medication in BE Period | 6 (4.2) | 7 (5.0) | 45 (15.0) | 24 (8.1) | 82 (9.3) |
| Completed Study | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Discontinued Study in BE Period | 25 (17.4) | 7 (5.0) | 46 (15.3) | 27 (9.1) | 105 (11.9) |
| All Reasons for Discontinuation$ | | | | | |
| Adverse Event | 6 (4.2) | 1 (0.7) | 7 (2.3) | 7 (2.4) | 21 (2.4) |
| Withdrawal Consent | 10 (6.9) | 4 (2.9) | 20 (6.7) | 10 (3.4) | 44 (5.0) |
| Lost to Follow-up | 3 (2.1) | 1 (0.7) | 7 (2.3) | 1 (0.3) | 12 (1.4) |
| COVID-19 Infection | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 Logistical Restrictions | 0 | 0 | 3 (1.0) | 2 (0.7) | 5 (0.6) |
| Other | 10 (6.9) | 2 (1.4) | 13 (4.3) | 11 (3.7) | 36 (4.1) |
| Primary Reason for Discontinuation | | | | | |
| Adverse Event | 6 (4.2) | 1 (0.7) | 5 (1.7) | 5 (1.7) | 17 (1.9) |
| Withdrawal Consent | 6 (4.2) | 4 (2.9) | 20 (6.7) | 10 (3.4) | 40 (4.5) |
| Lost to Follow-up | 3 (2.1) | 0 | 7 (2.3) | 1 (0.3) | 11 (1.3) |
| COVID-19 Infection | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 Logistical Restrictions | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.1) |
| Other | 10 (6.9) | 2 (1.4) | 13 (4.3) | 11 (3.7) | 36 (4.1) |

Note: Percentages calculated based on 'N' in each treatment group.
$ Subjects who discontinued study or study drug are counted under each reason given for discontinuation, therefore, the sum of the counts given for the reasons may be greater than the overall number of discontinuations.

Program Source Code: [redacted]

| Strata<br>Status | Placebo + TCS/<br>UPA 15 mg QD + TCS<br>(N=144)<br>n (%) | Placebo + TCS/<br>UPA 30 mg QD + TCS<br>(N=139)<br>n (%) | UPA 15 mg QD + TCS<br>(N=300)<br>n (%) | UPA 30 mg QD + TCS<br>(N=297)<br>n (%) | Total<br>(N=880)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| All (Cont.) | | | | | |
| Completed Study Drug in BE Period | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ongoing Study Drug in BE Period | 117 (81.3) | 130 (93.5) | 238 (79.3) | 255 (85.9) | 740 (84.1) |
| Discontinued Study Drug in BE Period | 26 (18.1) | 9 (6.5) | 51 (17.0) | 32 (10.8) | 118 (13.4) |
| All Reasons for Discontinuation$ | | | | | |
| Adverse Event | 6 (4.2) | 3 (2.2) | 9 (3.0) | 10 (3.4) | 28 (3.2) |
| Withdrawal Consent | 6 (4.2) | 4 (2.9) | 15 (5.0) | 8 (2.7) | 33 (3.8) |
| Lost to Follow-up | 3 (2.1) | 1 (0.7) | 4 (1.3) | 1 (0.3) | 9 (1.0) |
| Lack of Efficacy | 13 (9.0) | 2 (1.4) | 27 (9.0) | 10 (3.4) | 52 (5.9) |
| EASI Score - Worsening of 25% Criteria was Met | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) | 2 (0.7) | 4 (0.5) |
| Protocol-mandated Discontinuation Due to Systemic Rescue | 1 (0.7) | 0 | 2 (0.7) | 1 (0.3) | 4 (0.5) |
| COVID-19 Infection | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 Logistical Restrictions | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.1) |
| Other | 4 (2.8) | 1 (0.7) | 7 (2.3) | 8 (2.7) | 20 (2.3) |

Note: Percentages calculated based on 'N' in each treatment group.
$ Subjects who discontinued study or study drug are counted under each reason given for discontinuation, therefore, the sum of the counts given for the reasons may be greater than the overall number of discontinuations.

Program Source Code: [redacted]

| Strata<br>Status | Placebo + TCS/ UPA 15 mg QD + TCS (N=144) n (%) | Placebo + TCS/ UPA 30 mg QD + TCS (N=139) n (%) | UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%) | UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%) | Total (N=880) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| All (Cont.) | | | | | |
| Primary Reason for Discontinuation | | | | | |
| Adverse Event | 5 (3.5) | 2 (1.4) | 5 (1.7) | 6 (2.0) | 18 (2.0) |
| Withdrawal Consent | 4 (2.8) | 4 (2.9) | 11 (3.7) | 6 (2.0) | 25 (2.8) |
| Lost to Follow-up | 3 (2.1) | 0 | 4 (1.3) | 1 (0.3) | 8 (0.9) |
| Lack of Efficacy | 9 (6.3) | 2 (1.4) | 24 (8.0) | 9 (3.0) | 44 (5.0) |
| EASI Score - Worsening of 25% Criteria was Met | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 3 (0.3) |
| Protocol-mandated Discontinuation Due to Systemic Rescue | 0 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.2) |
| COVID-19 Infection | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 Logistical Restrictions | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other | 4 (2.8) | 1 (0.7) | 5 (1.7) | 8 (2.7) | 18 (2.0) |

Note: Percentages calculated based on 'N' in each treatment group.
$ Subjects who discontinued study or study drug are counted under each reason given for discontinuation, therefore, the sum of the counts given for the reasons may be greater than the overall number of discontinuations.

Program Source Code: [redacted]

| Strata<br>Status | Placebo + TCS/<br>UPA 15 mg QD + TCS<br>(N=144)<br>n (%) | Placebo + TCS/<br>UPA 30 mg QD + TCS<br>(N=139)<br>n (%) | UPA 15 mg QD + TCS<br>(N=300)<br>n (%) | UPA 30 mg QD + TCS<br>(N=297)<br>n (%) | Total<br>(N=880)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Age Group: Adolescent | | | | | |
| Entered BE Period | 19 (13.2) | 17 (12.2) | 38 (12.7) | 37 (12.5) | 111 (12.6) |
| Never Received Any Study Drug in BE Period | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Received Study Drug in BE Period | 19 (13.2) | 17 (12.2) | 38 (12.7) | 37 (12.5) | 111 (12.6) |
| Received Rescue Medication in BE Period | 2 (1.4) | 1 (0.7) | 4 (1.3) | 3 (1.0) | 10 (1.1) |
| Completed Study | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Discontinued Study in BE Period | 3 (2.1) | 2 (1.4) | 3 (1.0) | 3 (1.0) | 11 (1.3) |
| All Reasons for Discontinuation$ | | | | | |
| Adverse Event | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| Withdrawal Consent | 0 | 1 (0.7) | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 5 (0.6) |
| Lost to Follow-up | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.1) |
| COVID-19 Infection | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 Logistical Restrictions | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other | 2 (1.4) | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) | 4 (0.5) |
| Primary Reason for Discontinuation | | | | | |
| Adverse Event | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| Withdrawal Consent | 0 | 1 (0.7) | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 5 (0.6) |
| Lost to Follow-up | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.1) |
| COVID-19 Infection | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 Logistical Restrictions | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other | 2 (1.4) | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) | 4 (0.5) |

Note: Percentages calculated based on 'N' in each treatment group.
$ Subjects who discontinued study or study drug are counted under each reason given for discontinuation, therefore, the sum of the counts given for the reasons may be greater than the overall number of discontinuations.

Program Source Code: [redacted]

| Strata<br>Status | Placebo + TCS/<br>UPA 15 mg QD + TCS<br>(N=144)<br>n (%) | Placebo + TCS/<br>UPA 30 mg QD + TCS<br>(N=139)<br>n (%) | UPA 15 mg QD + TCS<br>(N=300)<br>n (%) | UPA 30 mg QD + TCS<br>(N=297)<br>n (%) | Total<br>(N=880)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Age Group: Adolescent (Cont.) | | | | | |
| Completed Study Drug in BE Period | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ongoing Study Drug in BE Period | 15 (10.4) | 15 (10.8) | 34 (11.3) | 34 (11.4) | 98 (11.1) |
| Discontinued Study Drug in BE Period | 4 (2.8) | 2 (1.4) | 4 (1.3) | 3 (1.0) | 13 (1.5) |
| All Reasons for Discontinuation$ | | | | | |
| Adverse Event | 2 (1.4) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2) |
| Withdrawal Consent | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 3 (0.3) |
| Lost to Follow-up | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.1) |
| Lack of Efficacy | 3 (2.1) | 1 (0.7) | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 8 (0.9) |
| EASI Score - Worsening of 25% Criteria was Met | 0 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.2) |
| Protocol-mandated Discontinuation Due to Systemic Rescue | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 Infection | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 Logistical Restrictions | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Note: Percentages calculated based on 'N' in each treatment group.
$ Subjects who discontinued study or study drug are counted under each reason given for discontinuation, therefore, the sum of the counts given for the reasons may be greater than the overall number of discontinuations.

Program Source Code: [redacted]

| Strata<br>Status | Placebo + TCS/ UPA 15 mg QD + TCS (N=144) n (%) | Placebo + TCS/ UPA 30 mg QD + TCS (N=139) n (%) | UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%) | UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%) | Total (N=880) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Age Group: Adolescent (Cont.) | | | | | |
| Primary Reason for Discontinuation | | | | | |
| Adverse Event | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| Withdrawal Consent | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) | 2 (0.2) |
| Lost to Follow-up | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.1) |
| Lack of Efficacy | 3 (2.1) | 1 (0.7) | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 8 (0.9) |
| EASI Score - Worsening of 25% Criteria was Met | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.1) |
| Protocol-mandated Discontinuation Due to Systemic Rescue | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 Infection | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 Logistical Restrictions | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Note: Percentages calculated based on 'N' in each treatment group.
$ Subjects who discontinued study or study drug are counted under each reason given for discontinuation, therefore, the sum of the counts given for the reasons may be greater than the overall number of discontinuations.

Program Source Code: [redacted]

| Strata<br>Status | Placebo + TCS/<br>UPA 15 mg QD + TCS<br>(N=144)<br>n (%) | Placebo + TCS/<br>UPA 30 mg QD + TCS<br>(N=139)<br>n (%) | UPA 15 mg QD + TCS<br>(N=300)<br>n (%) | UPA 30 mg QD + TCS<br>(N=297)<br>n (%) | Total<br>(N=880)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Age Group: Adult | | | | | |
| Entered BE Period | 125 (86.8) | 122 (87.8) | 252 (84.0) | 252 (84.8) | 751 (85.3) |
| Never Received Any Study Drug in BE Period | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) | 2 (0.7) | 4 (0.5) |
| Received Study Drug in BE Period | 124 (86.1) | 122 (87.8) | 251 (83.7) | 250 (84.2) | 747 (84.9) |
| Received Rescue Medication in BE Period | 4 (2.8) | 6 (4.3) | 41 (13.7) | 21 (7.1) | 72 (8.2) |
| Completed Study | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Discontinued Study in BE Period | 22 (15.3) | 5 (3.6) | 43 (14.3) | 24 (8.1) | 94 (10.7) |
| All Reasons for Discontinuation$ | | | | | |
| Adverse Event | 5 (3.5) | 1 (0.7) | 7 (2.3) | 7 (2.4) | 20 (2.3) |
| Withdrawal Consent | 10 (6.9) | 3 (2.2) | 18 (6.0) | 8 (2.7) | 39 (4.4) |
| Lost to Follow-up | 3 (2.1) | 1 (0.7) | 6 (2.0) | 1 (0.3) | 11 (1.3) |
| COVID-19 Infection | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 Logistical Restrictions | 0 | 0 | 3 (1.0) | 2 (0.7) | 5 (0.6) |
| Other | 8 (5.6) | 1 (0.7) | 13 (4.3) | 10 (3.4) | 32 (3.6) |
| Primary Reason for Discontinuation | | | | | |
| Adverse Event | 5 (3.5) | 1 (0.7) | 5 (1.7) | 5 (1.7) | 16 (1.8) |
| Withdrawal Consent | 6 (4.2) | 3 (2.2) | 18 (6.0) | 8 (2.7) | 35 (4.0) |
| Lost to Follow-up | 3 (2.1) | 0 | 6 (2.0) | 1 (0.3) | 10 (1.1) |
| COVID-19 Infection | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 Logistical Restrictions | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.1) |
| Other | 8 (5.6) | 1 (0.7) | 13 (4.3) | 10 (3.4) | 32 (3.6) |

Note: Percentages calculated based on 'N' in each treatment group.
$ Subjects who discontinued study or study drug are counted under each reason given for discontinuation, therefore, the sum of the counts given for the reasons may be greater than the overall number of discontinuations.

Program Source Code: [redacted]

| Strata<br>Status | Placebo + TCS/<br>UPA 15 mg QD + TCS<br>(N=144)<br>n (%) | Placebo + TCS/<br>UPA 30 mg QD + TCS<br>(N=139)<br>n (%) | UPA 15 mg QD + TCS<br>(N=300)<br>n (%) | UPA 30 mg QD + TCS<br>(N=297)<br>n (%) | Total<br>(N=880)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Age Group: Adult (Cont.) | | | | | |
| Completed Study Drug in BE Period | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ongoing Study Drug in BE Period | 102 (70.8) | 115 (82.7) | 204 (68.0) | 221 (74.4) | 642 (73.0) |
| Discontinued Study Drug in BE Period | 22 (15.3) | 7 (5.0) | 47 (15.7) | 29 (9.8) | 105 (11.9) |
| All Reasons for Discontinuation$ | | | | | |
| Adverse Event | 4 (2.8) | 3 (2.2) | 9 (3.0) | 10 (3.4) | 26 (3.0) |
| Withdrawal Consent | 6 (4.2) | 3 (2.2) | 14 (4.7) | 7 (2.4) | 30 (3.4) |
| Lost to Follow-up | 3 (2.1) | 1 (0.7) | 3 (1.0) | 1 (0.3) | 8 (0.9) |
| Lack of Efficacy | 10 (6.9) | 1 (0.7) | 25 (8.3) | 8 (2.7) | 44 (5.0) |
| EASI Score - Worsening of 25% Criteria was Met | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 2 (0.2) |
| Protocol-mandated Discontinuation Due to Systemic Rescue | 1 (0.7) | 0 | 2 (0.7) | 1 (0.3) | 4 (0.5) |
| COVID-19 Infection | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 Logistical Restrictions | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.1) |
| Other | 4 (2.8) | 1 (0.7) | 7 (2.3) | 8 (2.7) | 20 (2.3) |

Note: Percentages calculated based on 'N' in each treatment group.
$ Subjects who discontinued study or study drug are counted under each reason given for discontinuation, therefore, the sum of the counts given for the reasons may be greater than the overall number of discontinuations.

Program Source Code: [redacted]

| Strata<br>Status | Placebo + TCS/<br>UPA 15 mg QD + TCS<br>(N=144)<br>n (%) | Placebo + TCS/<br>UPA 30 mg QD + TCS<br>(N=139)<br>n (%) | UPA 15 mg QD + TCS<br>(N=300)<br>n (%) | UPA 30 mg QD + TCS<br>(N=297)<br>n (%) | Total<br>(N=880)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Age Group: Adult (Cont.) | | | | | |
| Primary Reason for Discontinuation | | | | | |
| Adverse Event | 4 (2.8) | 2 (1.4) | 5 (1.7) | 6 (2.0) | 17 (1.9) |
| Withdrawal Consent | 4 (2.8) | 3 (2.2) | 11 (3.7) | 5 (1.7) | 23 (2.6) |
| Lost to Follow-up | 3 (2.1) | 0 | 3 (1.0) | 1 (0.3) | 7 (0.8) |
| Lack of Efficacy | 6 (4.2) | 1 (0.7) | 22 (7.3) | 7 (2.4) | 36 (4.1) |
| EASI Score - Worsening of 25% Criteria was Met | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 2 (0.2) |
| Protocol-mandated Discontinuation Due to Systemic Rescue | 0 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.2) |
| COVID-19 Infection | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 Logistical Restrictions | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other | 4 (2.8) | 1 (0.7) | 5 (1.7) | 8 (2.7) | 18 (2.0) |

Note: Percentages calculated based on 'N' in each treatment group.
$ Subjects who discontinued study or study drug are counted under each reason given for discontinuation, therefore, the sum of the counts given for the reasons may be greater than the overall number of discontinuations.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-047 試験 CSR W52 Table 14.1　2.1

表 2.7.3.6-7. 人口統計学的特性の要約（ITT_M 集団）：M16-047 試験（投与 52 週時データカットオフ）

| | Placebo + TCS (N=304) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=300) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=297) | Active: Total (N=597) | Total (N=901) |
|---|---|---|---|---|---|
| Sex - n (%) | | | | | |
| Female | 125 (41.1) | 121 (40.3) | 107 (36.0) | 228 (38.2) | 353 (39.2) |
| Male | 179 (58.9) | 179 (59.7) | 190 (64.0) | 369 (61.8) | 548 (60.8) |
| Ethnicity - n (%) | | | | | |
| Hispanic or Latino | 21 (6.9) | 27 (9.0) | 16 (5.4) | 43 (7.2) | 64 (7.1) |
| Not Hispanic or Latino | 283 (93.1) | 273 (91.0) | 281 (94.6) | 554 (92.8) | 837 (92.9) |
| Race - n (%) | | | | | |
| White | 225 (74.0) | 204 (68.0) | 218 (73.4) | 422 (70.7) | 647 (71.8) |
| Black or African American | 18 (5.9) | 19 (6.3) | 13 (4.4) | 32 (5.4) | 50 (5.5) |
| Asian | 60 (19.7) | 64 (21.3) | 61 (20.5) | 125 (20.9) | 185 (20.5) |
| American Indian/Alaska Native | 1 (0.3) | 2 (0.7) | 3 (1.0) | 5 (0.8) | 6 (0.7) |
| Native Hawaiian or Other Pacific Islander | 0 | 3 (1.0) | 1 (0.3) | 4 (0.7) | 4 (0.4) |
| Other | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Multiple | 0 | 8 (2.7) | 1 (0.3) | 9 (1.5) | 9 (1.0) |
| Age Group 1 (years) - n (%) | | | | | |
| < 18 | 40 (13.2) | 39 (13.0) | 37 (12.5) | 76 (12.7) | 116 (12.9) |
| >= 18 | 264 (86.8) | 261 (87.0) | 260 (87.5) | 521 (87.3) | 785 (87.1) |

Note: Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=304) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=300) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=297) | Active: Total (N=597) | Total (N=901) |
|---|---|---|---|---|---|
| Age Group 2 (years) - n (%) | | | | | |
| < 18 | 40 (13.2) | 39 (13.0) | 37 (12.5) | 76 (12.7) | 116 (12.9) |
| 18 - < 40 | 156 (51.3) | 176 (58.7) | 158 (53.2) | 334 (55.9) | 490 (54.4) |
| 40 - < 65 | 94 (30.9) | 80 (26.7) | 85 (28.6) | 165 (27.6) | 259 (28.7) |
| >=65 | 14 (4.6) | 5 (1.7) | 17 (5.7) | 22 (3.7) | 36 (4.0) |
| Age (years) | | | | | |
| n | 304 | 300 | 297 | 597 | 901 |
| Mean (SD) | 34.3 (15.11) | 32.5 (14.02) | 35.5 (15.79) | 34.0 (14.99) | 34.1 (15.02) |
| Median | 31.0 | 28.0 | 31.0 | 30.0 | 30.0 |
| Min, Max | 12, 75 | 13, 74 | 12, 72 | 12, 74 | 12, 75 |
| Weight (kg) | | | | | |
| n | 303 | 300 | 297 | 597 | 900 |
| Mean (SD) | 75.99 (20.471) | 75.13 (20.414) | 75.46 (17.800) | 75.29 (19.143) | 75.53 (19.591) |
| Median | 74.40 | 73.20 | 72.80 | 73.00 | 73.25 |
| Min, Max | 40.1, 159.7 | 33.0, 169.0 | 40.1, 146.2 | 33.0, 169.0 | 33.0, 169.0 |
| Height (cm) | | | | | |
| n | 303 | 299 | 296 | 595 | 898 |
| Mean (SD) | 170.40 (10.232) | 170.12 (10.044) | 170.89 (9.769) | 170.50 (9.907) | 170.47 (10.013) |
| Median | 170.20 | 170.00 | 172.00 | 170.50 | 170.20 |
| Min, Max | 135.0, 195.0 | 142.0, 200.7 | 144.0, 196.0 | 142.0, 200.7 | 135.0, 200.7 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=304) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=300) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=297) | Active: Total (N=597) | Total (N=901) |
|---|---|---|---|---|---|
| Body Mass Index (kg/m^2) | | | | | |
| n | 303 | 299 | 296 | 595 | 898 |
| Mean (SD) | 25.92 (5.667) | 25.84 (6.170) | 25.74 (5.420) | 25.79 (5.805) | 25.83 (5.756) |
| Median | 25.10 | 24.80 | 24.50 | 24.60 | 24.80 |
| Min, Max | 16.0, 58.6 | 15.3, 55.1 | 15.8, 47.6 | 15.3, 55.1 | 15.3, 58.6 |
| Body Mass Index (kg/m^2) - n (%) | | | | | |
| < 25 | 148 (48.8) | 153 (51.2) | 158 (53.4) | 311 (52.3) | 459 (51.1) |
| 25 - < 30 | 93 (30.7) | 91 (30.4) | 83 (28.0) | 174 (29.2) | 267 (29.7) |
| >= 30 | 62 (20.5) | 55 (18.4) | 55 (18.6) | 110 (18.5) | 172 (19.2) |
| Missing | 1 | 1 | 1 | 2 | 3 |
| Geographic Region - n (%) | | | | | |
| US/PR/Canada | 108 (35.5) | 108 (36.0) | 106 (35.7) | 214 (35.8) | 322 (35.7) |
| Japan | 18 (5.9) | 16 (5.3) | 17 (5.7) | 33 (5.5) | 51 (5.7) |
| China | 18 (5.9) | 17 (5.7) | 16 (5.4) | 33 (5.5) | 51 (5.7) |
| Other | 160 (52.6) | 159 (53.0) | 158 (53.2) | 317 (53.1) | 477 (52.9) |
| Tobacco$ - n (%) | | | | | |
| Current | 73 (24.0) | 59 (19.7) | 56 (18.9) | 115 (19.3) | 188 (20.9) |
| Former | 35 (11.5) | 41 (13.7) | 48 (16.2) | 89 (14.9) | 124 (13.8) |
| Never | 196 (64.5) | 200 (66.7) | 193 (65.0) | 393 (65.8) | 589 (65.4) |
| Unknown | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-missing/non-unknown values. A subject may be a current user of one type of tobacco, a former user of another type of tobacco and never used another type of tobacco. A subject will be counted in the category closest to user.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=304) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=300) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=297) | Active: Total (N=597) | Total (N=901) |
|---|---|---|---|---|---|
| Alcohol$ - n (%) | | | | | |
| Current | 159 (52.6) | 154 (51.5) | 175 (59.1) | 329 (55.3) | 488 (54.4) |
| Former | 18 (6.0) | 22 (7.4) | 15 (5.1) | 37 (6.2) | 55 (6.1) |
| Never | 125 (41.4) | 123 (41.1) | 106 (35.8) | 229 (38.5) | 354 (39.5) |
| Unknown | 2 | 1 | 1 | 2 | 4 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-missing/non-unknown values. A subject may be a current user of one type of tobacco, a former user of another type of tobacco and never used another type of tobacco. A subject will be counted in the category closest to user.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-047 試験 CSR W52 Table 14.1 3.1

表 2.7.3.6-8. ベースラインのその他の基準値の特性の要約（ITT_M 集団）：M16-047 試験（投与 52 週時データカットオフ）

| | Placebo + TCS (N=304) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=300) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=297) | Active: Total (N=597) | Total (N=901) |
|---|---|---|---|---|---|
| Baseline vIGA-AD - n (%) | | | | | |
| 3 (Moderate) | 141 (46.4) | 143 (47.7) | 140 (47.1) | 283 (47.4) | 424 (47.1) |
| 4 (Severe) | 163 (53.6) | 157 (52.3) | 157 (52.9) | 314 (52.6) | 477 (52.9) |
| Baseline EASI - n (%) | | | | | |
| < Median (25.8) | 149 (49.0) | 155 (51.7) | 143 (48.1) | 298 (49.9) | 447 (49.6) |
| >= Median (25.8) | 155 (51.0) | 145 (48.3) | 154 (51.9) | 299 (50.1) | 454 (50.4) |
| hsCRP - n (%) | | | | | |
| < Median (1.41) | 152 (50.0) | 161 (53.7) | 136 (45.8) | 297 (49.7) | 449 (49.8) |
| >= Median (1.41) | 152 (50.0) | 139 (46.3) | 161 (54.2) | 300 (50.3) | 452 (50.2) |
| Previous Systemic Therapy - n (%) | | | | | |
| With | 158 (52.0) | 172 (57.3) | 172 (57.9) | 344 (57.6) | 502 (55.7) |
| Without | 146 (48.0) | 128 (42.7) | 125 (42.1) | 253 (42.4) | 399 (44.3) |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale; DIS=Derm. Intimacy Scale.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=304) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=300) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=297) | Active: Total (N=597) | Total (N=901) |
|---|---|---|---|---|---|
| EASI | | | | | |
| n | 304 | 300 | 297 | 597 | 901 |
| Mean (SD) | 30.26 (12.974) | 29.16 (11.829) | 29.72 (11.781) | 29.44 (11.798) | 29.72 (12.207) |
| Median | 26.05 | 25.10 | 26.70 | 25.80 | 25.80 |
| Min, Max | 16.0, 69.6 | 16.0, 69.0 | 16.0, 67.8 | 16.0, 69.0 | 16.0, 69.6 |
| EASI Head/Neck | | | | | |
| n | 304 | 300 | 297 | 597 | 901 |
| Mean (SD) | 2.73 (1.759) | 2.74 (1.704) | 2.79 (1.666) | 2.76 (1.684) | 2.75 (1.709) |
| Median | 2.40 | 2.40 | 2.50 | 2.40 | 2.40 |
| Min, Max | 0.0, 7.2 | 0.0, 7.2 | 0.0, 7.2 | 0.0, 7.2 | 0.0, 7.2 |
| EASI Lower Limbs | | | | | |
| n | 304 | 300 | 297 | 597 | 901 |
| Mean (SD) | 12.15 (6.613) | 11.57 (6.185) | 11.53 (6.498) | 11.55 (6.337) | 11.75 (6.434) |
| Median | 10.80 | 9.60 | 9.60 | 9.60 | 9.60 |
| Min, Max | 0.8, 28.8 | 0.0, 28.8 | 0.0, 28.8 | 0.0, 28.8 | 0.0, 28.8 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale; DIS=Derm. Intimacy Scale.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=304) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=300) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=297) | Active: Total (N=597) | Total (N=901) |
|---|---|---|---|---|---|
| EASI Trunk | | | | | |
| n | 304 | 300 | 297 | 597 | 901 |
| Mean (SD) | 8.64 (4.630) | 8.36 (4.627) | 8.79 (4.494) | 8.57 (4.562) | 8.60 (4.583) |
| Median | 8.10 | 7.20 | 8.10 | 8.10 | 8.10 |
| Min, Max | 0.0, 21.6 | 0.0, 21.6 | 0.0, 21.6 | 0.0, 21.6 | 0.0, 21.6 |
| EASI Upper Limbs | | | | | |
| n | 304 | 300 | 297 | 597 | 901 |
| Mean (SD) | 6.75 (3.071) | 6.50 (3.025) | 6.61 (2.835) | 6.56 (2.930) | 6.62 (2.978) |
| Median | 6.00 | 6.00 | 6.40 | 6.00 | 6.00 |
| Min, Max | 1.4, 14.4 | 0.0, 14.4 | 1.6, 14.4 | 0.0, 14.4 | 0.0, 14.4 |
| BSA in Percentage | | | | | |
| n | 304 | 300 | 297 | 597 | 901 |
| Mean (SD) | 48.71 (23.163) | 46.89 (21.682) | 48.60 (23.082) | 47.74 (22.387) | 48.07 (22.644) |
| Median | 43.00 | 44.00 | 49.00 | 45.00 | 45.00 |
| Min, Max | 12.0, 99.0 | 12.0, 98.0 | 12.5, 99.9 | 12.0, 99.9 | 12.0, 99.9 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale; DIS=Derm. Intimacy Scale.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=304) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=300) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=297) | Active: Total (N=597) | Total (N=901) |
|---|---|---|---|---|---|
| Overall SCORAD Score | | | | | |
| n | 301 | 299 | 294 | 593 | 894 |
| Mean (SD) | 67.827 (12.8122) | 66.279 (12.3986) | 67.516 (11.9005) | 66.892 (12.1597) | 67.207 (12.3840) |
| Median | 67.200 | 65.900 | 67.150 | 66.240 | 66.500 |
| Min, Max | 37.00, 102.00 | 35.80, 98.00 | 34.40, 98.00 | 34.40, 98.00 | 34.40, 102.00 |
| Objective SCORAD | | | | | |
| n | 304 | 300 | 297 | 597 | 901 |
| Mean (SD) | 53.530 (11.3357) | 52.633 (10.9297) | 53.136 (10.3471) | 52.883 (10.6379) | 53.101 (10.8763) |
| Median | 51.700 | 51.150 | 52.400 | 51.800 | 51.800 |
| Min, Max | 26.00, 82.00 | 26.80, 81.40 | 27.30, 78.00 | 26.80, 81.40 | 26.00, 82.00 |
| SCORAD Itch | | | | | |
| n | 301 | 299 | 294 | 593 | 894 |
| Mean (SD) | 7.8 (1.63) | 7.5 (1.87) | 7.7 (1.67) | 7.6 (1.78) | 7.7 (1.73) |
| Median | 8.0 | 8.0 | 8.0 | 8.0 | 8.0 |
| Min, Max | 1, 10 | 0, 10 | 1, 10 | 0, 10 | 0, 10 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale; DIS=Derm. Intimacy Scale.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=304) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=300) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=297) | Active: Total (N=597) | Total (N=901) |
|---|---|---|---|---|---|
| SCORAD Sleep | | | | | |
| n | 301 | 299 | 294 | 593 | 894 |
| Mean (SD) | 6.5 (2.88) | 6.2 (2.79) | 6.6 (2.70) | 6.4 (2.75) | 6.4 (2.80) |
| Median | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 |
| Min, Max | 0, 10 | 0, 10 | 0, 10 | 0, 10 | 0, 10 |
| DLQI | | | | | |
| n | 276 | 277 | 273 | 550 | 826 |
| Mean (SD) | 16.3 (6.99) | 16.4 (7.21) | 17.1 (7.00) | 16.8 (7.11) | 16.6 (7.07) |
| Median | 16.0 | 16.0 | 17.0 | 17.0 | 16.0 |
| Min, Max | 1, 30 | 0, 30 | 1, 30 | 0, 30 | 0, 30 |
| CDLQI | | | | | |
| n | 25 | 22 | 21 | 43 | 68 |
| Mean (SD) | 14.3 (6.06) | 13.4 (4.80) | 11.6 (6.93) | 12.5 (5.93) | 13.2 (5.99) |
| Median | 14.0 | 13.0 | 11.0 | 12.0 | 13.5 |
| Min, Max | 4, 27 | 3, 27 | 2, 27 | 2, 27 | 2, 27 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale; DIS=Derm. Intimacy Scale.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=304) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=300) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=297) | Active: Total (N=597) | Total (N=901) |
|---|---|---|---|---|---|
| HADS Total Score | | | | | |
| n | 300 | 299 | 294 | 593 | 893 |
| Mean (SD) | 12.8 (7.57) | 13.1 (7.13) | 13.1 (7.30) | 13.1 (7.21) | 13.0 (7.33) |
| Median | 12.0 | 12.0 | 12.5 | 12.0 | 12.0 |
| Min, Max | 0, 36 | 0, 38 | 0, 32 | 0, 38 | 0, 38 |
| HADS-A Total Score | | | | | |
| n | 300 | 299 | 294 | 593 | 893 |
| Mean (SD) | 7.3 (4.28) | 7.5 (4.00) | 7.6 (4.03) | 7.6 (4.01) | 7.5 (4.10) |
| Median | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 |
| Min, Max | 0, 21 | 0, 20 | 0, 19 | 0, 20 | 0, 21 |
| HADS-D Total Score | | | | | |
| n | 300 | 299 | 294 | 593 | 893 |
| Mean (SD) | 5.5 (4.05) | 5.6 (3.91) | 5.5 (4.00) | 5.6 (3.95) | 5.5 (3.98) |
| Median | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| Min, Max | 0, 20 | 0, 20 | 0, 17 | 0, 20 | 0, 20 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale; DIS=Derm. Intimacy Scale.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=304) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=300) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=297) | Active: Total (N=597) | Total (N=901) |
|---|---|---|---|---|---|
| WPAI: AD: Absenteeism (%) | | | | | |
| n | 179 | 178 | 171 | 349 | 528 |
| Mean (SD) | 9.468 (18.6839) | 11.522 (24.4860) | 12.158 (20.9131) | 11.834 (22.7751) | 11.032 (21.4869) |
| Median | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| Min, Max | 0.00, 100.00 | 0.00, 100.00 | 0.00, 100.00 | 0.00, 100.00 | 0.00, 100.00 |
| WPAI: AD: Presenteeism (%) | | | | | |
| n | 178 | 166 | 172 | 338 | 516 |
| Mean (SD) | 47.0 (26.03) | 44.6 (26.69) | 52.1 (26.34) | 48.4 (26.74) | 47.9 (26.48) |
| Median | 50.0 | 40.0 | 50.0 | 50.0 | 50.0 |
| Min, Max | 0, 100 | 0, 100 | 0, 100 | 0, 100 | 0, 100 |
| WPAI: AD: Work Productivity Loss (%) | | | | | |
| n | 177 | 163 | 167 | 330 | 507 |
| Mean (SD) | 49.780 (27.4096) | 46.899 (28.0222) | 54.548 (27.3324) | 50.770 (27.8973) | 50.424 (27.7049) |
| Median | 50.000 | 50.000 | 60.000 | 51.781 | 50.000 |
| Min, Max | 0.00, 100.00 | 0.00, 100.00 | 0.00, 100.00 | 0.00, 100.00 | 0.00, 100.00 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale; DIS=Derm. Intimacy Scale.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=304) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=300) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=297) | Active: Total (N=597) | Total (N=901) |
|---|---|---|---|---|---|
| WPAI: AD: Activity Impairment (%) | | | | | |
| n | 300 | 299 | 294 | 593 | 893 |
| Mean (SD) | 53.4 (26.50) | 52.2 (27.06) | 55.5 (26.58) | 53.9 (26.85) | 53.7 (26.72) |
| Median | 60.0 | 60.0 | 60.0 | 60.0 | 60.0 |
| Min, Max | 0, 100 | 0, 100 | 0, 100 | 0, 100 | 0, 100 |
| EQ-5D-5L Index | | | | | |
| n | 300 | 299 | 294 | 593 | 893 |
| Mean (SD) | 0.6800 (0.26083) | 0.6672 (0.25470) | 0.6729 (0.25808) | 0.6700 (0.25618) | 0.6734 (0.25765) |
| Median | 0.7750 | 0.7330 | 0.7620 | 0.7510 | 0.7620 |
| Min, Max | -0.242, 1.000 | -0.175, 1.000 | -0.175, 1.000 | -0.175, 1.000 | -0.242, 1.000 |
| EQ-5D-5L VAS Score | | | | | |
| n | 300 | 299 | 294 | 593 | 893 |
| Mean (SD) | 58.7 (24.20) | 58.3 (24.66) | 61.4 (23.40) | 59.9 (24.07) | 59.5 (24.11) |
| Median | 60.0 | 60.0 | 66.0 | 64.0 | 62.0 |
| Min, Max | 0, 100 | 0, 100 | 0, 100 | 0, 100 | 0, 100 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale; DIS=Derm. Intimacy Scale.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=304) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=300) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=297) | Active: Total (N=597) | Total (N=901) |
|---|---|---|---|---|---|
| Worst Pruritus NRS (Weekly Average) | | | | | |
| n | 302 | 299 | 295 | 594 | 896 |
| Mean (SD) | 7.140 (1.6243) | 7.062 (1.7580) | 7.358 (1.6487) | 7.209 (1.7096) | 7.186 (1.6807) |
| Median | 7.225 | 7.143 | 7.500 | 7.333 | 7.286 |
| Min, Max | 0.71, 10.00 | 0.00, 10.00 | 0.57, 10.00 | 0.00, 10.00 | 0.00, 10.00 |
| PGIS | | | | | |
| n | 301 | 299 | 294 | 593 | 894 |
| Mean (SD) | 4.5 (1.13) | 4.4 (1.17) | 4.4 (1.14) | 4.4 (1.15) | 4.4 (1.15) |
| Median | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| Min, Max | 1, 6 | 0, 6 | 0, 6 | 0, 6 | 0, 6 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale; DIS=Derm. Intimacy Scale.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=304) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=300) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=297) | Active: Total (N=597) | Total (N=901) |
|---|---|---|---|---|---|
| PGIS - n (%) | | | | | |
| Absent | 0 | 2 (0.7) | 1 (0.3) | 3 (0.5) | 3 (0.3) |
| Minimal | 5 (1.7) | 2 (0.7) | 4 (1.4) | 6 (1.0) | 11 (1.2) |
| Mild | 7 (2.3) | 11 (3.7) | 7 (2.4) | 18 (3.0) | 25 (2.8) |
| Moderate | 36 (12.0) | 52 (17.4) | 54 (18.4) | 106 (17.9) | 142 (15.9) |
| Moderately Severe | 95 (31.6) | 80 (26.8) | 74 (25.2) | 154 (26.0) | 249 (27.9) |
| Severe | 91 (30.2) | 102 (34.1) | 107 (36.4) | 209 (35.2) | 300 (33.6) |
| Very Severe | 67 (22.3) | 50 (16.7) | 47 (16.0) | 97 (16.4) | 164 (18.3) |
| Missing | 3 | 1 | 3 | 4 | 7 |
| PGIT - n (%) | | | | | |
| Extremely Dissatisfied | 36 (12.0) | 25 (8.4) | 40 (13.6) | 65 (11.0) | 101 (11.3) |
| Very Dissatisfied | 57 (18.9) | 54 (18.1) | 60 (20.4) | 114 (19.2) | 171 (19.1) |
| Somewhat Dissatisfied | 47 (15.6) | 49 (16.4) | 51 (17.3) | 100 (16.9) | 147 (16.4) |
| Neither Dissatisfied nor Satisfied | 95 (31.6) | 92 (30.8) | 78 (26.5) | 170 (28.7) | 265 (29.6) |
| Somewhat Satisfied | 33 (11.0) | 40 (13.4) | 42 (14.3) | 82 (13.8) | 115 (12.9) |
| Very Satisfied | 25 (8.3) | 36 (12.0) | 17 (5.8) | 53 (8.9) | 78 (8.7) |
| Extremely Satisfied | 8 (2.7) | 3 (1.0) | 6 (2.0) | 9 (1.5) | 17 (1.9) |
| Missing | 3 | 1 | 3 | 4 | 7 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale; DIS=Derm. Intimacy Scale.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=304) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=300) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=297) | Active: Total (N=597) | Total (N=901) |
|---|---|---|---|---|---|
| ADerm-SS Skin Pain | | | | | |
| n | 302 | 299 | 295 | 594 | 896 |
| Mean (SD) | 6.314 (2.1864) | 6.337 (2.3337) | 6.517 (2.3560) | 6.426 (2.3445) | 6.389 (2.2918) |
| Median | 6.536 | 6.714 | 6.857 | 6.833 | 6.714 |
| Min, Max | 0.00, 10.00 | 0.00, 10.00 | 0.00, 10.00 | 0.00, 10.00 | 0.00, 10.00 |
| ADerm-SS TSS-7 | | | | | |
| n | 288 | 286 | 287 | 573 | 861 |
| Mean (SD) | 45.8 (13.53) | 46.0 (14.63) | 47.4 (13.90) | 46.7 (14.27) | 46.4 (14.03) |
| Median | 46.0 | 48.0 | 49.0 | 49.0 | 48.0 |
| Min, Max | 7, 70 | 0, 70 | 6, 70 | 0, 70 | 0, 70 |
| ADerm-SS TSS-11 | | | | | |
| n | 288 | 286 | 287 | 573 | 861 |
| Mean (SD) | 69.5 (21.52) | 69.4 (22.86) | 71.8 (22.24) | 70.6 (22.56) | 70.2 (22.22) |
| Median | 69.0 | 72.0 | 75.0 | 74.0 | 72.0 |
| Min, Max | 11, 110 | 0, 110 | 6, 110 | 0, 110 | 0, 110 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale; DIS=Derm. Intimacy Scale.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=304) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=300) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=297) | Active: Total (N=597) | Total (N=901) |
|---|---|---|---|---|---|
| ADerm-IS Sleep Domain Score | | | | | |
| n | 302 | 299 | 295 | 594 | 896 |
| Mean (SD) | 17.801 (7.6170) | 18.167 (7.7731) | 19.172 (7.4268) | 18.666 (7.6133) | 18.374 (7.6213) |
| Median | 18.583 | 19.571 | 20.571 | 20.226 | 19.571 |
| Min, Max | 0.00, 30.00 | 0.00, 30.00 | 0.00, 30.00 | 0.00, 30.00 | 0.00, 30.00 |
| ADerm-IS Daily Activities Domain Score | | | | | |
| n | 288 | 286 | 287 | 573 | 861 |
| Mean (SD) | 23.0 (10.46) | 23.2 (10.85) | 23.9 (10.45) | 23.6 (10.65) | 23.4 (10.59) |
| Median | 24.0 | 25.0 | 26.0 | 26.0 | 25.0 |
| Min, Max | 0, 40 | 0, 40 | 0, 40 | 0, 40 | 0, 40 |
| ADerm-IS Emotional State Domain Score | | | | | |
| n | 288 | 286 | 287 | 573 | 861 |
| Mean (SD) | 20.1 (7.74) | 19.6 (8.16) | 19.9 (8.18) | 19.7 (8.16) | 19.9 (8.02) |
| Median | 21.0 | 22.0 | 22.0 | 22.0 | 21.0 |
| Min, Max | 0, 30 | 0, 30 | 0, 30 | 0, 30 | 0, 30 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale; DIS=Derm. Intimacy Scale.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=304) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=300) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=297) | Active: Total (N=597) | Total (N=901) |
|---|---|---|---|---|---|
| POEM | | | | | |
| n | 301 | 299 | 293 | 592 | 893 |
| Mean (SD) | 21.1 (5.14) | 21.0 (4.99) | 21.5 (5.27) | 21.3 (5.13) | 21.2 (5.13) |
| Median | 22.0 | 22.0 | 22.0 | 22.0 | 22.0 |
| Min, Max | 4, 28 | 1, 28 | 3, 28 | 1, 28 | 1, 28 |
| DIS | | | | | |
| n | 261 | 260 | 258 | 518 | 779 |
| Mean (SD) | 31.0 (19.14) | 31.4 (19.76) | 30.9 (19.09) | 31.1 (19.41) | 31.1 (19.31) |
| Median | 28.0 | 32.0 | 28.0 | 29.0 | 29.0 |
| Min, Max | 0, 72 | 0, 72 | 0, 72 | 0, 72 | 0, 72 |
| Disease Duration since Diagnosis (years) | | | | | |
| n | 303 | 300 | 297 | 597 | 900 |
| Mean (SD) | 24.292 (15.2365) | 22.869 (13.8818) | 23.098 (16.1170) | 22.983 (15.0232) | 23.424 (15.0996) |
| Median | 21.862 | 20.730 | 20.405 | 20.712 | 21.592 |
| Min, Max | 0.07, 72.94 | 0.07, 65.79 | 0.05, 69.18 | 0.05, 69.18 | 0.05, 72.94 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale; DIS=Derm. Intimacy Scale.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=304) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=300) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=297) | Active: Total (N=597) | Total (N=901) |
|---|---|---|---|---|---|
| Disease Duration since Symptoms Started (years) | | | | | |
| n | 303 | 300 | 296 | 596 | 899 |
| Mean (SD) | 25.977 (14.3563) | 24.741 (13.3240) | 26.152 (15.1126) | 25.442 (14.2459) | 25.622 (14.2775) |
| Median | 22.653 | 22.424 | 24.501 | 22.897 | 22.850 |
| Min, Max | 3.51, 72.94 | 3.03, 65.79 | 3.13, 69.18 | 3.03, 69.18 | 3.03, 72.94 |
| Duration between Symptoms and Diagnosis (years) | | | | | |
| n | 304 | 300 | 296 | 596 | 900 |
| Mean (SD) | 1.683 (4.8259) | 1.873 (5.6305) | 2.990 (8.0888) | 2.428 (6.9774) | 2.176 (6.3399) |
| Median | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| Min, Max | 0.00, 29.12 | 0.00, 41.33 | 0.00, 55.43 | 0.00, 55.43 | 0.00, 55.43 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale; DIS=Derm. Intimacy Scale.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-047 試験 CSR W52 Table 14.1　4.1

表 2.7.3.6-9.　被験者の内訳（二重盲検投与期，ITT 集団）：M17-377 試験

| | PBO (N = 90) | UPA 15 mg QD (N = 91) | UPA 30 mg QD (N = 91) | UPA Total (N = 182) | Overall Total (N = 272) |
|---|---|---|---|---|---|
| Randomized | 90 | 91 | 91 | 182 | 272 |
| Treated, n (%) | 90 (100) | 91 (100) | 91 (100) | 182 (100) | 272 (100) |
| Received rescue medication, n (%) | 30 (33.3) | 4 (4.4) | 3 (3.3) | 7 (3.8) | 37 (13.6) |
| Completed DB Period (Week 16), n (%) | 87 (96.7) | 89 (97.8) | 88 (96.7) | 177 (97.3) | 264 (97.1) |
| Discontinued study in DB Period n (%) | 3 (3.3) | 1 (1.1) | 2 (2.2) | 3 (1.6) | 6 (2.2) |
| Primary reason for discontinuation | | | | | |
| Adverse event | 0 | 1 (1.1) | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.4) |
| Withdrawal by subject | 2 (2.2) | 0 | 2 (2.2) | 2 (1.1) | 4 (1.5) |
| Lost to follow-up | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |

DB = double blind; ITT = intent-to-treat; PBO = placebo; QD = once daily; UPA = upadacitinib.

Note:　Percentages calculated on non-missing/unknown values.

相互参照：M17-377 試験 CSR W52 Table 14.1　3.1

表 2.7.3.6-10.　被験者の内訳（盲検継続投与期及び非盲検長期継続投与期，ITT 集団）：M17-377 試験（投与 24 週時データカットオフ）

| | PBO/ UPA 15 mg QD | PBO/ UPA 30 mg QD | UPA 15 mg QD/ UPA 15 mg QD | UPA 30 mg QD/ UPA 30 mg QD | Overall Total |
|---|---|---|---|---|---|
| | (N = 42) | (N = 45) | (N = 89) | (N = 88) | (N = 264) |
| Randomized | 42 | 45 | 89 | 88 | 264 |
| Treated, n (%) | 42 (100) | 45 (100) | 89 (100) | 88 (100) | 264 (100) |
| Received rescue medication, n (%) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 1 (0.4) |
| Completed BE/OL period, n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Discontinued study in BE/OL period n (%) | 0 | 1 (2.2) | 2 (2.2) | 2 (2.3) | 5 (1.9) |
| Primary reason for discontinuation | | | | | |
| Adverse event | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Withdrawal by subject | 0 | 1 (2.2) | 1 (1.1) | 2 (2.3) | 4 (1.5) |
| Lost to follow-up | 0 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 1 (0.4) |
| Other | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

BE/OL = blind extension/open label; ITT = intent-to-treat; PBO = placebo; QD = once daily; UPA = upadacitinib.

Note:　Percentages calculated on non-missing/unknown values.

相互参照：M17-377 試験 CSR W24 Table 4

表 2.7.3.6-11　　被験者の内訳（盲検継続投与期及び非盲検長期継続投与期，ITT 集団）：M17-377 試験（投与 52 週時データカットオフ）

| | PBO/ UPA 15 mg QD | PBO/ UPA 30 mg QD | UPA 15 mg QD/ UPA 15 mg QD | UPA 30 mg QD/ UPA 30 mg QD | Overall Total |
|---|---|---|---|---|---|
| | (N = 42) | (N = 45) | (N = 89) | (N = 88) | (N = 264) |
| Randomized | 42 | 45 | 89 | 88 | 264 |
| Treated, n (%) | 42 (100) | 45 (100) | 89 (100) | 88 (100) | 264 (100) |
| Received rescue medication, n (%) | 1 (2.4) | 0 | 1 (1.1) | 0 | 2 (0.8) |
| Completed BE/OL period, n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Discontinued study drug in BE/OL period n (%) | 1 (2.4) | 3 (6.7) | 5 (5.6) | 7 (8.0) | 16 (6.1) |
| Discontinued study in BE/OL period n (%) | 0 | 3 (6.7) | 5 (5.6) | 6 (6.8) | 14 (5.3) |
| Primary reason for discontinuation from study | | | | | |
| Adverse event | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (0.4) |
| Withdrawal by subject | 0 | 2 (4.4) | 4 (4.5) | 3 (3.4) | 9 (3.4) |
| Lost to follow-up | 0 | 1 (2.2) | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 3 (1.1) |
| COVID-19 Infection | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| COVID-19 Logistical Restrictions | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other | 0 | 0 | 0 | 1[a] (1.1) | 1 (0.4) |

BE/OL = blind extension/open label; COVID-19 = coronavirus disease 2019; ITT = intent-to-treat; PBO = placebo; QD = once daily; UPA = upadacitinib

a. One subject discontinued due to "doctor's judgement" after experiencing an AE of lymphocyte morphology abnormal.

Note: Percentages calculated based on number of subjects randomized in each stratum.

相互参照：M17-377 試験 CSR W52 Table 3

表 2.7.3.6-12　人口統計学的特性の要約（ITT 集団）：M17-377 試験（投与 52 週時データカットオフ）

| | PBO (N = 90) | UPA 15 mg QD (N = 91) | UPA 30 mg QD (N = 91) | UPA Total (N = 182) | Total (N = 272) |
|---|---|---|---|---|---|
| Sex - n (%) | | | | | |
| Female | 16 (17.8) | 23 (25.3) | 22 (24.2) | 45 (24.7) | 61 (22.4) |
| Male | 74 (82.2) | 68 (74.7) | 69 (75.8) | 137 (75.3) | 211 (77.6) |
| Age (years) | | | | | |
| Mean (SD) | 36.3 (12.64) | 35.9 (13.22) | 34.7 (12.74) | 35.3 (12.96) | 35.6 (12.84) |
| Median (Min, Max) | 37.0 (13, 59) | 37.0 (13, 66) | 34.0 (13, 66) | 35.0 (13, 66) | 36.0 (13, 66) |
| Age group (years) - n (%) | | | | | |
| < 18 | 9 (10.0) | 8 (8.8) | 8 (8.8) | 16 (8.8) | 25 (9.2) |
| ≥ 18 | 81 (90.0) | 83 (91.2) | 83 (91.2) | 166 (91.2) | 247 (90.8) |
| 18 - < 40 | 44 (48.9) | 45 (49.5) | 47 (51.6) | 92 (50.5) | 136 (50.0) |
| 40 - < 65 | 37 (41.1) | 37 (40.7) | 35 (38.5) | 72 (39.6) | 109 (40.1) |
| ≥ 65 | 0 | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 2 (1.1) | 2 (0.7) |
| Race - n (%) | | | | | |
| Asian[a] | 90 (100) | 91 (100) | 91 (100) | 182 (100) | 272 (100) |
| Ethnicity - n (%) | | | | | |
| Not Hispanic or Latino | 90 (100) | 91 (100) | 91 (100) | 182 (100) | 272 (100) |
| Weight (kg) | | | | | |
| Mean (SD) | 67.64 (12.755) | 65.05 (14.164) | 66.22 (14.398) | 65.63 (14.254) | 66.30 (13.785) |
| Median (Min, Max) | 65.80 (43.7, 98.0) | 64.00 (36.1, 105.0) | 65.60 (40.6, 101.6) | 64.20 (36.1, 105.0) | 64.70 (36.1, 105.0) |
| BMI ($kg/m^2$) - n (%) | | | | | |
| < 25 | 55 (61.1) | 63 (69.2) | 60 (65.9) | 123 (67.6) | 178 (65.4) |
| 25 - < 30 | 26 (28.9) | 19 (20.9) | 21 (23.1) | 40 (22.0) | 66 (24.3) |

| | PBO (N = 90) | UPA 15 mg QD (N = 91) | UPA 30 mg QD (N = 91) | UPA Total (N = 182) | Total (N = 272) |
|---|---|---|---|---|---|
| ≥ 30 | 9 (10.0) | 9 (9.9) | 10 (11.0) | 19 (10.4) | 28 (10.3) |
| Tobacco use[b] – n (%) | | | | | |
| Current | 27 (30.0) | 19 (20.9) | 18 (19.8) | 37 (20.3) | 64 (23.5) |
| Former | 11 (12.2) | 11 (12.1) | 12 (13.2) | 23 (12.6) | 34 (12.5) |
| Never | 52 (57.8) | 61 (67.0) | 61 (67.0) | 122 (67.0) | 174 (64.0) |
| Alcohol - n (%) | | | | | |
| Current | 53 (58.9) | 54 (60.0) | 60 (65.9) | 114 (63.0) | 167 (61.6) |
| Former | 7 (7.8) | 5 (5.6) | 8 (8.8) | 13 (7.2) | 20 (7.4) |
| Never | 30 (33.3) | 31 (34.4) | 23 (25.3) | 54 (29.8) | 84 (31.0) |
| Unknown | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 |

BMI = body mass index; ITT = intent-to-treat; Min = minimum; Max = maximum; PBO = placebo; QD = once daily; SD = standard deviation; UPA = upadacitinib

a. All subjects in this study were Japanese.

b. A subject may be current user of one type of tobacco, a former user of another type of tobacco and never used another type of tobacco.

Note: Percentages calculated on non-missing/unknown values.

相互参照：M17-377 試験 CSR W52 Table 4

表 2.7.3.6-13　　ベースラインのその他の基準値の特性の要約（ITT 集団）：M17-377 試験（投与 52 週時データカットオフ）

| | PBO (N = 90) | UPA 15 mg QD (N = 91) | UPA 30 mg QD (N = 91) | UPA Total (N = 182) | Total (N = 272) |
|---|---|---|---|---|---|
| Duration of AD diagnosis (years) | | | | | |
| Mean (SD) | 24.658 (14.4291) | 22.952 (14.3281) | 20.718 (14.1150) | 21.835 (14.2268) | 22.769 (14.3293) |
| Median (Min, Max) | 25.190 (0.04, 51.94) | 19.677 (0.06, 51.45) | 20.019 (0.03, 51.90) | 20.005 (0.03, 51.90) | 21.128 (0.03, 51.94) |
| vIGA-AD | | | | | |
| Severe [4], n (%) | 43 (47.8) | 44 (48.4) | 43 (47.3) | 87 (47.8) | 130 (47.8) |
| Mean (SD) | 3.5 (0.50) | 3.5 (0.50) | 3.5 (0.50) | 3.5 (0.50) | 3.5 (0.50) |
| Median (Min, Max) | 3.0 (3, 4) | 3.0 (3, 4) | 3.0 (3, 4) | 3.0 (3, 4) | 3.0 (3, 4) |
| EASI overall | | | | | |
| Mean (SD) | 34.42 (13.003) | 34.22 (14.079) | 36.07 (14.449) | 35.15 (14.256) | 34.91 (13.834) |
| Median (Min, Max) | 31.75 (17.6, 72.0) | 28.90 (16.1, 68.4) | 32.70 (17.4, 71.4) | 31.30 (16.1, 71.4) | 31.40 (16.1, 72.0) |
| hsCRP (mg/l) | | | | | |
| Mean (SD) | 3.074 (6.3942) | 2.302 (3.8311) | 3.914 (8.7647) | 3.108 (6.7933) | 3.097 (6.6521) |
| Median (Min, Max) | 1.115 (0.20, 39.90) | 0.850 (0.20, 21.10) | 0.720 (0.20, 61.90) | 0.840 (0.20, 61.90) | 0.875 (0.20, 61.90) |
| Previous systemic therapy | | | | | |
| With | 26 (28.9) | 32 (35.2) | 21 (23.1) | 53 (29.1) | 79 (29.0) |
| Without | 64 (71.1) | 59 (64.8) | 70 (76.9) | 129 (70.9) | 193 (71.0) |
| BSA, % | | | | | |
| Mean (SD) | 61.96 (20.473) | 61.74 (23.659) | 66.70 (21.182) | 64.22 (22.530) | 63.47 (21.859) |
| Median (Min, Max) | 64.50 (21.0, 98.0) | 60.00 (15.0, 99.0) | 70.00 (15.0, 99.9) | 66.00 (15.0, 99.9) | 65.00 (15.0, 99.9) |

| | PBO (N = 90) | UPA 15 mg QD (N = 91) | UPA 30 mg QD (N = 91) | UPA Total (N = 182) | Total (N = 272) |
|---|---|---|---|---|---|
| Worst Pruritus NRS | | | | | |
| Mean (SD) | 6.781 (1.3334) | 6.661 (1.4183) | 6.956 (1.4423) | 6.808 (1.4341) | 6.799 (1.3992) |
| Median (Min, Max) | 6.857 (4.00, 9.86) | 6.714 (3.00, 10.00) | 7.000 (4.14, 10.00) | 6.857 (3.00, 10.00) | 6.857 (3.00, 10.00) |

AD = atopic dermatitis; BSI = body surface area; EASI = Eczema Area and Severity Index; hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein; ITT = intent-to-treat; Min = minimum; Max = maximum; NRS = numerical rating scale; PBO = placebo; QD = once daily; SD = standard deviation; UPA = upadacitinib; vIGA AD = validated Investigator Global Assessment for atopic dermatitis

Note: Percentages calculated on non-missing values.

相互参照：M17-377 試験 CSR W52 Table 5

表 2.7.3.6-14. 被験者の内訳（第 1 ピリオド，第 1 ピリオドの ITT 集団）：M16-048 試験

| | PBO (N = 41) | UPA 7.5 mg QD (N = 42) | UPA 15 mg QD (N = 42) | UPA 30 mg QD (N = 42) | UPA Total (N = 126) | Overall Total (N = 167) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Randomized | 41 | 42 | 42 | 42 | 126 | 167 |
| Treated | 40 | 42 | 42 | 42 | 126 | 166 |
| Completed Period 1 (Week 16) study participation, n (%) | 23 (56.1) | 31 (73.8) | 37 (88.1) | 39 (92.9) | 107 (84.9) | 130 (77.8) |
| Discontinued study (primary reasons), n (%) | 18 (43.9) | 11 (26.2) | 5 (11.9) | 3 (7.1) | 19 (15.1) | 37 (22.2) |
| Adverse event | 1 (2.4) | 3 (7.1) | 1 (2.4) | 2 (4.8) | 6 (4.8) | 7 (4.2) |
| Withdrawal by subject | 10 (24.4) | 3 (7.1) | 3 (7.1) | 0 | 6 (4.8) | 16 (9.6) |
| Lost to follow-up | 2 (4.9) | 1 (2.4) | 0 | 0 | 1 (0.8) | 3 (1.8) |
| Other | 5 (12.2) | 4 (9.5) | 1 (2.4) | 1 (2.4) | 6 (4.8) | 11 (6.6) |
| Completed Period 1 (Week 16) study drug, n (%) | 20 (48.8) | 31 (73.8) | 37 (88.1) | 38 (90.5) | 106 (84.1) | 126 (75.4) |
| Discontinued study drug (primary reasons), n (%) | 20 (48.8) | 11 (26.2) | 5 (11.9) | 4 (9.5) | 20 (15.9) | 40 (24.0) |
| Adverse event | 2 (4.9) | 2 (4.8) | 2 (4.8) | 2 (4.8) | 6 (4.8) | 8 (4.8) |
| Withdrawal by subject | 2 (4.9) | 1 (2.4) | 1 (2.4) | 0 | 2 (1.6) | 4 (2.4) |
| Lost to follow-up | 1 (2.4) | 1 (2.4) | 0 | 0 | 1 (0.8) | 2 (1.2) |
| Lack of efficacy | 13 (31.7) | 6 (14.3) | 2 (4.8) | 1 (2.4) | 9 (7.1) | 22 (13.2) |
| Progressive disease | 1 (2.4) | 1 (2.4) | 0 | 0 | 1 (0.8) | 2 (1.2) |
| Other | 1 (2.4) | 0 | 0 | 1 (2.4) | 1 (0.8) | 2 (1.2) |

PBO = placebo; QD = once daily; UPA = upadacitinib

相互参照：M16-048 試験 CSR Table 3

表 2.7.3.6-15.　被験者の内訳（第 2 ピリオド，第 2 ピリオドの ITT 集団）：M16-048 試験

| **Period 1 Treatment** | **PBO/** | | **UPA 7.5 mg QD/** | | **UPA 15 mg QD/** | | **UPA 30 mg QD/** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Period 2 Treatment** | **PBO** | **UPA 30 mg QD** | **PBO** | **UPA 7.5 mg QD** | **PBO** | **UPA 15 mg QD** | **PBO** | **UPA 30 mg QD** | **Overall Total** |
| | **(N = 10)** | **(N = 10)** | **(N = 15)** | **(N = 16)** | **(N = 19)** | **(N = 18)** | **(N = 19)** | **(N = 19)** | **(N = 126)** |
| Re-randomized | 10 | 10 | 15 | 16 | 19 | 18 | 19 | 19 | 126 |
| Treated | 10 | 10 | 15 | 16 | 19 | 18 | 19 | 19 | 126 |
| Rescued by UPA 30 mg | 8 (80.0) | 1 (10.0) | 13 (86.7) | 12 (75.0) | 17 (89.5) | 12 (66.7) | 14 (73.7) | 4 (21.1) | 81 (64.3) |
| Completed Period 2 study participation, n (%) | 8 (80.0) | 5 (50.0) | 9 (60.0) | 11 (68.8) | 13 (68.4) | 12 (66.7) | 11 (57.9) | 14 (73.7) | 83 (65.9) |
| Discontinued study in Period 2 (primary reasons), n (%) | 2 (20.0) | 5 (50.0) | 6 (40.0) | 5 (31.3) | 6 (31.6) | 6 (33.3) | 8 (42.1) | 5 (26.3) | 43 (34.1) |
| Adverse event | 0 | 1 (10.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (15.8) | 2 (10.5) | 6 (4.8) |
| Withdrawal by subject | 0 | 1 (10.0) | 4 (26.7) | 3 (18.8) | 2 (10.5) | 2 (11.1) | 2 (10.5) | 2 (10.5) | 16 (12.7) |
| Lost to follow-up | 1 (10.0) | 2 (20.0) | 1 (6.7) | 1 (6.3) | 1 (5.3) | 0 | 0 | 1 (5.3) | 7 (5.6) |
| Other | 1 (10.0) | 1 (10.0) | 1 (6.7) | 1 (6.3) | 3 (15.8) | 4 (22.2) | 3 (15.8) | 0 | 14 (11.1) |
| Completed Period 2 study drug, n (%) | 8 (80.0) | 5 (50.0) | 9 (60.0) | 11 (68.8) | 14 (73.7) | 12 (66.7) | 12 (63.2) | 14 (73.7) | 85 (67.5) |

| Period 1 Treatment | PBO/ | | UPA 7.5 mg QD/ | | UPA 15 mg QD/ | | UPA 30 mg QD/ | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Period 2 Treatment | PBO | UPA 30 mg QD | PBO | UPA 7.5 mg QD | PBO | UPA 15 mg QD | PBO | UPA 30 mg QD | Overall Total |
| | (N = 10) | (N = 10) | (N = 15) | (N = 16) | (N = 19) | (N = 18) | (N = 19) | (N = 19) | (N = 126) |
| Discontinued study drug (primary reasons), n (%) | 2 (20.0) | 5 (50.0) | 6 (40.0) | 5 (31.3) | 5 (26.3) | 6 (33.3) | 7 (36.8) | 5 (26.3) | 41 (32.5) |
| Adverse event | 0 | 1 (10.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (15.8) | 2 (10.5) | 6 (4.8) |
| Withdrawal by subject | 0 | 2 (20.0) | 1 (6.7) | 1 (6.3) | 1 (5.3) | 0 | 1 (5.3) | 1 (5.3) | 7 (5.6) |
| Lost to follow-up | 1 (10.0) | 2 (20.0) | 1 (6.7) | 1 (6.3) | 1 (5.3) | 0 | 0 | 1 (5.3) | 7 (5.6) |
| Lack of efficacy | 1 (10.0) | 0 | 4 (26.7) | 3 (18.8) | 1 (5.3) | 3 (16.7) | 1 (5.3) | 1 (5.3) | 14 (11.1) |
| Subject was < EASI 50 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (5.3) | 2 (11.1) | 0 | 0 | 3 (2.4) |
| Other | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (5.3) | 1 (5.6) | 2 (10.5) | 0 | 4 (3.2) |

EASI 50 = Eczema Area and Severity Index 50 response, defined as at least a 50% reduction in EASI score from Baseline; PBO = placebo; QD = once daily; UPA = upadacitinib

相互参照：M16-048 試験 CSR Table 4

表 2.7.3.6-16. 人口統計学的特性の要約（青少年，ITT_M 集団）：M16-045 試験（投与 52 週時データカットオフ）

| | Placebo (N=40) | Active | | | Total (N=124) |
|---|---|---|---|---|---|
| | | UPA 15 mg QD (N=42) | UPA 30 mg QD (N=42) | Total (N=84) | |
| Sex - n (%) | | | | | |
| Male | 17 (42.5) | 21 (50.0) | 22 (52.4) | 43 (51.2) | 60 (48.4) |
| Female | 23 (57.5) | 21 (50.0) | 20 (47.6) | 41 (48.8) | 64 (51.6) |
| Ethnicity - n (%) | | | | | |
| Hispanic or Latino | 3 (7.5) | 8 (19.0) | 7 (16.7) | 15 (17.9) | 18 (14.5) |
| Not Hispanic or Latino | 37 (92.5) | 34 (81.0) | 35 (83.3) | 69 (82.1) | 106 (85.5) |
| Race - n (%) | | | | | |
| White | 25 (62.5) | 29 (69.0) | 28 (66.7) | 57 (67.9) | 82 (66.1) |
| Black or African American | 5 (12.5) | 6 (14.3) | 0 | 6 (7.1) | 11 (8.9) |
| Asian | 7 (17.5) | 6 (14.3) | 10 (23.8) | 16 (19.0) | 23 (18.5) |
| American Indian/Alaska Native | 2 (5.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| Native Hawaiian or Other Pacific Islander | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Multiple | 1 (2.5) | 1 (2.4) | 4 (9.5) | 5 (6.0) | 6 (4.8) |
| Age Group 1 (years) - n (%) | | | | | |
| < 18 | 40 (100) | 42 (100) | 42 (100) | 84 (100) | 124 (100) |
| >= 18 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo (N=40) | Active: UPA 15 mg QD (N=42) | Active: UPA 30 mg QD (N=42) | Active: Total (N=84) | Total (N=124) |
|---|---|---|---|---|---|
| Age Group 2 (years) - n (%) | | | | | |
| < 18 | 40 (100) | 42 (100) | 42 (100) | 84 (100) | 124 (100) |
| 18 - < 40 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 40 - < 65 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| >= 65 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Age (years) | | | | | |
| n | 40 | 42 | 42 | 84 | 124 |
| Mean (SD) | 15.3 (1.68) | 15.6 (1.95) | 15.7 (1.55) | 15.6 (1.75) | 15.5 (1.73) |
| Median | 15.0 | 16.0 | 16.0 | 16.0 | 16.0 |
| Min, Max | 12, 18 | 12, 18 | 12, 18 | 12, 18 | 12, 18 |
| Weight (kg) | | | | | |
| n | 40 | 42 | 42 | 84 | 124 |
| Mean (SD) | 65.52 (17.442) | 60.56 (11.942) | 62.53 (17.664) | 61.54 (15.019) | 62.83 (15.879) |
| Median | 65.75 | 57.10 | 56.75 | 57.10 | 58.00 |
| Min, Max | 40.3, 106.1 | 40.0, 85.3 | 42.1, 135.6 | 40.0, 135.6 | 40.0, 135.6 |
| Height (cm) | | | | | |
| n | 39 | 41 | 42 | 83 | 122 |
| Mean (SD) | 162.82 (10.317) | 165.31 (9.599) | 164.81 (10.273) | 165.06 (9.888) | 164.34 (10.039) |
| Median | 164.00 | 164.00 | 162.75 | 164.00 | 164.00 |
| Min, Max | 144.7, 186.0 | 147.0, 187.3 | 144.2, 188.0 | 144.2, 188.0 | 144.2, 188.0 |
| BMI (kg/m^2) | | | | | |
| n | 39 | 41 | 42 | 83 | 122 |
| Mean (SD) | 24.49 (5.729) | 22.27 (4.583) | 22.80 (4.737) | 22.53 (4.641) | 23.16 (5.074) |
| Median | 23.80 | 20.90 | 21.60 | 21.20 | 21.60 |
| Min, Max | 16.6, 38.2 | 16.4, 36.1 | 16.3, 38.4 | 16.3, 38.4 | 16.3, 38.4 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo (N=40) | Active: UPA 15 mg QD (N=42) | Active: UPA 30 mg QD (N=42) | Active: Total (N=84) | Total (N=124) |
|---|---|---|---|---|---|
| BMI (kg/m^2) - n (%) | | | | | |
| < 25 | 23 (59.0) | 32 (78.0) | 32 (76.2) | 64 (77.1) | 87 (71.3) |
| 25 - < 30 | 8 (20.5) | 5 (12.2) | 6 (14.3) | 11 (13.3) | 19 (15.6) |
| >= 30 | 8 (20.5) | 4 (9.8) | 4 (9.5) | 8 (9.6) | 16 (13.1) |
| Missing | 1 | 1 | 0 | 1 | 2 |
| Geographic Region - n (%) | | | | | |
| US/Puerto Rico/Canada | 20 (50.0) | 21 (50.0) | 21 (50.0) | 42 (50.0) | 62 (50.0) |
| Japan | 1 (2.5) | 1 (2.4) | 2 (4.8) | 3 (3.6) | 4 (3.2) |
| China | 1 (2.5) | 1 (2.4) | 2 (4.8) | 3 (3.6) | 4 (3.2) |
| Other | 18 (45.0) | 19 (45.2) | 17 (40.5) | 36 (42.9) | 54 (43.5) |
| Tobacco$ - n (%) | | | | | |
| Current | 1 (2.5) | 2 (4.8) | 2 (4.8) | 4 (4.8) | 5 (4.0) |
| Former | 2 (5.0) | 3 (7.1) | 0 | 3 (3.6) | 5 (4.0) |
| Never | 37 (92.5) | 37 (88.1) | 40 (95.2) | 77 (91.7) | 114 (91.9) |
| Unknown | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Alcohol$ - n (%) | | | | | |
| Current | 0 | 4 (9.5) | 1 (2.4) | 5 (6.0) | 5 (4.1) |
| Former | 1 (2.6) | 3 (7.1) | 1 (2.4) | 4 (4.8) | 5 (4.1) |
| Never | 38 (97.4) | 35 (83.3) | 40 (95.2) | 75 (89.3) | 113 (91.9) |
| Unknown | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-missing/non-unknown values. A subject may be a current user of one type of tobacco, a former user of another type of tobacco and never used another type of tobacco. A subject will be counted in the category closest to user.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-045 試験 CSR W52 Table 14.1 3.2

表 2.7.3.6-17.　ベースラインのその他の基準値の特性の要約（青少年，ITT_M 集団）：M16-045 試験（投与 52 週時データカットオフ）

| | Placebo (N=40) | Active UPA 15 mg QD (N=42) | Active UPA 30 mg QD (N=42) | Active Total (N=84) | Total (N=124) |
|---|---|---|---|---|---|
| Baseline vIGA-AD - n (%) | | | | | |
| 3 (Moderate) | 24 (60.0) | 24 (57.1) | 25 (59.5) | 49 (58.3) | 73 (58.9) |
| 4 (Severe) | 16 (40.0) | 18 (42.9) | 17 (40.5) | 35 (41.7) | 51 (41.1) |
| Baseline EASI - n (%) | | | | | |
| < Median (25.8)# | 17 (42.5) | 19 (45.2) | 21 (50.0) | 40 (47.6) | 57 (46.0) |
| >= Median (25.8)# | 23 (57.5) | 23 (54.8) | 21 (50.0) | 44 (52.4) | 67 (54.0) |
| hsCRP - n (%) | | | | | |
| < Median (1.4)# | 24 (60.0) | 32 (76.2) | 33 (78.6) | 65 (77.4) | 89 (71.8) |
| >= Median (1.4)# | 16 (40.0) | 10 (23.8) | 9 (21.4) | 19 (22.6) | 35 (28.2) |
| Previous Systemic Therapy - n (%) | | | | | |
| With | 14 (35.0) | 11 (26.2) | 16 (38.1) | 27 (32.1) | 41 (33.1) |
| Without | 26 (65.0) | 31 (73.8) | 26 (61.9) | 57 (67.9) | 83 (66.9) |
| EASI | | | | | |
| n | 40 | 42 | 42 | 84 | 124 |
| Mean (SD) | 31.59 (15.339) | 31.87 (13.437) | 28.52 (10.254) | 30.20 (11.998) | 30.65 (13.122) |
| Median | 27.05 | 28.45 | 25.90 | 26.40 | 26.75 |
| Min, Max | 16.1, 71.4 | 16.0, 66.0 | 16.2, 59.0 | 16.0, 66.0 | 16.0, 71.4 |

Note: vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale. Percentages calculated on non-missing values.
# The median value is based on all randomized subjects in the main study who have non-missing baseline value.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo (N=40) | Active: UPA 15 mg QD (N=42) | Active: UPA 30 mg QD (N=42) | Active: Total (N=84) | Total (N=124) |
|---|---|---|---|---|---|
| EASI Head/Neck | | | | | |
| n | 40 | 42 | 42 | 84 | 124 |
| Mean (SD) | 2.89 (1.824) | 2.50 (1.659) | 2.59 (1.471) | 2.55 (1.559) | 2.66 (1.649) |
| Median | 3.00 | 2.40 | 2.40 | 2.40 | 2.70 |
| Min, Max | 0.0, 6.6 | 0.3, 6.6 | 0.6, 6.0 | 0.3, 6.6 | 0.0, 6.6 |
| EASI Lower Limbs | | | | | |
| n | 40 | 42 | 42 | 84 | 124 |
| Mean (SD) | 12.32 (8.116) | 13.69 (6.712) | 12.10 (5.297) | 12.89 (6.062) | 12.71 (6.764) |
| Median | 9.60 | 11.40 | 10.20 | 10.80 | 10.80 |
| Min, Max | 0.0, 28.8 | 2.4, 28.8 | 4.0, 28.8 | 2.4, 28.8 | 0.0, 28.8 |
| EASI Trunk | | | | | |
| n | 40 | 42 | 42 | 84 | 124 |
| Mean (SD) | 9.44 (5.858) | 8.41 (4.819) | 7.39 (3.920) | 7.90 (4.396) | 8.40 (4.944) |
| Median | 9.30 | 7.20 | 7.20 | 7.20 | 7.20 |
| Min, Max | 0.0, 21.6 | 0.0, 19.8 | 0.0, 15.0 | 0.0, 19.8 | 0.0, 21.6 |
| EASI Upper Limbs | | | | | |
| n | 40 | 42 | 42 | 84 | 124 |
| Mean (SD) | 6.94 (3.271) | 7.27 (3.280) | 6.44 (2.282) | 6.85 (2.839) | 6.88 (2.972) |
| Median | 6.50 | 6.90 | 6.20 | 6.40 | 6.40 |
| Min, Max | 0.2, 14.4 | 2.4, 14.4 | 2.4, 12.0 | 2.4, 14.4 | 0.2, 14.4 |

Note: vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale. Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo (N=40) | Active: UPA 15 mg QD (N=42) | Active: UPA 30 mg QD (N=42) | Active: Total (N=84) | Total (N=124) |
|---|---|---|---|---|---|
| BSA in Percentage | | | | | |
| n | 40 | 42 | 42 | 84 | 124 |
| Mean (SD) | 53.81 (23.400) | 50.59 (23.123) | 45.92 (21.494) | 48.25 (22.312) | 50.05 (22.724) |
| Median | 46.50 | 48.50 | 44.00 | 45.00 | 45.00 |
| Min, Max | 16.0, 98.0 | 18.0, 98.0 | 17.0, 90.0 | 17.0, 98.0 | 16.0, 98.0 |
| Overall SCORAD Score | | | | | |
| n | 39 | 41 | 42 | 83 | 122 |
| Mean (SD) | 65.669 (14.1799) | 70.006 (10.7107) | 68.592 (12.1287) | 69.291 (11.4026) | 68.133 (12.4151) |
| Median | 61.900 | 67.400 | 67.250 | 67.300 | 66.550 |
| Min, Max | 46.38, 100.00 | 48.10, 91.40 | 44.80, 90.20 | 44.80, 91.40 | 44.80, 100.00 |
| Objective SCORAD | | | | | |
| n | 40 | 42 | 42 | 84 | 124 |
| Mean (SD) | 52.590 (12.6541) | 56.077 (9.5793) | 54.307 (10.8058) | 55.192 (10.1883) | 54.352 (11.0593) |
| Median | 50.700 | 53.600 | 51.850 | 52.460 | 52.250 |
| Min, Max | 33.50, 82.00 | 36.10, 73.40 | 35.80, 74.60 | 35.80, 74.60 | 33.50, 82.00 |
| SCORAD Itch | | | | | |
| n | 39 | 41 | 42 | 83 | 122 |
| Mean (SD) | 6.9 (1.64) | 7.5 (1.57) | 8.0 (1.28) | 7.8 (1.44) | 7.5 (1.55) |
| Median | 7.0 | 7.0 | 8.0 | 8.0 | 7.0 |
| Min, Max | 2, 10 | 4, 10 | 5, 10 | 4, 10 | 2, 10 |

Note: vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale. Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo (N=40) | Active: UPA 15 mg QD (N=42) | Active: UPA 30 mg QD (N=42) | Active: Total (N=84) | Total (N=124) |
|---|---|---|---|---|---|
| SCORAD Sleep | | | | | |
| n | 39 | 41 | 42 | 83 | 122 |
| Mean (SD) | 5.9 (2.63) | 6.0 (2.76) | 6.3 (2.61) | 6.1 (2.67) | 6.1 (2.65) |
| Median | 6.0 | 6.0 | 7.0 | 6.0 | 6.0 |
| Min, Max | 1, 10 | 0, 10 | 0, 10 | 0, 10 | 0, 10 |
| DLQI | | | | | |
| n | 14 | 21 | 22 | 43 | 57 |
| Mean (SD) | 15.3 (7.43) | 14.5 (7.24) | 16.6 (7.04) | 15.6 (7.13) | 15.5 (7.14) |
| Median | 13.0 | 15.0 | 16.0 | 15.0 | 15.0 |
| Min, Max | 4, 28 | 1, 27 | 2, 30 | 1, 30 | 1, 30 |
| CDLQI | | | | | |
| n | 25 | 20 | 20 | 40 | 65 |
| Mean (SD) | 13.0 (6.81) | 13.9 (5.93) | 14.4 (6.01) | 14.1 (5.90) | 13.7 (6.24) |
| Median | 11.0 | 14.5 | 14.0 | 14.5 | 13.0 |
| Min, Max | 2, 27 | 3, 22 | 5, 26 | 3, 26 | 2, 27 |
| HADS Total Score | | | | | |
| n | 39 | 41 | 42 | 83 | 122 |
| Mean (SD) | 11.3 (7.04) | 12.5 (7.41) | 12.2 (8.78) | 12.4 (8.08) | 12.0 (7.76) |
| Median | 10.0 | 11.0 | 10.5 | 11.0 | 10.5 |
| Min, Max | 0, 24 | 1, 31 | 0, 35 | 0, 35 | 0, 35 |

Note: vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale. Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo (N=40) | Active UPA 15 mg QD (N=42) | Active UPA 30 mg QD (N=42) | Active Total (N=84) | Total (N=124) |
|---|---|---|---|---|---|
| HADS-A Total Score | | | | | |
| n | 39 | 41 | 42 | 83 | 122 |
| Mean (SD) | 6.9 (4.69) | 7.9 (4.08) | 7.8 (4.74) | 7.8 (4.40) | 7.5 (4.49) |
| Median | 6.0 | 8.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 |
| Min, Max | 0, 16 | 0, 17 | 0, 19 | 0, 19 | 0, 19 |
| HADS-D Total Score | | | | | |
| n | 39 | 41 | 42 | 83 | 122 |
| Mean (SD) | 4.3 (3.47) | 4.7 (4.03) | 4.4 (4.55) | 4.5 (4.28) | 4.5 (4.02) |
| Median | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| Min, Max | 0, 15 | 0, 14 | 0, 17 | 0, 17 | 0, 17 |
| WPAI: AD: Absenteeism (%) | | | | | |
| n | 4 | 5 | 1 | 6 | 10 |
| Mean (SD) | 0.000 (0.0000) | 22.857 (43.5656) | 0.000 (NA) | 19.048 (40.0680) | 11.429 (31.4430) |
| Median | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| Min, Max | 0.00, 0.00 | 0.00, 100.00 | 0.00, 0.00 | 0.00, 100.00 | 0.00, 100.00 |
| WPAI: AD: Presenteeism (%) | | | | | |
| n | 4 | 4 | 1 | 5 | 9 |
| Mean (SD) | 5.0 (10.00) | 60.0 (40.82) | 0.0 (NA) | 48.0 (44.38) | 28.9 (39.19) |
| Median | 0.0 | 75.0 | 0.0 | 70.0 | 0.0 |
| Min, Max | 0, 20 | 0, 90 | 0, 0 | 0, 90 | 0, 90 |

Note: vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale. Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo (N=40) | Active: UPA 15 mg QD (N=42) | Active: UPA 30 mg QD (N=42) | Active: Total (N=84) | Total (N=124) |
|---|---|---|---|---|---|
| WPAI: AD: Work Productivity Loss (%) | | | | | |
| n | 4 | 4 | 1 | 5 | 9 |
| Mean (SD) | 5.000 (10.0000) | 61.071 (41.2290) | 0.000 (NA) | 48.857 (44.9535) | 29.365 (39.7769) |
| Median | 0.000 | 77.143 | 0.000 | 74.286 | 0.000 |
| Min, Max | 0.00, 20.00 | 0.00, 90.00 | 0.00, 0.00 | 0.00, 90.00 | 0.00, 90.00 |
| WPAI: AD: Activity Impairment (%) | | | | | |
| n | 39 | 41 | 42 | 83 | 122 |
| Mean (SD) | 49.5 (30.60) | 53.4 (27.17) | 60.2 (27.36) | 56.9 (27.32) | 54.5 (28.49) |
| Median | 60.0 | 50.0 | 65.0 | 60.0 | 60.0 |
| Min, Max | 0, 100 | 0, 100 | 0, 100 | 0, 100 | 0, 100 |
| EQ-5D-5L Index | | | | | |
| n | 39 | 41 | 42 | 83 | 122 |
| Mean (SD) | 0.777 (0.2264) | 0.651 (0.2432) | 0.642 (0.2749) | 0.646 (0.2582) | 0.688 (0.2550) |
| Median | 0.866 | 0.680 | 0.728 | 0.724 | 0.768 |
| Min, Max | 0.22, 1.00 | 0.03, 0.94 | -0.14, 1.00 | -0.14, 1.00 | -0.14, 1.00 |
| EQ-5D-5L VAS Score | | | | | |
| n | 39 | 41 | 42 | 83 | 122 |
| Mean (SD) | 66.7 (24.35) | 62.1 (26.77) | 64.9 (25.17) | 63.5 (25.85) | 64.5 (25.32) |
| Median | 74.0 | 69.0 | 69.5 | 69.0 | 70.0 |
| Min, Max | 7, 100 | 4, 100 | 8, 100 | 4, 100 | 4, 100 |

Note: vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale. Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo (N=40) | Active: UPA 15 mg QD (N=42) | Active: UPA 30 mg QD (N=42) | Active: Total (N=84) | Total (N=124) |
|---|---|---|---|---|---|
| Worst Pruritus NRS (Daily) | | | | | |
| n | 40 | 41 | 42 | 83 | 123 |
| Mean (SD) | 7.4 (2.13) | 7.2 (2.14) | 7.8 (1.77) | 7.5 (1.97) | 7.5 (2.02) |
| Median | 7.0 | 8.0 | 8.0 | 8.0 | 8.0 |
| Min, Max | 3, 10 | 3, 10 | 4, 10 | 3, 10 | 3, 10 |
| Worst Pruritus NRS (Weekly Average) | | | | | |
| n | 40 | 41 | 42 | 83 | 123 |
| Mean (SD) | 7.299 (1.8868) | 7.118 (1.8516) | 7.495 (1.5959) | 7.309 (1.7268) | 7.306 (1.7726) |
| Median | 7.171 | 7.500 | 7.786 | 7.714 | 7.500 |
| Min, Max | 3.40, 10.00 | 1.86, 10.00 | 4.43, 10.00 | 1.86, 10.00 | 1.86, 10.00 |
| PGIS | | | | | |
| n | 40 | 41 | 42 | 83 | 123 |
| Mean (SD) | 3.7 (1.51) | 4.3 (1.03) | 4.3 (1.12) | 4.3 (1.07) | 4.1 (1.25) |
| Median | 4.0 | 4.0 | 4.5 | 4.0 | 4.0 |
| Min, Max | 0, 6 | 1, 6 | 1, 6 | 1, 6 | 0, 6 |

Note: vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale. Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo (N=40) | Active: UPA 15 mg QD (N=42) | Active: UPA 30 mg QD (N=42) | Active: Total (N=84) | Total (N=124) |
|---|---|---|---|---|---|
| PGIS - n (%) | | | | | |
| Absent | 2 (5.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| Minimal | 0 | 1 (2.4) | 1 (2.4) | 2 (2.4) | 2 (1.6) |
| Mild | 6 (15.0) | 0 | 2 (4.8) | 2 (2.4) | 8 (6.5) |
| Moderate | 11 (27.5) | 8 (19.5) | 5 (11.9) | 13 (15.7) | 24 (19.5) |
| Moderately Severe | 7 (17.5) | 13 (31.7) | 13 (31.0) | 26 (31.3) | 33 (26.8) |
| Severe | 10 (25.0) | 16 (39.0) | 17 (40.5) | 33 (39.8) | 43 (35.0) |
| Very Severe | 4 (10.0) | 3 (7.3) | 4 (9.5) | 7 (8.4) | 11 (8.9) |
| Missing | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| PGIT - n (%) | | | | | |
| Extremely Dissatisfied | 3 (7.5) | 8 (19.5) | 2 (4.8) | 10 (12.0) | 13 (10.6) |
| Very Dissatisfied | 4 (10.0) | 2 (4.9) | 11 (26.2) | 13 (15.7) | 17 (13.8) |
| Somewhat Dissatisfied | 7 (17.5) | 5 (12.2) | 4 (9.5) | 9 (10.8) | 16 (13.0) |
| Neither Dissatisfied nor Satisfied | 15 (37.5) | 13 (31.7) | 10 (23.8) | 23 (27.7) | 38 (30.9) |
| Somewhat Satisfied | 5 (12.5) | 7 (17.1) | 9 (21.4) | 16 (19.3) | 21 (17.1) |
| Very Satisfied | 5 (12.5) | 5 (12.2) | 5 (11.9) | 10 (12.0) | 15 (12.2) |
| Extremely Satisfied | 1 (2.5) | 1 (2.4) | 1 (2.4) | 2 (2.4) | 3 (2.4) |
| Missing | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 |

Note: vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale. Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo (N=40) | Active: UPA 15 mg QD (N=42) | Active: UPA 30 mg QD (N=42) | Active: Total (N=84) | Total (N=124) |
|---|---|---|---|---|---|
| ADerm-SS Skin Pain | | | | | |
| n | 40 | 41 | 42 | 83 | 123 |
| Mean (SD) | 5.699 (3.1371) | 6.417 (2.5644) | 6.809 (2.1326) | 6.615 (2.3496) | 6.317 (2.6537) |
| Median | 5.786 | 6.500 | 6.857 | 6.714 | 6.500 |
| Min, Max | 0.00, 10.00 | 0.00, 9.86 | 0.00, 10.00 | 0.00, 10.00 | 0.00, 10.00 |
| ADerm-SS TSS-7 | | | | | |
| n | 39 | 40 | 39 | 79 | 118 |
| Mean (SD) | 44.7 (16.60) | 44.2 (16.38) | 46.7 (14.82) | 45.4 (15.58) | 45.2 (15.86) |
| Median | 45.0 | 45.0 | 47.0 | 46.0 | 45.0 |
| Min, Max | 16, 70 | 3, 69 | 11, 70 | 3, 70 | 3, 70 |
| ADerm-SS TSS-11 | | | | | |
| n | 39 | 40 | 39 | 79 | 118 |
| Mean (SD) | 67.4 (26.75) | 64.7 (27.30) | 69.5 (23.61) | 67.1 (25.49) | 67.2 (25.80) |
| Median | 69.0 | 65.5 | 72.0 | 67.0 | 68.5 |
| Min, Max | 20, 110 | 4, 108 | 14, 110 | 4, 110 | 4, 110 |
| ADerm-IS Sleep Domain Score | | | | | |
| n | 40 | 41 | 42 | 83 | 123 |
| Mean (SD) | 18.742 (8.3204) | 16.816 (8.9522) | 17.450 (8.4118) | 17.137 (8.6357) | 17.659 (8.5337) |
| Median | 18.500 | 17.857 | 18.167 | 18.000 | 18.000 |
| Min, Max | 3.00, 30.00 | 0.00, 30.00 | 0.00, 30.00 | 0.00, 30.00 | 0.00, 30.00 |

Note: vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale. Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo (N=40) | Active: UPA 15 mg QD (N=42) | Active: UPA 30 mg QD (N=42) | Active: Total (N=84) | Total (N=124) |
|---|---|---|---|---|---|
| ADerm-IS Daily Activities Domain Score | | | | | |
| n | 39 | 40 | 39 | 79 | 118 |
| Mean (SD) | 22.0 (11.93) | 20.0 (12.79) | 22.8 (12.08) | 21.4 (12.45) | 21.6 (12.23) |
| Median | 22.0 | 19.5 | 25.0 | 21.0 | 22.0 |
| Min, Max | 0, 40 | 0, 40 | 0, 40 | 0, 40 | 0, 40 |
| ADerm-IS Emotional State Domain Score | | | | | |
| n | 39 | 40 | 39 | 79 | 118 |
| Mean (SD) | 19.2 (9.88) | 19.2 (9.34) | 19.9 (8.45) | 19.6 (8.86) | 19.4 (9.17) |
| Median | 24.0 | 21.5 | 21.0 | 21.0 | 22.0 |
| Min, Max | 0, 30 | 0, 30 | 0, 30 | 0, 30 | 0, 30 |
| POEM | | | | | |
| n | 38 | 41 | 42 | 83 | 121 |
| Mean (SD) | 19.4 (5.65) | 20.7 (5.07) | 21.5 (3.95) | 21.1 (4.52) | 20.6 (4.95) |
| Median | 20.0 | 21.0 | 21.5 | 21.0 | 21.0 |
| Min, Max | 7, 28 | 9, 28 | 10, 28 | 9, 28 | 7, 28 |
| Disease Duration since Diagnosis (years) | | | | | |
| n | 40 | 42 | 42 | 84 | 124 |
| Mean (SD) | 12.615 (4.7329) | 12.169 (4.6568) | 13.223 (3.8949) | 12.696 (4.2997) | 12.670 (4.4248) |
| Median | 14.594 | 13.258 | 14.708 | 14.144 | 14.294 |
| Min, Max | 2.39, 17.87 | 0.61, 18.34 | 2.95, 18.10 | 0.61, 18.34 | 0.61, 18.34 |

Note: vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale. Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo (N=40) | Active: UPA 15 mg QD (N=42) | Active: UPA 30 mg QD (N=42) | Active: Total (N=84) | Total (N=124) |
|---|---|---|---|---|---|
| Disease Duration since Symptoms Started (years) | | | | | |
| n | 40 | 42 | 42 | 84 | 124 |
| Mean (SD) | 14.191 (3.2707) | 12.642 (4.2527) | 14.112 (3.4314) | 13.377 (3.9110) | 13.640 (3.7229) |
| Median | 15.107 | 13.258 | 14.935 | 14.736 | 14.843 |
| Min, Max | 3.64, 17.87 | 3.35, 18.34 | 4.95, 18.10 | 3.35, 18.34 | 3.35, 18.34 |
| Duration between Symptoms and Diagnosis (years) | | | | | |
| n | 40 | 42 | 42 | 84 | 124 |
| Mean (SD) | 1.576 (3.4526) | 0.474 (1.9129) | 0.888 (2.5579) | 0.681 (2.2546) | 0.970 (2.7178) |
| Median | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| Min, Max | 0.00, 12.00 | 0.00, 12.01 | 0.00, 12.00 | 0.00, 12.01 | 0.00, 12.01 |

Note: vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale. Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-045 試験 CSR W52 Table 14.1 4.2

表 2.7.3.6-18.　人口統計学的特性の要約（青少年，ITT_M 集団）：M16-047 試験（投与 52 週時データカットオフ）

| | Placebo + TCS (N=40) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=39) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=37) | Active: Total (N=76) | Total (N=116) |
|---|---|---|---|---|---|
| Sex - n (%) | | | | | |
| Female | 24 (60.0) | 17 (43.6) | 12 (32.4) | 29 (38.2) | 53 (45.7) |
| Male | 16 (40.0) | 22 (56.4) | 25 (67.6) | 47 (61.8) | 63 (54.3) |
| Ethnicity - n (%) | | | | | |
| Hispanic or Latino | 6 (15.0) | 6 (15.4) | 2 (5.4) | 8 (10.5) | 14 (12.1) |
| Not Hispanic or Latino | 34 (85.0) | 33 (84.6) | 35 (94.6) | 68 (89.5) | 102 (87.9) |
| Race - n (%) | | | | | |
| White | 29 (72.5) | 27 (69.2) | 30 (81.1) | 57 (75.0) | 86 (74.1) |
| Black or African American | 3 (7.5) | 4 (10.3) | 4 (10.8) | 8 (10.5) | 11 (9.5) |
| Asian | 8 (20.0) | 7 (17.9) | 3 (8.1) | 10 (13.2) | 18 (15.5) |
| American Indian/Alaska Native | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Native Hawaiian or Other Pacific Islander | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Multiple | 0 | 1 (2.6) | 0 | 1 (1.3) | 1 (0.9) |
| Age Group 1 (years) - n (%) | | | | | |
| < 18 | 40 (100) | 39 (100) | 37 (100) | 76 (100) | 116 (100) |
| >= 18 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=40) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=39) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=37) | Active: Total (N=76) | Total (N=116) |
|---|---|---|---|---|---|
| Age Group 2 (years) - n (%) | | | | | |
| < 18 | 40 (100) | 39 (100) | 37 (100) | 76 (100) | 116 (100) |
| 18 - < 40 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 40 - < 65 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| >=65 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Age (years) | | | | | |
| n | 40 | 39 | 37 | 76 | 116 |
| Mean (SD) | 15.1 (1.85) | 15.7 (1.34) | 15.6 (1.98) | 15.6 (1.67) | 15.5 (1.75) |
| Median | 15.0 | 16.0 | 16.0 | 16.0 | 16.0 |
| Min, Max | 12, 18 | 13, 18 | 12, 18 | 12, 18 | 12, 18 |
| Weight (kg) | | | | | |
| n | 40 | 39 | 37 | 76 | 116 |
| Mean (SD) | 62.48 (18.421) | 63.39 (18.830) | 66.04 (17.415) | 64.68 (18.083) | 63.92 (18.151) |
| Median | 59.20 | 59.00 | 66.00 | 59.60 | 59.60 |
| Min, Max | 40.1, 105.4 | 40.1, 125.5 | 40.1, 106.5 | 40.1, 125.5 | 40.1, 125.5 |
| Height (cm) | | | | | |
| n | 40 | 39 | 37 | 76 | 116 |
| Mean (SD) | 162.56 (9.224) | 165.20 (9.296) | 167.78 (12.685) | 166.46 (11.078) | 165.11 (10.600) |
| Median | 162.80 | 163.70 | 166.00 | 164.50 | 163.85 |
| Min, Max | 135.0, 180.0 | 147.1, 185.0 | 146.0, 193.0 | 146.0, 193.0 | 135.0, 193.0 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=40) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=39) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=37) | Active: Total (N=76) | Total (N=116) |
|---|---|---|---|---|---|
| Body Mass Index (kg/m^2) | | | | | |
| n | 40 | 39 | 37 | 76 | 116 |
| Mean (SD) | 23.35 (5.625) | 23.01 (5.604) | 23.29 (4.913) | 23.14 (5.246) | 23.22 (5.356) |
| Median | 22.05 | 21.60 | 22.10 | 22.00 | 22.05 |
| Min, Max | 16.3, 40.0 | 16.7, 41.5 | 15.8, 34.8 | 15.8, 41.5 | 15.8, 41.5 |
| Body Mass Index (kg/m^2) - n (%) | | | | | |
| < 25 | 27 (67.5) | 29 (74.4) | 25 (67.6) | 54 (71.1) | 81 (69.8) |
| 25 - < 30 | 8 (20.0) | 6 (15.4) | 7 (18.9) | 13 (17.1) | 21 (18.1) |
| >= 30 | 5 (12.5) | 4 (10.3) | 5 (13.5) | 9 (11.8) | 14 (12.1) |
| Geographic Region - n (%) | | | | | |
| US/PR/Canada | 18 (45.0) | 18 (46.2) | 17 (45.9) | 35 (46.1) | 53 (45.7) |
| Japan | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| China | 2 (5.0) | 2 (5.1) | 1 (2.7) | 3 (3.9) | 5 (4.3) |
| Other | 20 (50.0) | 19 (48.7) | 19 (51.4) | 38 (50.0) | 58 (50.0) |
| Tobacco$ - n (%) | | | | | |
| Current | 1 (2.5) | 1 (2.6) | 0 | 1 (1.3) | 2 (1.7) |
| Former | 2 (5.0) | 0 | 1 (2.7) | 1 (1.3) | 3 (2.6) |
| Never | 37 (92.5) | 38 (97.4) | 36 (97.3) | 74 (97.4) | 111 (95.7) |
| Unknown | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-missing/non-unknown values. A subject may be a current user of one type of tobacco, a former user of another type of tobacco and never used another type of tobacco. A subject will be counted in the category closest to user.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=40) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=39) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=37) | Active: Total (N=76) | Total (N=116) |
|---|---|---|---|---|---|
| Alcohol$ - n (%) | | | | | |
| Current | 4 (10.0) | 3 (7.9) | 3 (8.3) | 6 (8.1) | 10 (8.8) |
| Former | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Never | 36 (90.0) | 35 (92.1) | 33 (91.7) | 68 (91.9) | 104 (91.2) |
| Unknown | 0 | 1 | 1 | 2 | 2 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-missing/non-unknown values. A subject may be a current user of one type of tobacco, a former user of another type of tobacco and never used another type of tobacco. A subject will be counted in the category closest to user.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-047 試験 CSR W52 Table 14.1 3.2

表 2.7.3.6-19. ベースラインのその他の基準値の特性の要約（青少年，ITT_M 集団）：M16-047 試験（投与 52 週時データカットオフ）

| | Placebo + TCS (N=40) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=39) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=37) | Active: Total (N=76) | Total (N=116) |
|---|---|---|---|---|---|
| Baseline vIGA-AD - n (%) | | | | | |
| 3 (Moderate) | 18 (45.0) | 19 (48.7) | 17 (45.9) | 36 (47.4) | 54 (46.6) |
| 4 (Severe) | 22 (55.0) | 20 (51.3) | 20 (54.1) | 40 (52.6) | 62 (53.4) |
| Baseline EASI - n (%) | | | | | |
| < Median (25.8)# | 16 (40.0) | 15 (38.5) | 19 (51.4) | 34 (44.7) | 50 (43.1) |
| >= Median (25.8)# | 24 (60.0) | 24 (61.5) | 18 (48.6) | 42 (55.3) | 66 (56.9) |
| hsCRP - n (%) | | | | | |
| < Median (1.41)# | 30 (75.0) | 27 (69.2) | 27 (73.0) | 54 (71.1) | 84 (72.4) |
| >= Median (1.41)# | 10 (25.0) | 12 (30.8) | 10 (27.0) | 22 (28.9) | 32 (27.6) |
| Previous Systemic Therapy - n (%) | | | | | |
| With | 19 (47.5) | 22 (56.4) | 16 (43.2) | 38 (50.0) | 57 (49.1) |
| Without | 21 (52.5) | 17 (43.6) | 21 (56.8) | 38 (50.0) | 59 (50.9) |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.
# The median value is based on all randomized subjects in the main study who have non-missing baseline value.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=40) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=39) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=37) | Active: Total (N=76) | Total (N=116) |
|---|---|---|---|---|---|
| EASI | | | | | |
| n | 40 | 39 | 37 | 76 | 116 |
| Mean (SD) | 31.52 (13.743) | 30.02 (11.275) | 30.01 (10.305) | 30.02 (10.741) | 30.54 (11.824) |
| Median | 27.85 | 29.80 | 25.60 | 27.65 | 27.80 |
| Min, Max | 16.0, 59.6 | 16.1, 59.5 | 16.1, 53.6 | 16.1, 59.5 | 16.0, 59.6 |
| EASI Head/Neck | | | | | |
| n | 40 | 39 | 37 | 76 | 116 |
| Mean (SD) | 2.71 (1.692) | 2.61 (1.798) | 2.45 (1.672) | 2.53 (1.728) | 2.59 (1.711) |
| Median | 2.60 | 2.40 | 2.10 | 2.15 | 2.20 |
| Min, Max | 0.0, 6.6 | 0.0, 7.2 | 0.0, 6.6 | 0.0, 7.2 | 0.0, 7.2 |
| EASI Lower Limbs | | | | | |
| n | 40 | 39 | 37 | 76 | 116 |
| Mean (SD) | 13.21 (6.926) | 13.08 (5.442) | 13.21 (5.665) | 13.14 (5.515) | 13.17 (6.009) |
| Median | 11.20 | 12.00 | 13.20 | 12.40 | 12.00 |
| Min, Max | 1.2, 28.8 | 4.8, 28.8 | 1.6, 26.4 | 1.6, 28.8 | 1.2, 28.8 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=40) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=39) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=37) | Active: Total (N=76) | Total (N=116) |
|---|---|---|---|---|---|
| EASI Trunk | | | | | |
| n | 40 | 39 | 37 | 76 | 116 |
| Mean (SD) | 8.15 (5.326) | 7.61 (4.013) | 7.50 (3.886) | 7.56 (3.926) | 7.76 (4.444) |
| Median | 7.20 | 7.50 | 7.20 | 7.20 | 7.20 |
| Min, Max | 0.0, 19.8 | 0.0, 16.2 | 0.6, 14.4 | 0.0, 16.2 | 0.0, 19.8 |
| EASI Upper Limbs | | | | | |
| n | 40 | 39 | 37 | 76 | 116 |
| Mean (SD) | 7.45 (3.205) | 6.72 (3.283) | 6.85 (2.955) | 6.79 (3.107) | 7.01 (3.143) |
| Median | 6.60 | 6.00 | 6.60 | 6.30 | 6.60 |
| Min, Max | 3.2, 14.4 | 0.4, 14.4 | 3.2, 13.2 | 0.4, 14.4 | 0.4, 14.4 |
| BSA in Percentage | | | | | |
| n | 40 | 39 | 37 | 76 | 116 |
| Mean (SD) | 47.81 (25.298) | 43.01 (22.780) | 44.28 (24.070) | 43.63 (23.268) | 45.07 (23.961) |
| Median | 39.00 | 42.00 | 34.00 | 38.55 | 38.55 |
| Min, Max | 12.0, 98.0 | 12.0, 88.0 | 13.0, 89.0 | 12.0, 89.0 | 12.0, 98.0 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=40) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=39) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=37) | Active: Total (N=76) | Total (N=116) |
|---|---|---|---|---|---|
| Overall SCORAD Score | | | | | |
| n | 39 | 39 | 36 | 75 | 114 |
| Mean (SD) | 69.949 (11.4155) | 66.270 (12.2746) | 66.944 (12.7743) | 66.594 (12.4364) | 67.741 (12.1517) |
| Median | 70.700 | 66.200 | 67.200 | 66.600 | 67.900 |
| Min, Max | 46.80, 96.20 | 44.52, 97.20 | 42.40, 91.00 | 42.40, 97.20 | 42.40, 97.20 |
| Objective SCORAD | | | | | |
| n | 40 | 39 | 37 | 76 | 116 |
| Mean (SD) | 55.418 (10.1588) | 53.604 (10.5389) | 55.340 (10.5576) | 54.449 (10.5138) | 54.783 (10.3588) |
| Median | 56.400 | 52.000 | 55.700 | 53.000 | 54.700 |
| Min, Max | 35.90, 79.20 | 36.50, 79.20 | 37.60, 78.00 | 36.50, 79.20 | 35.90, 79.20 |
| SCORAD Itch | | | | | |
| n | 39 | 39 | 36 | 75 | 114 |
| Mean (SD) | 7.5 (1.62) | 7.2 (1.83) | 6.8 (2.29) | 7.0 (2.06) | 7.2 (1.93) |
| Median | 8.0 | 8.0 | 7.0 | 7.0 | 7.5 |
| Min, Max | 4, 10 | 2, 10 | 1, 10 | 1, 10 | 1, 10 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=40) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=39) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=37) | Active: Total (N=76) | Total (N=116) |
|---|---|---|---|---|---|
| SCORAD Sleep | | | | | |
| n | 39 | 39 | 36 | 75 | 114 |
| Mean (SD) | 6.6 (2.89) | 5.4 (2.91) | 5.0 (2.97) | 5.2 (2.93) | 5.7 (2.98) |
| Median | 7.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 |
| Min, Max | 0, 10 | 0, 9 | 0, 10 | 0, 10 | 0, 10 |
| DLQI | | | | | |
| n | 14 | 17 | 15 | 32 | 46 |
| Mean (SD) | 11.1 (4.53) | 13.9 (6.74) | 14.1 (5.46) | 14.0 (6.07) | 13.1 (5.76) |
| Median | 11.0 | 12.0 | 14.0 | 13.5 | 12.5 |
| Min, Max | 3, 18 | 2, 24 | 6, 25 | 2, 25 | 2, 25 |
| CDLQI | | | | | |
| n | 25 | 22 | 21 | 43 | 68 |
| Mean (SD) | 14.3 (6.06) | 13.4 (4.80) | 11.6 (6.93) | 12.5 (5.93) | 13.2 (5.99) |
| Median | 14.0 | 13.0 | 11.0 | 12.0 | 13.5 |
| Min, Max | 4, 27 | 3, 27 | 2, 27 | 2, 27 | 2, 27 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=40) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=39) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=37) | Active: Total (N=76) | Total (N=116) |
|---|---|---|---|---|---|
| HADS Total Score | | | | | |
| n | 39 | 39 | 36 | 75 | 114 |
| Mean (SD) | 12.4 (6.65) | 11.2 (5.45) | 12.0 (7.30) | 11.6 (6.38) | 11.9 (6.45) |
| Median | 11.0 | 10.0 | 11.0 | 10.0 | 11.0 |
| Min, Max | 2, 26 | 0, 21 | 0, 25 | 0, 25 | 0, 26 |
| HADS-A Total Score | | | | | |
| n | 39 | 39 | 36 | 75 | 114 |
| Mean (SD) | 7.6 (4.13) | 6.9 (3.25) | 7.4 (4.37) | 7.1 (3.81) | 7.3 (3.91) |
| Median | 6.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 |
| Min, Max | 1, 16 | 0, 14 | 0, 17 | 0, 17 | 0, 17 |
| HADS-D Total Score | | | | | |
| n | 39 | 39 | 36 | 75 | 114 |
| Mean (SD) | 4.8 (3.26) | 4.2 (2.80) | 4.6 (3.71) | 4.4 (3.25) | 4.5 (3.25) |
| Median | 4.0 | 4.0 | 3.0 | 4.0 | 4.0 |
| Min, Max | 0, 12 | 0, 11 | 0, 13 | 0, 13 | 0, 13 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=40) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=39) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=37) | Active: Total (N=76) | Total (N=116) |
|---|---|---|---|---|---|
| WPAI: AD: Absenteeism (%) | | | | | |
| n | 5 | 4 | 3 | 7 | 12 |
| Mean (SD) | 0.000 (0.0000) | 28.049 (48.3107) | 0.000 (0.0000) | 16.028 (37.3061) | 9.350 (28.7619) |
| Median | 0.000 | 6.098 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| Min, Max | 0.00, 0.00 | 0.00, 100.00 | 0.00, 0.00 | 0.00, 100.00 | 0.00, 100.00 |
| WPAI: AD: Presenteeism (%) | | | | | |
| n | 5 | 4 | 3 | 7 | 12 |
| Mean (SD) | 32.0 (13.04) | 30.0 (21.60) | 36.7 (25.17) | 32.9 (21.38) | 32.5 (17.65) |
| Median | 40.0 | 35.0 | 40.0 | 40.0 | 40.0 |
| Min, Max | 10, 40 | 0, 50 | 10, 60 | 0, 60 | 0, 60 |
| WPAI: AD: Work Productivity Loss (%) | | | | | |
| n | 5 | 3 | 3 | 6 | 11 |
| Mean (SD) | 32.000 (13.0384) | 29.512 (26.1931) | 36.667 (25.1661) | 33.089 (23.3050) | 32.594 (18.4360) |
| Median | 40.000 | 38.537 | 40.000 | 39.268 | 40.000 |
| Min, Max | 10.00, 40.00 | 0.00, 50.00 | 10.00, 60.00 | 0.00, 60.00 | 0.00, 60.00 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=40) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=39) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=37) | Active: Total (N=76) | Total (N=116) |
|---|---|---|---|---|---|
| WPAI: AD: Activity Impairment (%) | | | | | |
| n | 39 | 39 | 36 | 75 | 114 |
| Mean (SD) | 50.5 (29.20) | 50.0 (25.65) | 46.1 (26.86) | 48.1 (26.13) | 48.9 (27.11) |
| Median | 60.0 | 50.0 | 50.0 | 50.0 | 50.0 |
| Min, Max | 0, 90 | 0, 100 | 0, 90 | 0, 100 | 0, 100 |
| EQ-5D-5L Index | | | | | |
| n | 39 | 39 | 36 | 75 | 114 |
| Mean (SD) | 0.7211 (0.23660) | 0.7268 (0.23580) | 0.7915 (0.16461) | 0.7579 (0.20598) | 0.7453 (0.21660) |
| Median | 0.7960 | 0.8080 | 0.8245 | 0.8090 | 0.8090 |
| Min, Max | 0.006, 1.000 | 0.076, 1.000 | 0.434, 1.000 | 0.076, 1.000 | 0.006, 1.000 |
| EQ-5D-5L VAS Score | | | | | |
| n | 39 | 39 | 36 | 75 | 114 |
| Mean (SD) | 60.6 (24.96) | 60.5 (25.70) | 67.6 (23.24) | 63.9 (24.64) | 62.8 (24.69) |
| Median | 60.0 | 60.0 | 74.5 | 70.0 | 66.0 |
| Min, Max | 20, 100 | 12, 98 | 17, 99 | 12, 99 | 12, 100 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=40) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=39) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=37) | Active: Total (N=76) | Total (N=116) |
|---|---|---|---|---|---|
| Worst Pruritus NRS (Weekly Average) | | | | | |
| n | 40 | 39 | 36 | 75 | 115 |
| Mean (SD) | 7.097 (1.7650) | 6.711 (2.0241) | 6.605 (2.1624) | 6.660 (2.0781) | 6.812 (1.9781) |
| Median | 7.143 | 6.833 | 6.690 | 6.714 | 6.857 |
| Min, Max | 2.00, 10.00 | 1.00, 9.60 | 0.57, 10.00 | 0.57, 10.00 | 0.57, 10.00 |
| PGIS | | | | | |
| n | 39 | 39 | 36 | 75 | 114 |
| Mean (SD) | 4.2 (1.41) | 4.0 (1.31) | 3.7 (1.31) | 3.8 (1.31) | 3.9 (1.34) |
| Median | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 |
| Min, Max | 1, 6 | 0, 6 | 1, 6 | 0, 6 | 0, 6 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=40) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=39) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=37) | Active: Total (N=76) | Total (N=116) |
|---|---|---|---|---|---|
| PGIS - n (%) | | | | | |
| Absent | 0 | 1 (2.6) | 0 | 1 (1.3) | 1 (0.9) |
| Minimal | 3 (7.7) | 1 (2.6) | 3 (8.3) | 4 (5.3) | 7 (6.1) |
| Mild | 1 (2.6) | 1 (2.6) | 3 (8.3) | 4 (5.3) | 5 (4.4) |
| Moderate | 6 (15.4) | 9 (23.1) | 9 (25.0) | 18 (24.0) | 24 (21.1) |
| Moderately Severe | 14 (35.9) | 15 (38.5) | 9 (25.0) | 24 (32.0) | 38 (33.3) |
| Severe | 7 (17.9) | 7 (17.9) | 11 (30.6) | 18 (24.0) | 25 (21.9) |
| Very Severe | 8 (20.5) | 5 (12.8) | 1 (2.8) | 6 (8.0) | 14 (12.3) |
| Missing | 1 | 0 | 1 | 1 | 2 |
| PGIT - n (%) | | | | | |
| Extremely Dissatisfied | 4 (10.3) | 2 (5.1) | 5 (13.9) | 7 (9.3) | 11 (9.6) |
| Very Dissatisfied | 5 (12.8) | 5 (12.8) | 4 (11.1) | 9 (12.0) | 14 (12.3) |
| Somewhat Dissatisfied | 3 (7.7) | 8 (20.5) | 4 (11.1) | 12 (16.0) | 15 (13.2) |
| Neither Dissatisfied nor Satisfied | 20 (51.3) | 11 (28.2) | 8 (22.2) | 19 (25.3) | 39 (34.2) |
| Somewhat Satisfied | 2 (5.1) | 5 (12.8) | 6 (16.7) | 11 (14.7) | 13 (11.4) |
| Very Satisfied | 3 (7.7) | 8 (20.5) | 8 (22.2) | 16 (21.3) | 19 (16.7) |
| Extremely Satisfied | 2 (5.1) | 0 | 1 (2.8) | 1 (1.3) | 3 (2.6) |
| Missing | 1 | 0 | 1 | 1 | 2 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=40) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=39) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=37) | Active: Total (N=76) | Total (N=116) |
|---|---|---|---|---|---|
| ADerm-SS Skin Pain | | | | | |
| n | 40 | 39 | 36 | 75 | 115 |
| Mean (SD) | 6.169 (2.4182) | 6.244 (2.4206) | 6.530 (2.4353) | 6.381 (2.4155) | 6.308 (2.4080) |
| Median | 6.571 | 6.714 | 7.125 | 6.833 | 6.714 |
| Min, Max | 0.83, 10.00 | 0.00, 9.86 | 0.57, 10.00 | 0.00, 10.00 | 0.00, 10.00 |
| ADerm-SS TSS-7 | | | | | |
| n | 38 | 38 | 36 | 74 | 112 |
| Mean (SD) | 44.5 (13.99) | 44.6 (15.23) | 45.1 (14.71) | 44.9 (14.88) | 44.8 (14.52) |
| Median | 45.0 | 47.0 | 48.5 | 48.0 | 47.0 |
| Min, Max | 12, 70 | 1, 70 | 6, 70 | 1, 70 | 1, 70 |
| ADerm-SS TSS-11 | | | | | |
| n | 38 | 38 | 36 | 74 | 112 |
| Mean (SD) | 66.2 (23.24) | 66.2 (23.25) | 66.1 (24.41) | 66.1 (23.66) | 66.1 (23.41) |
| Median | 63.0 | 68.5 | 69.0 | 68.5 | 68.0 |
| Min, Max | 15, 110 | 3, 105 | 6, 110 | 3, 110 | 3, 110 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=40) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=39) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=37) | Active: Total (N=76) | Total (N=116) |
|---|---|---|---|---|---|
| ADerm-IS Sleep Domain Score | | | | | |
| n | 40 | 39 | 36 | 75 | 115 |
| Mean (SD) | 17.283 (7.4988) | 16.677 (7.9833) | 16.018 (9.3559) | 16.361 (8.6162) | 16.682 (8.2233) |
| Median | 17.929 | 18.333 | 18.381 | 18.333 | 18.000 |
| Min, Max | 0.00, 28.86 | 0.00, 29.60 | 0.00, 30.00 | 0.00, 30.00 | 0.00, 30.00 |
| ADerm-IS Daily Activities Domain Score | | | | | |
| n | 38 | 38 | 36 | 74 | 112 |
| Mean (SD) | 21.3 (10.74) | 21.8 (10.67) | 18.4 (11.24) | 20.2 (11.01) | 20.5 (10.89) |
| Median | 22.0 | 20.5 | 19.5 | 20.0 | 21.0 |
| Min, Max | 1, 40 | 5, 40 | 0, 40 | 0, 40 | 0, 40 |
| ADerm-IS Emotional State Domain Score | | | | | |
| n | 38 | 38 | 36 | 74 | 112 |
| Mean (SD) | 18.4 (8.75) | 18.9 (7.57) | 16.6 (9.82) | 17.8 (8.76) | 18.0 (8.72) |
| Median | 20.5 | 20.5 | 19.0 | 19.0 | 19.5 |
| Min, Max | 1, 30 | 0, 30 | 0, 30 | 0, 30 | 0, 30 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=40) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=39) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=37) | Active: Total (N=76) | Total (N=116) |
|---|---|---|---|---|---|
| POEM | | | | | |
| n | 39 | 39 | 35 | 74 | 113 |
| Mean (SD) | 19.8 (5.34) | 19.3 (5.80) | 18.2 (6.03) | 18.8 (5.90) | 19.1 (5.71) |
| Median | 21.0 | 19.0 | 20.0 | 19.0 | 20.0 |
| Min, Max | 7, 28 | 8, 28 | 6, 28 | 6, 28 | 6, 28 |
| Disease Duration since Diagnosis (years) | | | | | |
| n | 39 | 39 | 37 | 76 | 115 |
| Mean (SD) | 12.822 (3.6436) | 11.881 (5.0842) | 12.427 (4.1285) | 12.147 (4.6210) | 12.376 (4.3101) |
| Median | 13.845 | 13.533 | 13.681 | 13.677 | 13.769 |
| Min, Max | 2.46, 17.20 | 0.10, 17.92 | 1.25, 17.23 | 0.10, 17.92 | 0.10, 17.92 |
| Disease Duration since Symptoms Started (years) | | | | | |
| n | 39 | 39 | 37 | 76 | 115 |
| Mean (SD) | 13.646 (2.8041) | 13.397 (3.3127) | 13.212 (3.9546) | 13.307 (3.6160) | 13.422 (3.3540) |
| Median | 13.944 | 14.157 | 14.004 | 14.101 | 14.078 |
| Min, Max | 4.46, 17.58 | 4.81, 17.92 | 3.13, 17.78 | 3.13, 17.92 | 3.13, 17.92 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.

Program Source Code: [redacted]

| | Placebo + TCS (N=40) | Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=39) | Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=37) | Active: Total (N=76) | Total (N=116) |
|---|---|---|---|---|---|
| Duration between Symptoms and Diagnosis (years) | | | | | |
| n | 40 | 39 | 37 | 76 | 116 |
| Mean (SD) | 0.829 (1.9394) | 1.516 (3.9014) | 0.786 (2.2315) | 1.161 (3.1996) | 1.046 (2.8244) |
| Median | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| Min, Max | 0.00, 9.00 | 0.00, 16.89 | 0.00, 11.09 | 0.00, 16.89 | 0.00, 16.89 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; POEM = Patient Oriented Eczema Measure; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression; WPAI: AD = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Atopic Dermatitis; PGIS = Patient Global Impression of Severity; PGIT = Patient Global Impression of Treatment; ADerm-SS = Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-IS = Atopic Dermatitis Impact Scale.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-047 試験 CSR W52 Table 14.1__4.2

表 2.7.3.6-20.　人口統計学的特性の要約（青少年，ITT 集団）：M17-377 試験（投与 52 週時データカットオフ）

| Status | Placebo (N=9) | Active: UPA 15 mg QD (N=10) | Active: UPA 30 mg QD (N=10) | Active: UPA Total (N=20) | Total (N=29) |
|---|---|---|---|---|---|
| Sex - n (%) | | | | | |
| Female | 2 (22.2) | 3 (30.0) | 2 (20.0) | 5 (25.0) | 7 (24.1) |
| Male | 7 (77.8) | 7 (70.0) | 8 (80.0) | 15 (75.0) | 22 (75.9) |
| Age (years) | | | | | |
| N | 9 | 10 | 10 | 20 | 29 |
| Mean (SD) | 14.9 (1.62) | 15.4 (1.90) | 16.3 (1.49) | 15.9 (1.73) | 15.6 (1.72) |
| Median | 14.0 | 15.5 | 16.5 | 16.0 | 16.0 |
| Min, Max | 13, 17 | 13, 18 | 13, 18 | 13, 18 | 13, 18 |
| Age Group 1 - n (%) | | | | | |
| < 18 | 9 (100) | 8 (80.0) | 8 (80.0) | 16 (80.0) | 25 (86.2) |
| >= 18 | 0 | 2 (20.0) | 2 (20.0) | 4 (20.0) | 4 (13.8) |
| Age Group 2 - n (%) | | | | | |
| < 18 | 9 (100) | 8 (80.0) | 8 (80.0) | 16 (80.0) | 25 (86.2) |
| 18 -< 40 | 0 | 2 (20.0) | 2 (20.0) | 4 (20.0) | 4 (13.8) |
| 40 -< 65 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| >= 65 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| Status | Placebo (N=9) | Active: UPA 15 mg QD (N=10) | Active: UPA 30 mg QD (N=10) | Active: UPA Total (N=20) | Total (N=29) |
|---|---|---|---|---|---|
| Race - n (%) | | | | | |
| White | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Black or African American | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Asian | 9 (100) | 10 (100) | 10 (100) | 20 (100) | 29 (100) |
| American Indian/Alaska Native | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Native Hawaiian or Other Pacific Islander | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Multiple | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ethnicity - n (%) | | | | | |
| Hispanic or Latino | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Not Hispanic or Latino | 9 (100) | 10 (100) | 10 (100) | 20 (100) | 29 (100) |
| Weight (kg) | | | | | |
| N | 9 | 10 | 10 | 20 | 29 |
| Mean (SD) | 58.82 (10.804) | 51.25 (7.224) | 60.70 (12.852) | 55.98 (11.245) | 56.86 (10.998) |
| Median | 57.20 | 49.65 | 56.20 | 52.15 | 53.80 |
| Min, Max | 44.3, 83.6 | 41.2, 66.8 | 42.7, 82.7 | 41.2, 82.7 | 41.2, 83.6 |
| Weight (kg) - n (%) | | | | | |
| < 40 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| >= 40 | 9 (100) | 10 (100) | 10 (100) | 20 (100) | 29 (100) |

Note: Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| Status | Placebo (N=9) | Active: UPA 15 mg QD (N=10) | Active: UPA 30 mg QD (N=10) | Active: UPA Total (N=20) | Total (N=29) |
|---|---|---|---|---|---|
| Height (cm) | | | | | |
| N | 9 | 10 | 10 | 20 | 29 |
| Mean (SD) | 160.77 (8.197) | 158.75 (8.493) | 160.49 (11.991) | 159.62 (10.152) | 159.98 (9.457) |
| Median | 162.10 | 160.20 | 161.00 | 160.60 | 160.90 |
| Min, Max | 146.4, 170.5 | 146.7, 172.1 | 146.8, 181.2 | 146.7, 181.2 | 146.4, 181.2 |
| Body Mass Index (kg/m^2) | | | | | |
| N | 9 | 10 | 10 | 20 | 29 |
| Mean (SD) | 22.86 (4.482) | 20.28 (1.653) | 23.44 (3.480) | 21.86 (3.110) | 22.17 (3.539) |
| Median | 20.75 | 20.06 | 22.81 | 21.10 | 20.92 |
| Min, Max | 18.1, 31.8 | 17.9, 22.6 | 19.2, 29.3 | 17.9, 29.3 | 17.9, 31.8 |
| Body Mass Index (kg/m^2) - n (%) | | | | | |
| < 25 | 6 (66.7) | 10 (100) | 6 (60.0) | 16 (80.0) | 22 (75.9) |
| 25 -< 30 | 2 (22.2) | 0 | 4 (40.0) | 4 (20.0) | 6 (20.7) |
| >= 30 | 1 (11.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (3.4) |

Note: Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| Status | Placebo (N=9) | Active: UPA 15 mg QD (N=10) | Active: UPA 30 mg QD (N=10) | Active: UPA Total (N=20) | Total (N=29) |
|---|---|---|---|---|---|
| Tobacco$ - n (%) | | | | | |
| Current | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Former | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Never | 9 (100) | 10 (100) | 10 (100) | 20 (100) | 29 (100) |
| Unknown | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Alcohol$ - n (%) | | | | | |
| Current | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Former | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Never | 9 (100) | 10 (100) | 10 (100) | 20 (100) | 29 (100) |
| Unknown | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
$ Percentages calculated on non-missing/unknown values. A subject may be a current user of one type of tobacco, a former user of another type of tobacco and never used another type of tobacco. A subject will be counted in the category closest to user.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M17-377 試験 CSR W52 Table 14.1__4.2

表 2.7.3.6-21. ベースラインのその他の基準値の特性の要約（青少年，ITT 集団）：M17-377 試験（投与 52 週時データカットオフ）

| Status | Placebo (N=9) | Active: UPA 15 mg QD (N=10) | Active: UPA 30 mg QD (N=10) | Active: UPA Total (N=20) | Total (N=29) |
|---|---|---|---|---|---|
| vIGA-AD | | | | | |
| N | 9 | 10 | 10 | 20 | 29 |
| Mean (SD) | 3.4 (0.53) | 3.4 (0.52) | 3.4 (0.52) | 3.4 (0.50) | 3.4 (0.50) |
| Median | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| Min, Max | 3, 4 | 3, 4 | 3, 4 | 3, 4 | 3, 4 |
| Baseline vIGA-AD | | | | | |
| Moderate [<4] | 5 (55.6) | 6 (60.0) | 6 (60.0) | 12 (60.0) | 17 (58.6) |
| Severe [4] | 4 (44.4) | 4 (40.0) | 4 (40.0) | 8 (40.0) | 12 (41.4) |
| EASI overall score | | | | | |
| N | 9 | 10 | 10 | 20 | 29 |
| Mean (SD) | 32.27 (16.018) | 34.55 (13.419) | 36.96 (14.704) | 35.76 (13.757) | 34.67 (14.297) |
| Median | 25.80 | 32.50 | 34.80 | 34.15 | 31.30 |
| Min, Max | 17.7, 60.6 | 16.1, 57.6 | 18.0, 57.8 | 16.1, 57.8 | 16.1, 60.6 |
| EASI Head | | | | | |
| N | 9 | 10 | 10 | 20 | 29 |
| Mean (SD) | 3.43 (1.339) | 3.76 (1.942) | 3.55 (2.323) | 3.66 (2.087) | 3.59 (1.865) |
| Median | 3.00 | 3.75 | 3.75 | 3.75 | 3.50 |
| Min, Max | 1.8, 6.6 | 1.2, 7.2 | 0.3, 7.2 | 0.3, 7.2 | 0.3, 7.2 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| Status | Placebo (N=9) | Active: UPA 15 mg QD (N=10) | Active: UPA 30 mg QD (N=10) | Active: UPA Total (N=20) | Total (N=29) |
|---|---|---|---|---|---|
| EASI Lower Limbs | | | | | |
| N | 9 | 10 | 10 | 20 | 29 |
| Mean (SD) | 13.47 (7.889) | 13.56 (6.345) | 15.00 (5.518) | 14.28 (5.834) | 14.03 (6.405) |
| Median | 9.60 | 13.60 | 15.20 | 15.20 | 12.80 |
| Min, Max | 5.6, 28.8 | 3.2, 24.0 | 6.4, 24.0 | 3.2, 24.0 | 3.2, 28.8 |
| EASI Trunk | | | | | |
| N | 9 | 10 | 10 | 20 | 29 |
| Mean (SD) | 8.97 (4.815) | 10.59 (3.797) | 11.91 (6.693) | 11.25 (5.340) | 10.54 (5.208) |
| Median | 7.20 | 10.05 | 9.60 | 9.60 | 9.60 |
| Min, Max | 1.8, 18.0 | 6.0, 18.0 | 3.0, 21.6 | 3.0, 21.6 | 1.8, 21.6 |
| EASI Upper Limbs | | | | | |
| N | 9 | 10 | 10 | 20 | 29 |
| Mean (SD) | 6.40 (3.975) | 6.64 (2.862) | 6.50 (2.679) | 6.57 (2.699) | 6.52 (3.076) |
| Median | 4.80 | 6.30 | 6.20 | 6.20 | 6.00 |
| Min, Max | 2.4, 13.2 | 2.8, 10.8 | 3.2, 12.0 | 2.8, 12.0 | 2.4, 13.2 |
| Baseline EASI | | | | | |
| < Median | 5 (55.6) | 5 (50.0) | 5 (50.0) | 10 (50.0) | 15 (51.7) |
| >= Median | 4 (44.4) | 5 (50.0) | 5 (50.0) | 10 (50.0) | 14 (48.3) |

Note: Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| Status | Placebo (N=9) | Active: UPA 15 mg QD (N=10) | Active: UPA 30 mg QD (N=10) | Active: UPA Total (N=20) | Total (N=29) |
|---|---|---|---|---|---|
| HS CRP (mg/l) | | | | | |
| N | 9 | 10 | 10 | 20 | 29 |
| Mean (SD) | 5.123 (13.0732) | 1.715 (2.8725) | 0.944 (0.9338) | 1.330 (2.1161) | 2.507 (7.4203) |
| Median | 0.230 | 0.575 | 0.495 | 0.530 | 0.430 |
| Min, Max | 0.20, 39.90 | 0.20, 9.18 | 0.20, 2.53 | 0.20, 9.18 | 0.20, 39.90 |
| HS CRP | | | | | |
| < Median | 5 (55.6) | 8 (80.0) | 6 (60.0) | 14 (70.0) | 19 (65.5) |
| >= Median | 4 (44.4) | 2 (20.0) | 4 (40.0) | 6 (30.0) | 10 (34.5) |
| Previous systemic therapy | | | | | |
| With | 2 (22.2) | 4 (40.0) | 1 (10.0) | 5 (25.0) | 7 (24.1) |
| Without | 7 (77.8) | 6 (60.0) | 9 (90.0) | 15 (75.0) | 22 (75.9) |
| Body Surface Area (BSA) in percentage | | | | | |
| N | 9 | 10 | 10 | 20 | 29 |
| Mean (SD) | 57.50 (26.346) | 64.70 (21.546) | 65.36 (25.243) | 65.03 (22.844) | 62.69 (23.770) |
| Median | 60.00 | 67.50 | 67.50 | 67.50 | 65.00 |
| Min, Max | 22.0, 92.5 | 30.0, 92.0 | 15.0, 94.0 | 15.0, 94.0 | 15.0, 94.0 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.

Program Source Code: [redacted]

| Status | Placebo (N=9) | Active: UPA 15 mg QD (N=10) | Active: UPA 30 mg QD (N=10) | Active: UPA Total (N=20) | Total (N=29) |
|---|---|---|---|---|---|
| Daily pruritus Numerical Rating Scale (NRS)* | | | | | |
| N | 9 | 10 | 10 | 20 | 29 |
| Mean (SD) | 6.442 (1.5515) | 6.671 (1.3933) | 5.929 (1.0653) | 6.300 (1.2658) | 6.344 (1.3340) |
| Median | 6.143 | 6.429 | 5.929 | 6.143 | 6.143 |
| Min, Max | 4.29, 8.71 | 4.14, 9.00 | 4.43, 7.57 | 4.14, 9.00 | 4.14, 9.00 |
| Disease duration since diagnosis (years) | | | | | |
| N | 9 | 10 | 10 | 20 | 29 |
| Mean (SD) | 9.456 (5.0881) | 10.396 (5.1389) | 11.988 (4.5680) | 11.192 (4.8021) | 10.653 (4.8696) |
| Median | 11.061 | 11.097 | 13.238 | 11.603 | 11.165 |
| Min, Max | 3.88, 16.88 | 0.08, 16.24 | 3.22, 16.48 | 0.08, 16.48 | 0.08, 16.88 |
| Disease duration since symptoms started (years) | | | | | |
| N | 9 | 10 | 10 | 20 | 29 |
| Mean (SD) | 10.512 (4.8264) | 11.607 (3.6482) | 13.825 (4.2244) | 12.716 (4.0066) | 12.032 (4.3156) |
| Median | 11.135 | 11.671 | 15.911 | 13.343 | 12.183 |
| Min, Max | 4.02, 17.88 | 4.28, 16.24 | 6.21, 18.28 | 4.28, 18.28 | 4.02, 18.28 |
| Duration between symptoms and diagnosis (years) | | | | | |
| N | 9 | 10 | 10 | 20 | 29 |
| Mean (SD) | 1.057 (2.3609) | 1.210 (3.8276) | 1.837 (2.6037) | 1.524 (3.2022) | 1.379 (2.9324) |
| Median | 0.000 | 0.000 | 0.300 | 0.000 | 0.000 |
| Min, Max | 0.00, 7.25 | 0.00, 12.10 | 0.00, 7.77 | 0.00, 12.10 | 0.00, 12.10 |

Note: Percentages calculated on non-missing values.
*Daily pruritus Numerical Rating Scale (NRS) refers to rolling weekly average score at baseline.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M17-377 試験 CSR W52 Table 14.1　5.2

表 2.7.3.6-22. 被験者の内訳（ITT_M 集団［M16-045 試験，M16-047 試験］，ITT 集団［M17-377 試験］，第 1 ピリオドの ITT 集団，第 2 ピリオドの ITT 集団［M16-048 試験］）：第 IIb/III 相比較試験及び第 III 相比較試験

| Study M16-045 | PBO | UPA 7.5 mg QD | UPA 15 mg QD | UPA 30 mg QD |
|---|---|---|---|---|
| Randomized, n | 281 | — | 281 | 285 |
| Received Randomized Study Drug, n (%) | 281 (100) | — | 281 (100) | 285 (100) |
| Completed Week 16 study drug, n (%) | 238 (84.7) | — | 272 (96.8) | 268 (94.0) |
| **Study M16-047** | **PBO** | **UPA 7.5 mg QD** | **UPA 15 mg QD** | **UPA 30 mg QD** |
| Randomized, n | 304 | — | 300 | 297 |
| Received Randomized Study Drug, n (%) | 303 (99.7) | — | 300 (100) | 297 (100) |
| Completed Week 16 study drug, n (%) | 280 (92.1) | — | 287 (95.7) | 285 (96.0) |
| **Study M17-377** | **PBO** | **UPA 7.5 mg QD** | **UPA 15 mg QD** | **UPA 30 mg QD** |
| Randomized, n | 90 | — | 91 | 91 |
| Received Randomized Study Drug, n (%) | 90 (100) | — | 91 (100) | 91 (100) |
| Received Rescue Medication, n (%) | 30 (33.3) | | 4 (4.4) | 3 (3.3) |
| Completed DB Period (Week 16), n (%) | 87 (96.7) | — | 89 (97.8) | 88 (96.7) |
| **Study M16-048** | **PBO** | **UPA 7.5 mg QD** | **UPA 15 mg QD** | **UPA 30 mg QD** |
| Randomized, n | 41 | 42 | 42 | 42 |
| Received Randomized Study Drug, n (%) | 40 (97.6) | 42 (100) | 42 (100) | 42 (100) |
| Completed Period 1 (Week 16) study drug, n (%) | 20 (48.8) | 31 (73.8) | 37 (88.1) | 38 (90.5) |

| | PBO | UPA 30 mg QD | PBO | UPA 7.5 mg QD | PBO | UPA 15 mg QD | PBO | UPA 30 mg QD |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Re-randomized, n | 10 | 10 | 15 | 16 | 19 | 18 | 19 | 19 |
| Completed Period 2 study drug, n (%) | 8 (80.0) | 5 (50.0) | 9 (60.0) | 11 (68.8) | 14 (73.7) | 12 (66.7) | 12 (63.2) | 14 (73.7) |

相互参照： M16-045 試験 CSR W16 Table 3，M16-047 試験 CSR W16 Table 3，M17-377 試験 CSR W52 Table 14.1　3.1，M16-048 試験 CSR Table 3, Table 4

表 2.7.3.6-23. かゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，かゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合（NRI, LOCF，第 1 ピリオドの ITT 集団）：M16-048 試験

| IMPUTATION VISIT | STRATA | TREATMENT | N | YES n | YES % | NO n | NO % | MISSING n | MISSING % | DIFF % | ADJUSTED DIFF % | 95 % CI [A] | P-VALUE [B] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| NRI | | | | | | | | | | | | | |
| WEEK 1 | | | | | | | | | | | | | |
| | ALL | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 36 | 5 | (13.9) | 31 | (86.1) | 0 | | 13.9 | 13.9 | ( 1.9, 25 9) | 0.024* |
| | | UPA 15 MG QD | 32 | 5 | (15.6) | 27 | (84.4) | 0 | | 15.6 | 15.5 | ( 2.4, 28.6) | 0.020* |
| | | UPA 7.5 MG QD | 37 | 1 | (2.7) | 35 | (94.6) | 1 | (2.7) | 2.7 | 2.7 | ( -4.0, 9.4) | 0.432 |
| | | PLACEBO | 35 | 0 | | 33 | (94.3) | 2 | (5.7) | | | | |
| | US/PR/CANADA | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 24 | 4 | (16.7) | 20 | (83.3) | 0 | | 16.7 | | ( 1.8, 31.6) | 0.046* |
| | | UPA 15 MG QD | 22 | 4 | (18.2) | 18 | (81.8) | 0 | | 18.2 | | ( 2.1, 34 3) | 0.038* |
| | | UPA 7.5 MG QD | 26 | 1 | (3.8) | 24 | (92.3) | 1 | (3.8) | 3.8 | | ( -3.5, 11.2) | 1.000 |
| | | PLACEBO | 26 | 0 | | 24 | (92.3) | 2 | (7.7) | | | | |
| | EU/AUS | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 9 | 1 | (11.1) | 8 | (88.9) | 0 | | 11.1 | | ( -9.4, 31.6) | 1.000 |
| | | UPA 15 MG QD | 8 | 1 | (12.5) | 7 | (87.5) | 0 | | 12.5 | | ( -10.4, 35.4) | 1.000 |
| | | UPA 7.5 MG QD | 9 | 0 | | 9 | (100) | 0 | | | | | NA |
| | | PLACEBO | 7 | 0 | | 7 | (100) | 0 | | | | | |
| | JAPAN | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 3 | 0 | | 3 | (100) | 0 | | | | | NA |
| | | UPA 15 MG QD | 2 | 0 | | 2 | (100) | 0 | | | | | NA |
| | | UPA 7.5 MG QD | 2 | 0 | | 2 | (100) | 0 | | | | | NA |
| | | PLACEBO | 2 | 0 | | 2 | (100) | 0 | | | | | |
| | BRESLOW-DAY TEST OF HOMOGENEITY ACROSS STRATA: | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = NA | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 15 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = NA | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 7.5 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = NA | | | | | | | | | | | |

| IMPUTATION / VISIT | STRATA | TREATMENT | N | YES n | YES % | NO n | NO % | MISSING n | MISSING % | DIFF % | ADJUSTED DIFF % | 95 % CI [A] | P-VALUE [B] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| NRI | | | | | | | | | | | | | |
| WEEK 2 | | | | | | | | | | | | | |
| | ALL | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 36 | 17 | (47.2) | 18 | (50.0) | 1 | (2.8) | 41.5 | 42.5 | ( 25.0, 60.0) | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 32 | 13 | (40.6) | 18 | (56.3) | 1 | (3.1) | 34.9 | 34.8 | ( 16.3, 53.3) | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 37 | 5 | (13.5) | 31 | (83.8) | 1 | (2.7) | 7.8 | 7.6 | ( -6.0, 21.3) | 0.273 |
| | | PLACEBO | 35 | 2 | (5.7) | 30 | (85.7) | 3 | (8.6) | | | | |
| | US/PR/CANADA | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 24 | 14 | (58.3) | 9 | (37.5) | 1 | (4.2) | 54.5 | | ( 33.4, 75.6) | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 22 | 10 | (45.5) | 11 | (50.0) | 1 | (4.5) | 41.6 | | ( 19.5, 63.7) | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 26 | 4 | (15.4) | 21 | (80.8) | 1 | (3.8) | 11.5 | | ( -4.2, 27.3) | 0.350 |
| | | PLACEBO | 26 | 1 | (3.8) | 23 | (88.5) | 2 | (7.7) | | | | |
| | EU/AUS | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 9 | 3 | (33.3) | 6 | (66.7) | 0 | | 19.0 | | ( -21.2, 59.3) | 0.585 |
| | | UPA 15 MG QD | 8 | 3 | (37.5) | 5 | (62.5) | 0 | | 23.2 | | ( -19.2, 65.6) | 0.569 |
| | | UPA 7.5 MG QD | 9 | 1 | (11.1) | 8 | (88.9) | 0 | | -3.2 | | ( -36.2, 29.9) | 1.000 |
| | | PLACEBO | 7 | 1 | (14.3) | 5 | (71.4) | 1 | (14.3) | | | | |
| | JAPAN | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 3 | 0 | | 3 | (100) | 0 | | | | | NA |
| | | UPA 15 MG QD | 2 | 0 | | 2 | (100) | 0 | | | | | NA |
| | | UPA 7.5 MG QD | 2 | 0 | | 2 | (100) | 0 | | | | | NA |
| | | PLACEBO | 2 | 0 | | 2 | (100) | 0 | | | | | |
| | BRESLOW-DAY TEST OF HOMOGENEITY ACROSS STRATA: | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.122 | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 15 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.288 | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 7.5 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.327 | | | | | | | | | | | |

| IMPUTATION VISIT | STRATA | TREATMENT | N | YES n | YES % | NO n | NO % | MISSING n | MISSING % | DIFF % | ADJUSTED DIFF % | 95 % CI [A] | P-VALUE [B] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| NRI | | | | | | | | | | | | | |
| WEEK 3 | | | | | | | | | | | | | |
| | ALL | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 36 | 22 | (61.1) | 13 | (36.1) | 1 | (2.8) | 55.4 | 55.4 | ( 38.6, 72.3) | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 32 | 16 | (50.0) | 16 | (50.0) | 0 | | 44.3 | 44.2 | ( 25.8, 62.6) | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 37 | 10 | (27.0) | 27 | (73.0) | 0 | | 21.3 | 21.3 | ( 5.2, 37 5) | 0.010** |
| | | PLACEBO | 35 | 2 | (5.7) | 27 | (77.1) | 6 | (17.1) | | | | |
| | US/PR/CANADA | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 24 | 15 | (62.5) | 8 | (33.3) | 1 | (4.2) | 54.8 | | ( 32.9, 76.7) | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 22 | 12 | (54.5) | 10 | (45.5) | 0 | | 46.9 | | ( 23.7, 70.0) | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 26 | 8 | (30.8) | 18 | (69.2) | 0 | | 23.1 | | ( 2.6, 43.6) | 0.035* |
| | | PLACEBO | 26 | 2 | (7.7) | 20 | (76.9) | 4 | (15.4) | | | | |
| | EU/AUS | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 9 | 7 | (77.8) | 2 | (22.2) | 0 | | 77.8 | | ( 50.6, 100.0) | 0.003** |
| | | UPA 15 MG QD | 8 | 4 | (50.0) | 4 | (50.0) | 0 | | 50.0 | | ( 15.4, 84.6) | 0.077 |
| | | UPA 7.5 MG QD | 9 | 2 | (22.2) | 7 | (77.8) | 0 | | 22.2 | | ( -4.9, 49.4) | 0.475 |
| | | PLACEBO | 7 | 0 | | 5 | (71.4) | 2 | (28.6) | | | | |
| | JAPAN | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 3 | 0 | | 3 | (100) | 0 | | | | | NA |
| | | UPA 15 MG QD | 2 | 0 | | 2 | (100) | 0 | | | | | NA |
| | | UPA 7.5 MG QD | 2 | 0 | | 2 | (100) | 0 | | | | | NA |
| | | PLACEBO | 2 | 0 | | 2 | (100) | 0 | | | | | |

BRESLOW-DAY TEST OF HOMOGENEITY ACROSS STRATA:
UPA 30 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.326
UPA 15 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.495
UPA 7.5 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.547

| IMPUTATION VISIT | STRATA | TREATMENT | N | YES n | YES % | NO n | NO % | MISSING n | MISSING % | DIFF % | ADJUSTED DIFF % | 95 % CI [A] | P-VALUE [B] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| NRI | | | | | | | | | | | | | |
| WEEK 4 | | | | | | | | | | | | | |
| | ALL | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 36 | 24 | (66.7) | 12 | (33.3) | 0 | | 61.0 | 60.2 | ( 43.5, 76.9) | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 32 | 21 | (65.6) | 10 | (31.3) | 1 | (3.1) | 59.9 | 60.3 | ( 43.6, 76.9) | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 37 | 10 | (27.0) | 27 | (73.0) | 0 | | 21.3 | 21.3 | ( 5.2, 37 5) | 0.010** |
| | | PLACEBO | 35 | 2 | (5.7) | 27 | (77.1) | 6 | (17.1) | | | | |
| | US/PR/CANADA | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 24 | 15 | (62.5) | 9 | (37.5) | 0 | | 54.8 | | ( 32.9, 76.7) | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 22 | 17 | (77.3) | 5 | (22.7) | 0 | | 69.6 | | ( 49.3, 89.9) | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 26 | 8 | (30.8) | 18 | (69.2) | 0 | | 23.1 | | ( 2.6, 43.6) | 0.035* |
| | | PLACEBO | 26 | 2 | (7.7) | 20 | (76.9) | 4 | (15.4) | | | | |
| | EU/AUS | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 9 | 8 | (88.9) | 1 | (11.1) | 0 | | 88.9 | | ( 68.4, 100.0) | 0.001** |
| | | UPA 15 MG QD | 8 | 4 | (50.0) | 3 | (37.5) | 1 | (12.5) | 50.0 | | ( 15.4, 84.6) | 0.077 |
| | | UPA 7.5 MG QD | 9 | 2 | (22.2) | 7 | (77.8) | 0 | | 22.2 | | ( -4.9, 49.4) | 0.475 |
| | | PLACEBO | 7 | 0 | | 5 | (71.4) | 2 | (28.6) | | | | |
| | JAPAN | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 3 | 1 | (33.3) | 2 | (66.7) | 0 | | 33.3 | | ( -20.0, 86.7) | 1.000 |
| | | UPA 15 MG QD | 2 | 0 | | 2 | (100) | 0 | | | | | NA |
| | | UPA 7.5 MG QD | 2 | 0 | | 2 | (100) | 0 | | | | | NA |
| | | PLACEBO | 2 | 0 | | 2 | (100) | 0 | | | | | |
| | BRESLOW-DAY TEST OF HOMOGENEITY ACROSS STRATA: | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.438 | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 15 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.663 | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 7.5 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.547 | | | | | | | | | | | |

| IMPUTATION VISIT | STRATA | TREATMENT | N | YES n | YES % | NO n | NO % | MISSING n | MISSING % | DIFF % | ADJUSTED DIFF % | 95 % CI [A] | P-VALUE [B] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| NRI | | | | | | | | | | | | | |
| WEEK 5 | | | | | | | | | | | | | |
| | ALL | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 36 | 23 | (63.9) | 11 | (30.6) | 2 | (5.6) | 58.2 | 58.2 | ( 41.0, 75.4) | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 32 | 19 | (59.4) | 11 | (34.4) | 2 | (6.3) | 53.7 | 53.8 | ( 36.2, 71.5) | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 37 | 8 | (21.6) | 25 | (67.6) | 4 | (10.8) | 15.9 | 15.5 | ( 0.4, 30 5) | 0.044* |
| | | PLACEBO | 35 | 2 | (5.7) | 23 | (65.7) | 10 | (28.6) | | | | |
| | US/PR/CANADA | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 24 | 16 | (66.7) | 7 | (29.2) | 1 | (4.2) | 59.0 | | ( 37.5, 80.4) | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 22 | 15 | (68.2) | 7 | (31.8) | 0 | | 60.5 | | ( 38.5, 82.5) | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 26 | 5 | (19.2) | 20 | (76.9) | 1 | (3.8) | 11.5 | | ( -6.7, 29.8) | 0.419 |
| | | PLACEBO | 26 | 2 | (7.7) | 18 | (69.2) | 6 | (23.1) | | | | |
| | EU/AUS | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 9 | 6 | (66.7) | 2 | (22.2) | 1 | (11.1) | 66.7 | | ( 35.9, 97.5) | 0.011* |
| | | UPA 15 MG QD | 8 | 4 | (50.0) | 2 | (25.0) | 2 | (25.0) | 50.0 | | ( 15.4, 84.6) | 0.077 |
| | | UPA 7.5 MG QD | 9 | 3 | (33.3) | 3 | (33.3) | 3 | (33.3) | 33.3 | | ( 2.5, 64 1) | 0.213 |
| | | PLACEBO | 7 | 0 | | 3 | (42.9) | 4 | (57.1) | | | | |
| | JAPAN | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 3 | 1 | (33.3) | 2 | (66.7) | 0 | | 33.3 | | ( -20.0, 86.7) | 1.000 |
| | | UPA 15 MG QD | 2 | 0 | | 2 | (100) | 0 | | | | | NA |
| | | UPA 7.5 MG QD | 2 | 0 | | 2 | (100) | 0 | | | | | NA |
| | | PLACEBO | 2 | 0 | | 2 | (100) | 0 | | | | | |
| | BRESLOW-DAY TEST OF HOMOGENEITY ACROSS STRATA: | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.744 | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 15 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.595 | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 7.5 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.315 | | | | | | | | | | | |

| IMPUTATION / VISIT | STRATA | TREATMENT | N | YES n | YES % | NO n | NO % | MISSING n | MISSING % | DIFF % | ADJUSTED DIFF % | 95 % CI [A] | P-VALUE [B] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| NRI | | | | | | | | | | | | | |
| WEEK 6 | | | | | | | | | | | | | |
| | ALL | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 36 | 21 | (58.3) | 12 | (33.3) | 3 | (8.3) | 49.8 | 50.3 | ( 32.5, 68.1) | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 32 | 17 | (53.1) | 12 | (37.5) | 3 | (9.4) | 44.6 | 45.6 | ( 27.6, 63.5) | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 37 | 8 | (21.6) | 25 | (67.6) | 4 | (10.8) | 13.1 | 13.0 | ( -3.0, 29.1) | 0.111 |
| | | PLACEBO | 35 | 3 | (8.6) | 22 | (62.9) | 10 | (28.6) | | | | |
| | US/PR/CANADA | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 24 | 15 | (62.5) | 7 | (29.2) | 2 | (8.3) | 51.0 | | ( 28.0, 73.9) | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 22 | 15 | (68.2) | 6 | (27.3) | 1 | (4.5) | 56.6 | | ( 33.6, 79.7) | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 26 | 6 | (23.1) | 19 | (73.1) | 1 | (3.8) | 11.5 | | ( -8.8, 31.9) | 0.465 |
| | | PLACEBO | 26 | 3 | (11.5) | 17 | (65.4) | 6 | (23.1) | | | | |
| | EU/AUS | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 9 | 6 | (66.7) | 2 | (22.2) | 1 | (11.1) | 66.7 | | ( 35.9, 97.5) | 0.011* |
| | | UPA 15 MG QD | 8 | 2 | (25.0) | 4 | (50.0) | 2 | (25.0) | 25.0 | | ( -5.0, 55.0) | 0.467 |
| | | UPA 7.5 MG QD | 9 | 2 | (22.2) | 4 | (44.4) | 3 | (33.3) | 22.2 | | ( -4.9, 49.4) | 0.475 |
| | | PLACEBO | 7 | 0 | | 3 | (42.9) | 4 | (57.1) | | | | |
| | JAPAN | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 3 | 0 | | 3 | (100) | 0 | | | | | NA |
| | | UPA 15 MG QD | 2 | 0 | | 2 | (100) | 0 | | | | | NA |
| | | UPA 7.5 MG QD | 2 | 0 | | 2 | (100) | 0 | | | | | NA |
| | | PLACEBO | 2 | 0 | | 2 | (100) | 0 | | | | | |

BRESLOW-DAY TEST OF HOMOGENEITY ACROSS STRATA:
UPA 30 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.332
UPA 15 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.698
UPA 7.5 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.380

| IMPUTATION VISIT | STRATA | TREATMENT | N | YES n | YES % | NO n | NO % | MISSING n | MISSING % | DIFF % | ADJUSTED DIFF % | 95 % CI [A] | P-VALUE [B] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| NRI | | | | | | | | | | | | | |
| WEEK 7 | | | | | | | | | | | | | |
| | ALL | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 36 | 24 | (66.7) | 10 | (27.8) | 2 | (5.6) | 58.1 | 57.8 | ( 39.9, 75.6) | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 32 | 19 | (59.4) | 11 | (34.4) | 2 | (6.3) | 50.8 | 50.7 | ( 32.1, 69.2) | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 37 | 11 | (29.7) | 21 | (56.8) | 5 | (13.5) | 21.2 | 21.0 | ( 3.8, 38 1) | 0.017* |
| | | PLACEBO | 35 | 3 | (8.6) | 22 | (62.9) | 10 | (28.6) | | | | |
| | US/PR/CANADA | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 24 | 16 | (66.7) | 7 | (29.2) | 1 | (4.2) | 55.1 | | ( 32.6, 77.6) | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 22 | 14 | (63.6) | 8 | (36.4) | 0 | | 52.1 | | ( 28.5, 75.7) | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 26 | 8 | (30.8) | 16 | (61.5) | 2 | (7.7) | 19.2 | | ( -2.3, 40.8) | 0.090 |
| | | PLACEBO | 26 | 3 | (11.5) | 17 | (65.4) | 6 | (23.1) | | | | |
| | EU/AUS | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 9 | 6 | (66.7) | 2 | (22.2) | 1 | (11.1) | 66.7 | | ( 35.9, 97.5) | 0.011* |
| | | UPA 15 MG QD | 8 | 5 | (62.5) | 1 | (12.5) | 2 | (25.0) | 62.5 | | ( 29.0, 96.0) | 0.026* |
| | | UPA 7.5 MG QD | 9 | 3 | (33.3) | 3 | (33.3) | 3 | (33.3) | 33.3 | | ( 2.5, 64 1) | 0.213 |
| | | PLACEBO | 7 | 0 | | 3 | (42.9) | 4 | (57.1) | | | | |
| | JAPAN | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 3 | 2 | (66.7) | 1 | (33.3) | 0 | | 66.7 | | ( 13.3, 100.0) | 0.400 |
| | | UPA 15 MG QD | 2 | 0 | | 2 | (100) | 0 | | | | | NA |
| | | UPA 7.5 MG QD | 2 | 0 | | 2 | (100) | 0 | | | | | NA |
| | | PLACEBO | 2 | 0 | | 2 | (100) | 0 | | | | | |
| | BRESLOW-DAY TEST OF HOMOGENEITY ACROSS STRATA: | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.597 | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 15 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.379 | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 7.5 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.342 | | | | | | | | | | | |

| IMPUTATION VISIT | STRATA | TREATMENT | N | YES n | YES % | NO n | NO % | MISSING n | MISSING % | DIFF % | ADJUSTED DIFF % | 95 % CI [A] | P-VALUE [B] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| NRI | | | | | | | | | | | | | |
| WEEK 8 | | | | | | | | | | | | | |
| | ALL | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 36 | 23 | (63.9) | 11 | (30.6) | 2 | (5.6) | 58.2 | 58.6 | ( 41.6, 75.6) | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 32 | 19 | (59.4) | 11 | (34.4) | 2 | (6.3) | 53.7 | 53.4 | ( 35.5, 71.3) | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 37 | 12 | (32.4) | 20 | (54.1) | 5 | (13.5) | 26.7 | 26.5 | ( 9.7, 43 3) | 0.002** |
| | | PLACEBO | 35 | 2 | (5.7) | 23 | (65.7) | 10 | (28.6) | | | | |
| | US/PR/CANADA | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 24 | 17 | (70.8) | 6 | (25.0) | 1 | (4.2) | 63.1 | | ( 42.3, 84.0) | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 22 | 14 | (63.6) | 8 | (36.4) | 0 | | 55.9 | | ( 33.4, 78.5) | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 26 | 9 | (34.6) | 15 | (57.7) | 2 | (7.7) | 26.9 | | ( 6.0, 47 9) | 0.017* |
| | | PLACEBO | 26 | 2 | (7.7) | 18 | (69.2) | 6 | (23.1) | | | | |
| | EU/AUS | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 9 | 5 | (55.6) | 3 | (33.3) | 1 | (11.1) | 55.6 | | ( 23.1, 88.0) | 0.034* |
| | | UPA 15 MG QD | 8 | 5 | (62.5) | 1 | (12.5) | 2 | (25.0) | 62.5 | | ( 29.0, 96.0) | 0.026* |
| | | UPA 7.5 MG QD | 9 | 3 | (33.3) | 3 | (33.3) | 3 | (33.3) | 33.3 | | ( 2.5, 64 1) | 0.213 |
| | | PLACEBO | 7 | 0 | | 3 | (42.9) | 4 | (57.1) | | | | |
| | JAPAN | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 3 | 1 | (33.3) | 2 | (66.7) | 0 | | 33.3 | | ( -20.0, 86.7) | 1.000 |
| | | UPA 15 MG QD | 2 | 0 | | 2 | (100) | 0 | | | | | NA |
| | | UPA 7.5 MG QD | 2 | 0 | | 2 | (100) | 0 | | | | | NA |
| | | PLACEBO | 2 | 0 | | 2 | (100) | 0 | | | | | |
| | BRESLOW-DAY TEST OF HOMOGENEITY ACROSS STRATA: | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.837 | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 15 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.471 | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 7.5 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.471 | | | | | | | | | | | |

| IMPUTATION / VISIT | STRATA | TREATMENT | N | YES n | YES % | NO n | NO % | MISSING n | MISSING % | DIFF % | ADJUSTED DIFF % | 95 % CI [A] | P-VALUE [B] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| NRI | | | | | | | | | | | | | |
| WEEK 9 | | | | | | | | | | | | | |
| | ALL | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 36 | 24 | (66.7) | 10 | (27.8) | 2 | (5.6) | 55.2 | 55.7 | ( 37.6, 73.8) | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 32 | 17 | (53.1) | 13 | (40.6) | 2 | (6.3) | 41.7 | 42.0 | ( 22.5, 61.4) | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 37 | 10 | (27.0) | 24 | (64.9) | 3 | (8.1) | 15.6 | 15.5 | ( -2.0, 32.9) | 0.082 |
| | | PLACEBO | 35 | 4 | (11.4) | 21 | (60.0) | 10 | (28.6) | | | | |
| | US/PR/CANADA | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 24 | 17 | (70.8) | 6 | (25.0) | 1 | (4.2) | 55.4 | | ( 32.6, 78.3) | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 22 | 13 | (59.1) | 9 | (40.9) | 0 | | 43.7 | | ( 18.9, 68.5) | 0.002** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 26 | 7 | (26.9) | 18 | (69.2) | 1 | (3.8) | 11.5 | | ( -10.4, 33.5) | 0.308 |
| | | PLACEBO | 26 | 4 | (15.4) | 16 | (61.5) | 6 | (23.1) | | | | |
| | EU/AUS | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 9 | 6 | (66.7) | 2 | (22.2) | 1 | (11.1) | 66.7 | | ( 35.9, 97.5) | 0.011* |
| | | UPA 15 MG QD | 8 | 4 | (50.0) | 2 | (25.0) | 2 | (25.0) | 50.0 | | ( 15.4, 84.6) | 0.077 |
| | | UPA 7.5 MG QD | 9 | 3 | (33.3) | 4 | (44.4) | 2 | (22.2) | 33.3 | | ( 2.5, 64 1) | 0.213 |
| | | PLACEBO | 7 | 0 | | 3 | (42.9) | 4 | (57.1) | | | | |
| | JAPAN | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 3 | 1 | (33.3) | 2 | (66.7) | 0 | | 33.3 | | ( -20.0, 86.7) | 1.000 |
| | | UPA 15 MG QD | 2 | 0 | | 2 | (100) | 0 | | | | | NA |
| | | UPA 7.5 MG QD | 2 | 0 | | 2 | (100) | 0 | | | | | NA |
| | | PLACEBO | 2 | 0 | | 2 | (100) | 0 | | | | | |
| | BRESLOW-DAY TEST OF HOMOGENEITY ACROSS STRATA: | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.608 | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 15 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.371 | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 7.5 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.238 | | | | | | | | | | | |

| IMPUTATION VISIT | STRATA | TREATMENT | N | YES n | YES % | NO n | NO % | MISSING n | MISSING % | DIFF % | ADJUSTED DIFF % | 95 % CI [A] | P-VALUE [B] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| NRI | | | | | | | | | | | | | |
| WEEK 10 | | | | | | | | | | | | | |
| | ALL | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 36 | 21 | (58.3) | 12 | (33.3) | 3 | (8.3) | 52.6 | 52.8 | ( 35.2, 70.4) | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 32 | 19 | (59.4) | 11 | (34.4) | 2 | (6.3) | 53.7 | 53.8 | ( 36.2, 71.5) | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 37 | 13 | (35.1) | 20 | (54.1) | 4 | (10.8) | 29.4 | 28.6 | ( 12.0, 45.2) | <0.001*** |
| | | PLACEBO | 35 | 2 | (5.7) | 23 | (65.7) | 10 | (28.6) | | | | |
| | US/PR/CANADA | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 24 | 15 | (62.5) | 8 | (33.3) | 1 | (4.2) | 54.8 | | ( 32.9, 76.7) | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 22 | 15 | (68.2) | 7 | (31.8) | 0 | | 60.5 | | ( 38.5, 82.5) | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 26 | 8 | (30.8) | 16 | (61.5) | 2 | (7.7) | 23.1 | | ( 2.6, 43.6) | 0.035* |
| | | PLACEBO | 26 | 2 | (7.7) | 18 | (69.2) | 6 | (23.1) | | | | |
| | EU/AUS | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 9 | 5 | (55.6) | 2 | (22.2) | 2 | (22.2) | 55.6 | | ( 23.1, 88.0) | 0.034* |
| | | UPA 15 MG QD | 8 | 4 | (50.0) | 2 | (25.0) | 2 | (25.0) | 50.0 | | ( 15.4, 84.6) | 0.077 |
| | | UPA 7.5 MG QD | 9 | 5 | (55.6) | 2 | (22.2) | 2 | (22.2) | 55.6 | | ( 23.1, 88.0) | 0.034* |
| | | PLACEBO | 7 | 0 | | 3 | (42.9) | 4 | (57.1) | | | | |
| | JAPAN | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 3 | 1 | (33.3) | 2 | (66.7) | 0 | | 33.3 | | ( -20.0, 86.7) | 1.000 |
| | | UPA 15 MG QD | 2 | 0 | | 2 | (100) | 0 | | | | | NA |
| | | UPA 7.5 MG QD | 2 | 0 | | 2 | (100) | 0 | | | | | NA |
| | | PLACEBO | 2 | 0 | | 2 | (100) | 0 | | | | | |
| | BRESLOW-DAY TEST OF HOMOGENEITY ACROSS STRATA: | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.784 | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 15 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.595 | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 7.5 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.259 | | | | | | | | | | | |

| IMPUTATION VISIT | STRATA | TREATMENT | N | YES n | YES % | NO n | NO % | MISSING n | MISSING % | DIFF % | ADJUSTED DIFF % | 95 % CI [A] | P-VALUE [B] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| NRI | | | | | | | | | | | | | |
| WEEK 11 | | | | | | | | | | | | | |
| | ALL | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 36 | 20 | (55.6) | 13 | (36.1) | 3 | (8.3) | 47.0 | 47.7 | ( 29.4, 65.9) | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 32 | 20 | (62.5) | 9 | (28.1) | 3 | (9.4) | 53.9 | 54.3 | ( 36.5, 72.2) | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 37 | 8 | (21.6) | 24 | (64.9) | 5 | (13.5) | 13.1 | 12.4 | ( -3.0, 27.8) | 0.115 |
| | | PLACEBO | 35 | 3 | (8.6) | 22 | (62.9) | 10 | (28.6) | | | | |
| | US/PR/CANADA | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 24 | 15 | (62.5) | 8 | (33.3) | 1 | (4.2) | 51.0 | | ( 28.0, 73.9) | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 22 | 16 | (72.7) | 5 | (22.7) | 1 | (4.5) | 61.2 | | ( 38.9, 83.5) | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 26 | 4 | (15.4) | 19 | (73.1) | 3 | (11.5) | 3.8 | | ( -14.7, 22.4) | 1.000 |
| | | PLACEBO | 26 | 3 | (11.5) | 17 | (65.4) | 6 | (23.1) | | | | |
| | EU/AUS | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 9 | 4 | (44.4) | 3 | (33.3) | 2 | (22.2) | 44.4 | | ( 12.0, 76.9) | 0.088 |
| | | UPA 15 MG QD | 8 | 4 | (50.0) | 2 | (25.0) | 2 | (25.0) | 50.0 | | ( 15.4, 84.6) | 0.077 |
| | | UPA 7.5 MG QD | 9 | 4 | (44.4) | 3 | (33.3) | 2 | (22.2) | 44.4 | | ( 12.0, 76.9) | 0.088 |
| | | PLACEBO | 7 | 0 | | 3 | (42.9) | 4 | (57.1) | | | | |
| | JAPAN | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 3 | 1 | (33.3) | 2 | (66.7) | 0 | | 33.3 | | ( -20.0, 86.7) | 1.000 |
| | | UPA 15 MG QD | 2 | 0 | | 2 | (100) | 0 | | | | | NA |
| | | UPA 7.5 MG QD | 2 | 0 | | 2 | (100) | 0 | | | | | NA |
| | | PLACEBO | 2 | 0 | | 2 | (100) | 0 | | | | | |
| | BRESLOW-DAY TEST OF HOMOGENEITY ACROSS STRATA: | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.770 | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 15 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.553 | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 7.5 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.113 | | | | | | | | | | | |

| IMPUTATION VISIT | STRATA | TREATMENT | N | YES n | YES % | NO n | NO % | MISSING n | MISSING % | DIFF % | ADJUSTED DIFF % | 95 % CI [A] | P-VALUE [B] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| NRI | | | | | | | | | | | | | |
| WEEK 12 | | | | | | | | | | | | | |
| | ALL | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 36 | 23 | (63.9) | 11 | (30.6) | 2 | (5.6) | 52.5 | 53.1 | ( 34.9, 71.3) | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 32 | 21 | (65.6) | 9 | (28.1) | 2 | (6.3) | 54.2 | 54.8 | ( 36.9, 72.7) | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 37 | 13 | (35.1) | 21 | (56.8) | 3 | (8.1) | 23.7 | 23.4 | ( 5.1, 41.7) | 0.012* |
| | | PLACEBO | 35 | 4 | (11.4) | 21 | (60.0) | 10 | (28.6) | | | | |
| | US/PR/CANADA | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 24 | 17 | (70.8) | 7 | (29.2) | 0 | | 55.4 | | ( 32.6, 78.3) | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 22 | 17 | (77.3) | 5 | (22.7) | 0 | | 61.9 | | ( 39.6, 84.2) | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 26 | 8 | (30.8) | 17 | (65.4) | 1 | (3.8) | 15.4 | | ( -7.1, 37.9) | 0.188 |
| | | PLACEBO | 26 | 4 | (15.4) | 16 | (61.5) | 6 | (23.1) | | | | |
| | EU/AUS | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 9 | 4 | (44.4) | 3 | (33.3) | 2 | (22.2) | 44.4 | | ( 12.0, 76.9) | 0.088 |
| | | UPA 15 MG QD | 8 | 4 | (50.0) | 2 | (25.0) | 2 | (25.0) | 50.0 | | ( 15.4, 84.6) | 0.077 |
| | | UPA 7.5 MG QD | 9 | 4 | (44.4) | 3 | (33.3) | 2 | (22.2) | 44.4 | | ( 12.0, 76.9) | 0.088 |
| | | PLACEBO | 7 | 0 | | 3 | (42.9) | 4 | (57.1) | | | | |
| | JAPAN | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 3 | 2 | (66.7) | 1 | (33.3) | 0 | | 66.7 | | ( 13.3, 100.0) | 0.400 |
| | | UPA 15 MG QD | 2 | 0 | | 2 | (100) | 0 | | | | | NA |
| | | UPA 7.5 MG QD | 2 | 1 | (50.0) | 1 | (50.0) | 0 | | 50.0 | | ( -19.3, 100.0) | 1.000 |
| | | PLACEBO | 2 | 0 | | 2 | (100) | 0 | | | | | |
| | BRESLOW-DAY TEST OF HOMOGENEITY ACROSS STRATA: | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.706 | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 15 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.537 | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 7.5 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.324 | | | | | | | | | | | |

| IMPUTATION VISIT | STRATA | TREATMENT | N | YES n | YES % | NO n | NO % | MISSING n | MISSING % | DIFF % | ADJUSTED DIFF % | 95 % CI [A] | P-VALUE [B] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| NRI | | | | | | | | | | | | | |
| WEEK 13 | | | | | | | | | | | | | |
| | ALL | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 36 | 22 | (61.1) | 12 | (33.3) | 2 | (5.6) | 55.4 | 56.2 | ( 39.2, 73.2) | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 32 | 21 | (65.6) | 8 | (25.0) | 3 | (9.4) | 59.9 | 59.8 | ( 42.7, 76.9) | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 37 | 11 | (29.7) | 21 | (56.8) | 5 | (13.5) | 24.0 | 23.4 | ( 7.2, 39.6) | 0.005** |
| | | PLACEBO | 35 | 2 | (5.7) | 22 | (62.9) | 11 | (31.4) | | | | |
| | US/PR/CANADA | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 24 | 17 | (70.8) | 7 | (29.2) | 0 | | 63.1 | | ( 42.3, 84.0) | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 22 | 16 | (72.7) | 5 | (22.7) | 1 | (4.5) | 65.0 | | ( 43.8, 86.3) | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 26 | 7 | (26.9) | 16 | (61.5) | 3 | (11.5) | 19.2 | | ( -0.7, 39.1) | 0.140 |
| | | PLACEBO | 26 | 2 | (7.7) | 17 | (65.4) | 7 | (26.9) | | | | |
| | EU/AUS | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 9 | 4 | (44.4) | 3 | (33.3) | 2 | (22.2) | 44.4 | | ( 12.0, 76.9) | 0.088 |
| | | UPA 15 MG QD | 8 | 5 | (62.5) | 1 | (12.5) | 2 | (25.0) | 62.5 | | ( 29.0, 96.0) | 0.026* |
| | | UPA 7.5 MG QD | 9 | 4 | (44.4) | 3 | (33.3) | 2 | (22.2) | 44.4 | | ( 12.0, 76.9) | 0.088 |
| | | PLACEBO | 7 | 0 | | 3 | (42.9) | 4 | (57.1) | | | | |
| | JAPAN | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 3 | 1 | (33.3) | 2 | (66.7) | 0 | | 33.3 | | ( -20.0, 86.7) | 1.000 |
| | | UPA 15 MG QD | 2 | 0 | | 2 | (100) | 0 | | | | | NA |
| | | UPA 7.5 MG QD | 2 | 0 | | 2 | (100) | 0 | | | | | NA |
| | | PLACEBO | 2 | 0 | | 2 | (100) | 0 | | | | | |
| | BRESLOW-DAY TEST OF HOMOGENEITY ACROSS STRATA: | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.881 | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 15 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.546 | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 7.5 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.307 | | | | | | | | | | | |

| IMPUTATION VISIT | STRATA | TREATMENT | N | YES n | YES % | NO n | NO % | MISSING n | MISSING % | DIFF % | ADJUSTED DIFF % | 95 % CI [A] | P-VALUE [B] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| NRI | | | | | | | | | | | | | |
| WEEK 14 | | | | | | | | | | | | | |
| | ALL | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 36 | 22 | (61.1) | 11 | (30.6) | 3 | (8.3) | 52.5 | 53.5 | ( 35.8, 71.1) | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 32 | 19 | (59.4) | 11 | (34.4) | 2 | (6.3) | 50.8 | 50.7 | ( 32.1, 69.2) | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 37 | 12 | (32.4) | 19 | (51.4) | 6 | (16.2) | 23.9 | 23.7 | ( 6.2, 41 3) | 0.008** |
| | | PLACEBO | 35 | 3 | (8.6) | 20 | (57.1) | 12 | (34.3) | | | | |
| | US/PR/CANADA | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 24 | 17 | (70.8) | 6 | (25.0) | 1 | (4.2) | 59.3 | | ( 37.4, 81.2) | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 22 | 14 | (63.6) | 8 | (36.4) | 0 | | 52.1 | | ( 28.5, 75.7) | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 26 | 8 | (30.8) | 15 | (57.7) | 3 | (11.5) | 19.2 | | ( -2.3, 40.8) | 0.090 |
| | | PLACEBO | 26 | 3 | (11.5) | 15 | (57.7) | 8 | (30.8) | | | | |
| | EU/AUS | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 9 | 4 | (44.4) | 3 | (33.3) | 2 | (22.2) | 44.4 | | ( 12.0, 76.9) | 0.088 |
| | | UPA 15 MG QD | 8 | 5 | (62.5) | 1 | (12.5) | 2 | (25.0) | 62.5 | | ( 29.0, 96.0) | 0.026* |
| | | UPA 7.5 MG QD | 9 | 3 | (33.3) | 3 | (33.3) | 3 | (33.3) | 33.3 | | ( 2.5, 64 1) | 0.213 |
| | | PLACEBO | 7 | 0 | | 3 | (42.9) | 4 | (57.1) | | | | |
| | JAPAN | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 3 | 1 | (33.3) | 2 | (66.7) | 0 | | 33.3 | | ( -20.0, 86.7) | 1.000 |
| | | UPA 15 MG QD | 2 | 0 | | 2 | (100) | 0 | | | | | NA |
| | | UPA 7.5 MG QD | 2 | 1 | (50.0) | 1 | (50.0) | 0 | | 50.0 | | ( -19.3, 100.0) | 1.000 |
| | | PLACEBO | 2 | 0 | | 2 | (100) | 0 | | | | | |

BRESLOW-DAY TEST OF HOMOGENEITY ACROSS STRATA:
UPA 30 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.828
UPA 15 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.379
UPA 7.5 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.517

| IMPUTATION VISIT | STRATA | TREATMENT | N | YES n | YES % | NO n | NO % | MISSING n | MISSING % | DIFF % | ADJUSTED DIFF % | 95 % CI [A] | P-VALUE [B] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| NRI | | | | | | | | | | | | | |
| WEEK 15 | | | | | | | | | | | | | |
| | ALL | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 36 | 21 | (58.3) | 12 | (33.3) | 3 | (8.3) | 49.8 | 50.6 | ( 32.6, 68.6) | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 32 | 19 | (59.4) | 11 | (34.4) | 2 | (6.3) | 50.8 | 50.4 | ( 31.2, 69.6) | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 37 | 10 | (27.0) | 20 | (54.1) | 7 | (18.9) | 18.5 | 18.6 | ( 1.7, 35 5) | 0.031* |
| | | PLACEBO | 35 | 3 | (8.6) | 19 | (54.3) | 13 | (37.1) | | | | |
| | US/PR/CANADA | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 24 | 16 | (66.7) | 7 | (29.2) | 1 | (4.2) | 55.1 | | ( 32.6, 77.6) | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 22 | 13 | (59.1) | 9 | (40.9) | 0 | | 47.6 | | ( 23.6, 71.5) | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 26 | 7 | (26.9) | 15 | (57.7) | 4 | (15.4) | 15.4 | | ( -5.6, 36.4) | 0.159 |
| | | PLACEBO | 26 | 3 | (11.5) | 14 | (53.8) | 9 | (34.6) | | | | |
| | EU/AUS | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 9 | 4 | (44.4) | 3 | (33.3) | 2 | (22.2) | 44.4 | | ( 12.0, 76.9) | 0.088 |
| | | UPA 15 MG QD | 8 | 5 | (62.5) | 1 | (12.5) | 2 | (25.0) | 62.5 | | ( 29.0, 96.0) | 0.026* |
| | | UPA 7.5 MG QD | 9 | 2 | (22.2) | 4 | (44.4) | 3 | (33.3) | 22.2 | | ( -4.9, 49.4) | 0.475 |
| | | PLACEBO | 7 | 0 | | 3 | (42.9) | 4 | (57.1) | | | | |
| | JAPAN | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 3 | 1 | (33.3) | 2 | (66.7) | 0 | | 33.3 | | ( -20.0, 86.7) | 1.000 |
| | | UPA 15 MG QD | 2 | 1 | (50.0) | 1 | (50.0) | 0 | | 50.0 | | ( -19.3, 100.0) | 1.000 |
| | | UPA 7.5 MG QD | 2 | 1 | (50.0) | 1 | (50.0) | 0 | | 50.0 | | ( -19.3, 100.0) | 1.000 |
| | | PLACEBO | 2 | 0 | | 2 | (100) | 0 | | | | | |
| | BRESLOW-DAY TEST OF HOMOGENEITY ACROSS STRATA: | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.800 | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 15 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.589 | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 7.5 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.563 | | | | | | | | | | | |

| IMPUTATION VISIT | STRATA | TREATMENT | N | YES n | YES % | NO n | NO % | MISSING n | MISSING % | DIFF % | ADJUSTED DIFF % | 95 % CI [A] | P-VALUE [B] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| NRI | | | | | | | | | | | | | |
| WEEK 16 | | | | | | | | | | | | | |
| | ALL | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 36 | 19 | (52.8) | 13 | (36.1) | 4 | (11.1) | 47.1 | 47.4 | ( 29.6, 65.2) | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 32 | 19 | (59.4) | 10 | (31.3) | 3 | (9.4) | 53.7 | 53.4 | ( 35.5, 71.3) | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 37 | 9 | (24.3) | 19 | (51.4) | 9 | (24.3) | 18.6 | 18.6 | ( 2.8, 34 3) | 0.021* |
| | | PLACEBO | 35 | 2 | (5.7) | 18 | (51.4) | 15 | (42.9) | | | | |
| | US/PR/CANADA | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 24 | 14 | (58.3) | 8 | (33.3) | 2 | (8.3) | 50.6 | | ( 28.4, 72.9) | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 22 | 14 | (63.6) | 7 | (31.8) | 1 | (4.5) | 55.9 | | ( 33.4, 78.5) | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 26 | 7 | (26.9) | 14 | (53.8) | 5 | (19.2) | 19.2 | | ( -0.7, 39.1) | 0.140 |
| | | PLACEBO | 26 | 2 | (7.7) | 13 | (50.0) | 11 | (42.3) | | | | |
| | EU/AUS | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 9 | 4 | (44.4) | 3 | (33.3) | 2 | (22.2) | 44.4 | | ( 12.0, 76.9) | 0.088 |
| | | UPA 15 MG QD | 8 | 5 | (62.5) | 1 | (12.5) | 2 | (25.0) | 62.5 | | ( 29.0, 96.0) | 0.026* |
| | | UPA 7.5 MG QD | 9 | 2 | (22.2) | 3 | (33.3) | 4 | (44.4) | 22.2 | | ( -4.9, 49.4) | 0.475 |
| | | PLACEBO | 7 | 0 | | 3 | (42.9) | 4 | (57.1) | | | | |
| | JAPAN | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 3 | 1 | (33.3) | 2 | (66.7) | 0 | | 33.3 | | ( -20.0, 86.7) | 1.000 |
| | | UPA 15 MG QD | 2 | 0 | | 2 | (100) | 0 | | | | | NA |
| | | UPA 7.5 MG QD | 2 | 0 | | 2 | (100) | 0 | | | | | NA |
| | | PLACEBO | 2 | 0 | | 2 | (100) | 0 | | | | | |
| | BRESLOW-DAY TEST OF HOMOGENEITY ACROSS STRATA: | | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.817 | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 15 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.471 | | | | | | | | | | | |
| | | UPA 7.5 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.512 | | | | | | | | | | | |

| IMPUTATION VISIT | STRATA | TREATMENT | N | YES n | YES % | NO n | NO % | DIFF % | ADJUSTED DIFF % | 95 % CI [A] | P-VALUE [B] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LOCF | | | | | | | | | | | |
| WEEK 1 | | | | | | | | | | | |
| | ALL | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 36 | 5 | (13.9) | 31 | (86.1) | 13.9 | 13.8 | ( 1.8, 25.8) | 0.024* |
| | | UPA 15 MG QD | 32 | 5 | (15.6) | 27 | (84.4) | 15.6 | 15.5 | ( 2.4, 28.5) | 0.021* |
| | | UPA 7.5 MG QD | 36 | 1 | (2.8) | 35 | (97.2) | 2.8 | 2.7 | ( -4.2, 9.6) | 0.438 |
| | | PLACEBO | 33 | 0 | | 33 | (100) | | | | |
| | US/PR/CANADA | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 24 | 4 | (16.7) | 20 | (83.3) | 16.7 | | ( 1.8, 31.6) | 0.109 |
| | | UPA 15 MG QD | 22 | 4 | (18.2) | 18 | (81.8) | 18.2 | | ( 2.1, 34.3) | 0.045* |
| | | UPA 7.5 MG QD | 25 | 1 | (4.0) | 24 | (96.0) | 4.0 | | ( -3.7, 11.7) | 1.000 |
| | | PLACEBO | 24 | 0 | | 24 | (100) | | | | |
| | EU/AUS | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 9 | 1 | (11.1) | 8 | (88.9) | 11.1 | | ( -9.4, 31.6) | 1.000 |
| | | UPA 15 MG QD | 8 | 1 | (12.5) | 7 | (87.5) | 12.5 | | ( -10.4, 35.4) | 1.000 |
| | | UPA 7.5 MG QD | 9 | 0 | | 9 | (100) | | | | NA |
| | | PLACEBO | 7 | 0 | | 7 | (100) | | | | |
| | JAPAN | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 3 | 0 | | 3 | (100) | | | | NA |
| | | UPA 15 MG QD | 2 | 0 | | 2 | (100) | | | | NA |
| | | UPA 7.5 MG QD | 2 | 0 | | 2 | (100) | | | | NA |
| | | PLACEBO | 2 | 0 | | 2 | (100) | | | | |

BRESLOW-DAY TEST OF HOMOGENEITY ACROSS STRATA:
UPA 30 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = NA
UPA 15 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = NA
UPA 7.5 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = NA

| IMPUTATION VISIT | STRATA | TREATMENT | N | YES n | YES % | NO n | NO % | DIFF % | ADJUSTED DIFF % | 95 % CI [A] | P-VALUE [B] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LOCF | | | | | | | | | | | |
| WEEK 2 | | | | | | | | | | | |
| | ALL | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 36 | 17 | (47.2) | 19 | (52.8) | 41.2 | 41.9 | ( 24.3, 59.6) | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 32 | 13 | (40.6) | 19 | (59.4) | 34.6 | 34.4 | ( 15.7, 53.0) | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 36 | 5 | (13.9) | 31 | (86.1) | 7.8 | 7.7 | ( -6.4, 21.8) | 0.287 |
| | | PLACEBO | 33 | 2 | (6.1) | 31 | (93.9) | | | | |
| | US/PR/CANADA | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 24 | 14 | (58.3) | 10 | (41.7) | 54.2 | | ( 32.9, 75.4) | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 22 | 10 | (45.5) | 12 | (54.5) | 41.3 | | ( 19.0, 63.6) | 0.001** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 25 | 4 | (16.0) | 21 | (84.0) | 11.8 | | ( -4.6, 28.3) | 0.349 |
| | | PLACEBO | 24 | 1 | (4.2) | 23 | (95.8) | | | | |
| | EU/AUS | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 9 | 3 | (33.3) | 6 | (66.7) | 19.0 | | ( -21.2, 59.3) | 0.585 |
| | | UPA 15 MG QD | 8 | 3 | (37.5) | 5 | (62.5) | 23.2 | | ( -19.2, 65.6) | 0.569 |
| | | UPA 7.5 MG QD | 9 | 1 | (11.1) | 8 | (88.9) | -3 2 | | ( -36.2, 29.9) | 1.000 |
| | | PLACEBO | 7 | 1 | (14.3) | 6 | (85.7) | | | | |
| | JAPAN | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 3 | 0 | | 3 | (100) | | | | NA |
| | | UPA 15 MG QD | 2 | 0 | | 2 | (100) | | | | NA |
| | | UPA 7.5 MG QD | 2 | 0 | | 2 | (100) | | | | NA |
| | | PLACEBO | 2 | 0 | | 2 | (100) | | | | |

BRESLOW-DAY TEST OF HOMOGENEITY ACROSS STRATA:
UPA 30 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.137
UPA 15 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.313
UPA 7.5 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.338

| IMPUTATION VISIT | STRATA | TREATMENT | N | YES n | YES % | NO n | NO % | DIFF % | ADJUSTED DIFF % | 95 % CI [A] | P-VALUE [B] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LOCF | | | | | | | | | | | |
| WEEK 3 | | | | | | | | | | | |
| | ALL | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 36 | 22 | (61.1) | 14 | (38.9) | 52.0 | 52.1 | ( 34.2, 70.0) | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 32 | 16 | (50.0) | 16 | (50.0) | 40.9 | 40.7 | ( 21.2, 60.2) | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 37 | 10 | (27.0) | 27 | (73.0) | 17.9 | 17.8 | ( 0.5, 35.1) | 0.044* |
| | | PLACEBO | 33 | 3 | (9.1) | 30 | (90.9) | | | | |
| | US/PR/CANADA | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 24 | 15 | (62.5) | 9 | (37.5) | 54.2 | | ( 31.9, 76.5) | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 22 | 12 | (54.5) | 10 | (45.5) | 46.2 | | ( 22.6, 69.8) | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 26 | 8 | (30.8) | 18 | (69.2) | 22.4 | | ( 1.5, 43.3) | 0.077 |
| | | PLACEBO | 24 | 2 | (8.3) | 22 | (91.7) | | | | |
| | EU/AUS | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 9 | 7 | (77.8) | 2 | (22.2) | 63.5 | | ( 25.9, 100.0) | 0.041* |
| | | UPA 15 MG QD | 8 | 4 | (50.0) | 4 | (50.0) | 35.7 | | ( -7.6, 79.0) | 0.282 |
| | | UPA 7.5 MG QD | 9 | 2 | (22.2) | 7 | (77.8) | 7.9 | | ( -29.6, 45.5) | 1.000 |
| | | PLACEBO | 7 | 1 | (14.3) | 6 | (85.7) | | | | |
| | JAPAN | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 3 | 0 | | 3 | (100) | | | | NA |
| | | UPA 15 MG QD | 2 | 0 | | 2 | (100) | | | | NA |
| | | UPA 7.5 MG QD | 2 | 0 | | 2 | (100) | | | | NA |
| | | PLACEBO | 2 | 0 | | 2 | (100) | | | | |

BRESLOW-DAY TEST OF HOMOGENEITY ACROSS STRATA:
UPA 30 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.932
UPA 15 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.608
UPA 7.5 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.505

| IMPUTATION VISIT | STRATA | TREATMENT | N | YES n | YES % | NO n | NO % | DIFF % | ADJUSTED DIFF % | 95 % CI [A] | P-VALUE [B] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LOCF | | | | | | | | | | | |
| WEEK 4 | | | | | | | | | | | |
| | ALL | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 36 | 24 | (66.7) | 12 | (33.3) | 57.6 | 57.0 | ( 39.2, 74.8) | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 32 | 21 | (65.6) | 11 | (34.4) | 56.5 | 56.7 | ( 38.9, 74.5) | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 37 | 10 | (27.0) | 27 | (73.0) | 17.9 | 17.8 | ( 0.5, 35.1) | 0.044* |
| | | PLACEBO | 33 | 3 | (9.1) | 30 | (90.9) | | | | |
| | US/PR/CANADA | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 24 | 15 | (62.5) | 9 | (37.5) | 54.2 | | ( 31.9, 76.5) | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 22 | 17 | (77.3) | 5 | (22.7) | 68.9 | | ( 48.2, 89.6) | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 26 | 8 | (30.8) | 18 | (69.2) | 22.4 | | ( 1.5, 43.3) | 0.077 |
| | | PLACEBO | 24 | 2 | (8.3) | 22 | (91.7) | | | | |
| | EU/AUS | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 9 | 8 | (88.9) | 1 | (11.1) | 74.6 | | ( 41.5, 100.0) | 0.009** |
| | | UPA 15 MG QD | 8 | 4 | (50.0) | 4 | (50.0) | 35.7 | | ( -7.6, 79.0) | 0.282 |
| | | UPA 7.5 MG QD | 9 | 2 | (22.2) | 7 | (77.8) | 7.9 | | ( -29.6, 45.5) | 1.000 |
| | | PLACEBO | 7 | 1 | (14.3) | 6 | (85.7) | | | | |
| | JAPAN | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 3 | 1 | (33.3) | 2 | (66.7) | 33.3 | | ( -20.0, 86.7) | 1.000 |
| | | UPA 15 MG QD | 2 | 0 | | 2 | (100) | | | | NA |
| | | UPA 7.5 MG QD | 2 | 0 | | 2 | (100) | | | | NA |
| | | PLACEBO | 2 | 0 | | 2 | (100) | | | | |

BRESLOW-DAY TEST OF HOMOGENEITY ACROSS STRATA:
UPA 30 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.838
UPA 15 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.231
UPA 7.5 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.505

| IMPUTATION<br>VISIT STRATA | TREATMENT | N | YES<br>n % | NO<br>n % | DIFF % | ADJUSTED<br>DIFF % | 95 % CI [A] | P-VALUE<br>[B] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LOCF | | | | | | | | |
| WEEK 5 | | | | | | | | |
| ALL | | | | | | | | |
| | UPA 30 MG QD | 36 | 25 (69.4) | 11 (30.6) | 60.4 | 60.3 | ( 42.6, 77.9) | <0.001*** |
| | UPA 15 MG QD | 32 | 19 (59.4) | 13 (40.6) | 50.3 | 50.3 | ( 31.5, 69.1) | <0.001*** |
| | UPA 7.5 MG QD | 37 | 9 (24.3) | 28 (75.7) | 15.2 | 14.5 | ( -1.9, 31.0) | 0.084 |
| | PLACEBO | 33 | 3 (9.1) | 30 (90.9) | | | | |
| US/PR/CANADA | | | | | | | | |
| | UPA 30 MG QD | 24 | 17 (70.8) | 7 (29.2) | 62.5 | | ( 41.2, 83.8) | <0.001*** |
| | UPA 15 MG QD | 22 | 15 (68.2) | 7 (31.8) | 59.8 | | ( 37.5, 82.2) | <0.001*** |
| | UPA 7.5 MG QD | 26 | 5 (19.2) | 21 (80.8) | 10.9 | | ( -7.9, 29.7) | 0.420 |
| | PLACEBO | 24 | 2 (8.3) | 22 (91.7) | | | | |
| EU/AUS | | | | | | | | |
| | UPA 30 MG QD | 9 | 7 (77.8) | 2 (22.2) | 63.5 | | ( 25.9, 100.0) | 0.041* |
| | UPA 15 MG QD | 8 | 4 (50.0) | 4 (50.0) | 35.7 | | ( -7.6, 79.0) | 0.282 |
| | UPA 7.5 MG QD | 9 | 4 (44.4) | 5 (55.6) | 30.2 | | ( -11.4, 71.7) | 0.308 |
| | PLACEBO | 7 | 1 (14.3) | 6 (85.7) | | | | |
| JAPAN | | | | | | | | |
| | UPA 30 MG QD | 3 | 1 (33.3) | 2 (66.7) | 33.3 | | ( -20.0, 86.7) | 1.000 |
| | UPA 15 MG QD | 2 | 0 | 2 (100) | | | | NA |
| | UPA 7.5 MG QD | 2 | 0 | 2 (100) | | | | NA |
| | PLACEBO | 2 | 0 | 2 (100) | | | | |

BRESLOW-DAY TEST OF HOMOGENEITY ACROSS STRATA:
UPA 30 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.968
UPA 15 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.371
UPA 7.5 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.696

| IMPUTATION / VISIT | STRATA | TREATMENT | N | YES n | YES % | NO n | NO % | DIFF % | ADJUSTED DIFF % | 95 % CI [A] | P-VALUE [B] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LOCF | | | | | | | | | | | |
| WEEK 6 | | | | | | | | | | | |
| | ALL | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 36 | 23 | (63.9) | 13 | (36.1) | 51.8 | 52.1 | ( 33.7, 70.5) | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 32 | 17 | (53.1) | 15 | (46.9) | 41.0 | 41.6 | ( 22.6, 60.7) | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 37 | 9 | (24.3) | 28 | (75.7) | 12.2 | 11.8 | ( -5.8, 29.4) | 0.188 |
| | | PLACEBO | 33 | 4 | (12.1) | 29 | (87.9) | | | | |
| | US/PR/CANADA | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 24 | 16 | (66.7) | 8 | (33.3) | 54.2 | | ( 31.1, 77.2) | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 22 | 15 | (68.2) | 7 | (31.8) | 55.7 | | ( 32.1, 79.2) | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 26 | 6 | (23.1) | 20 | (76.9) | 10.6 | | ( -10.3, 31.5) | 0.467 |
| | | PLACEBO | 24 | 3 | (12.5) | 21 | (87.5) | | | | |
| | EU/AUS | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 9 | 7 | (77.8) | 2 | (22.2) | 63.5 | | ( 25.9, 100.0) | 0.041* |
| | | UPA 15 MG QD | 8 | 2 | (25.0) | 6 | (75.0) | 10.7 | | ( -28.9, 50.4) | 1.000 |
| | | UPA 7.5 MG QD | 9 | 3 | (33.3) | 6 | (66.7) | 19.0 | | ( -21.2, 59.3) | 0.585 |
| | | PLACEBO | 7 | 1 | (14.3) | 6 | (85.7) | | | | |
| | JAPAN | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 3 | 0 | | 3 | (100) | | | | NA |
| | | UPA 15 MG QD | 2 | 0 | | 2 | (100) | | | | NA |
| | | UPA 7.5 MG QD | 2 | 0 | | 2 | (100) | | | | NA |
| | | PLACEBO | 2 | 0 | | 2 | (100) | | | | |

BRESLOW-DAY TEST OF HOMOGENEITY ACROSS STRATA:
UPA 30 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.792
UPA 15 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.173
UPA 7.5 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.812

| IMPUTATION / VISIT / STRATA | TREATMENT | N | YES n | YES % | NO n | NO % | DIFF % | ADJUSTED DIFF % | 95 % CI [A] | P-VALUE [B] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LOCF | | | | | | | | | | |
| WEEK 7 | | | | | | | | | | |
| ALL | | | | | | | | | | |
| | UPA 30 MG QD | 36 | 26 | (72.2) | 10 | (27.8) | 60.1 | 59.7 | ( 41.3, 78.1) | <0.001*** |
| | UPA 15 MG QD | 32 | 19 | (59.4) | 13 | (40.6) | 47.3 | 47.0 | ( 27.3, 66.7) | <0.001*** |
| | UPA 7.5 MG QD | 37 | 12 | (32.4) | 25 | (67.6) | 20.3 | 19.8 | ( 1.3, 38.3) | 0.036* |
| | PLACEBO | 33 | 4 | (12.1) | 29 | (87.9) | | | | |
| US/PR/CANADA | | | | | | | | | | |
| | UPA 30 MG QD | 24 | 17 | (70.8) | 7 | (29.2) | 58.3 | | ( 35.8, 80.8) | <0.001*** |
| | UPA 15 MG QD | 22 | 14 | (63.6) | 8 | (36.4) | 51.1 | | ( 27.1, 75.2) | <0.001*** |
| | UPA 7.5 MG QD | 26 | 8 | (30.8) | 18 | (69.2) | 18.3 | | ( -3.9, 40.4) | 0.119 |
| | PLACEBO | 24 | 3 | (12.5) | 21 | (87.5) | | | | |
| EU/AUS | | | | | | | | | | |
| | UPA 30 MG QD | 9 | 7 | (77.8) | 2 | (22.2) | 63.5 | | ( 25.9, 100.0) | 0.041* |
| | UPA 15 MG QD | 8 | 5 | (62.5) | 3 | (37.5) | 48.2 | | ( 5.8, 90.6) | 0.119 |
| | UPA 7.5 MG QD | 9 | 4 | (44.4) | 5 | (55.6) | 30.2 | | ( -11.4, 71.7) | 0.308 |
| | PLACEBO | 7 | 1 | (14.3) | 6 | (85.7) | | | | |
| JAPAN | | | | | | | | | | |
| | UPA 30 MG QD | 3 | 2 | (66.7) | 1 | (33.3) | 66.7 | | ( 13.3, 100.0) | 0.400 |
| | UPA 15 MG QD | 2 | 0 | | 2 | (100) | | | | NA |
| | UPA 7.5 MG QD | 2 | 0 | | 2 | (100) | | | | NA |
| | PLACEBO | 2 | 0 | | 2 | (100) | | | | |

BRESLOW-DAY TEST OF HOMOGENEITY ACROSS STRATA:
UPA 30 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.891
UPA 15 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.893
UPA 7.5 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.768

| IMPUTATION VISIT | STRATA | TREATMENT | N | YES n | YES % | NO n | NO % | DIFF % | ADJUSTED DIFF % | 95 % CI [A] | P-VALUE [B] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LOCF | | | | | | | | | | | |
| WEEK 8 | | | | | | | | | | | |
| | ALL | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 36 | 24 | (66.7) | 12 | (33.3) | 57.6 | 57.7 | ( 39.7, 75.7) | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 32 | 19 | (59.4) | 13 | (40.6) | 50.3 | 50.0 | ( 30.9, 69.0) | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 37 | 13 | (35.1) | 24 | (64.9) | 26.0 | 25.5 | ( 7.5, 43.5) | 0.006** |
| | | PLACEBO | 33 | 3 | (9.1) | 30 | (90.9) | | | | |
| | US/PR/CANADA | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 24 | 17 | (70.8) | 7 | (29.2) | 62.5 | | ( 41.2, 83.8) | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 22 | 14 | (63.6) | 8 | (36.4) | 55.3 | | ( 32.4, 78.2) | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 26 | 9 | (34.6) | 17 | (65.4) | 26.3 | | ( 4.9, 47.7) | 0.025* |
| | | PLACEBO | 24 | 2 | (8.3) | 22 | (91.7) | | | | |
| | EU/AUS | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 9 | 6 | (66.7) | 3 | (33.3) | 52.4 | | ( 12.1, 92.6) | 0.060 |
| | | UPA 15 MG QD | 8 | 5 | (62.5) | 3 | (37.5) | 48.2 | | ( 5.8, 90.6) | 0.119 |
| | | UPA 7.5 MG QD | 9 | 4 | (44.4) | 5 | (55.6) | 30.2 | | ( -11.4, 71.7) | 0.308 |
| | | PLACEBO | 7 | 1 | (14.3) | 6 | (85.7) | | | | |
| | JAPAN | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 3 | 1 | (33.3) | 2 | (66.7) | 33.3 | | ( -20.0, 86.7) | 1.000 |
| | | UPA 15 MG QD | 2 | 0 | | 2 | (100) | | | | NA |
| | | UPA 7.5 MG QD | 2 | 0 | | 2 | (100) | | | | NA |
| | | PLACEBO | 2 | 0 | | 2 | (100) | | | | |

BRESLOW-DAY TEST OF HOMOGENEITY ACROSS STRATA:
UPA 30 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.853
UPA 15 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.674
UPA 7.5 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.899

| IMPUTATION VISIT | STRATA | TREATMENT | N | YES n | YES % | NO n | NO % | DIFF % | ADJUSTED DIFF % | 95 % CI [A] | P-VALUE [B] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LOCF | | | | | | | | | | | |
| WEEK 9 | | | | | | | | | | | |
| | ALL | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 36 | 26 | (72.2) | 10 | (27.8) | 57.1 | 57.4 | ( 38.7, 76.0) | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 32 | 17 | (53.1) | 15 | (46.9) | 38.0 | 38.0 | ( 17.4, 58.6) | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 37 | 10 | (27.0) | 27 | (73.0) | 11.9 | 11.6 | ( -7.1, 30.2) | 0.224 |
| | | PLACEBO | 33 | 5 | (15.2) | 28 | (84.8) | | | | |
| | US/PR/CANADA | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 24 | 18 | (75.0) | 6 | (25.0) | 58.3 | | ( 35.5, 81.2) | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 22 | 13 | (59.1) | 9 | (40.9) | 42.4 | | ( 17.0, 67.8) | 0.003** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 26 | 7 | (26.9) | 19 | (73.1) | 10.3 | | ( -12.4, 32.9) | 0.382 |
| | | PLACEBO | 24 | 4 | (16.7) | 20 | (83.3) | | | | |
| | EU/AUS | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 9 | 7 | (77.8) | 2 | (22.2) | 63.5 | | ( 25.9, 100.0) | 0.041* |
| | | UPA 15 MG QD | 8 | 4 | (50.0) | 4 | (50.0) | 35.7 | | ( -7.6, 79.0) | 0.282 |
| | | UPA 7.5 MG QD | 9 | 3 | (33.3) | 6 | (66.7) | 19.0 | | ( -21.2, 59.3) | 0.585 |
| | | PLACEBO | 7 | 1 | (14.3) | 6 | (85.7) | | | | |
| | JAPAN | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 3 | 1 | (33.3) | 2 | (66.7) | 33.3 | | ( -20.0, 86.7) | 1.000 |
| | | UPA 15 MG QD | 2 | 0 | | 2 | (100) | | | | NA |
| | | UPA 7.5 MG QD | 2 | 0 | | 2 | (100) | | | | NA |
| | | PLACEBO | 2 | 0 | | 2 | (100) | | | | |

BRESLOW-DAY TEST OF HOMOGENEITY ACROSS STRATA:
UPA 30 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.946
UPA 15 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.899
UPA 7.5 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.739

| IMPUTATION VISIT | STRATA | TREATMENT | N | YES n | YES % | NO n | NO % | DIFF % | ADJUSTED DIFF % | 95 % CI [A] | P-VALUE [B] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LOCF | | | | | | | | | | | |
| WEEK 10 | | | | | | | | | | | |
| | ALL | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 36 | 23 | (63.9) | 13 | (36.1) | 54.8 | 54.8 | ( 36.5, 73.1) | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 32 | 19 | (59.4) | 13 | (40.6) | 50.3 | 50.3 | ( 31.5, 69.1) | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 37 | 14 | (37.8) | 23 | (62.2) | 28.7 | 28.0 | ( 10.0, 46.0) | 0.002** |
| | | PLACEBO | 33 | 3 | (9.1) | 30 | (90.9) | | | | |
| | US/PR/CANADA | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 24 | 16 | (66.7) | 8 | (33.3) | 58.3 | | ( 36.5, 80.2) | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 22 | 15 | (68.2) | 7 | (31.8) | 59.8 | | ( 37.5, 82.2) | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 26 | 9 | (34.6) | 17 | (65.4) | 26.3 | | ( 4.9, 47.7) | 0.025* |
| | | PLACEBO | 24 | 2 | (8.3) | 22 | (91.7) | | | | |
| | EU/AUS | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 9 | 6 | (66.7) | 3 | (33.3) | 52.4 | | ( 12.1, 92.6) | 0.060 |
| | | UPA 15 MG QD | 8 | 4 | (50.0) | 4 | (50.0) | 35.7 | | ( -7.6, 79.0) | 0.282 |
| | | UPA 7.5 MG QD | 9 | 5 | (55.6) | 4 | (44.4) | 41.3 | | ( -0.3, 82.8) | 0.145 |
| | | PLACEBO | 7 | 1 | (14.3) | 6 | (85.7) | | | | |
| | JAPAN | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 3 | 1 | (33.3) | 2 | (66.7) | 33.3 | | ( -20.0, 86.7) | 1.000 |
| | | UPA 15 MG QD | 2 | 0 | | 2 | (100) | | | | NA |
| | | UPA 7.5 MG QD | 2 | 0 | | 2 | (100) | | | | NA |
| | | PLACEBO | 2 | 0 | | 2 | (100) | | | | |

BRESLOW-DAY TEST OF HOMOGENEITY ACROSS STRATA:
UPA 30 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.900
UPA 15 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.371
UPA 7.5 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.868

| IMPUTATION / VISIT | STRATA | TREATMENT | N | YES n | YES % | NO n | NO % | DIFF % | ADJUSTED DIFF % | 95 % CI [A] | P-VALUE [B] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LOCF | | | | | | | | | | | |
| WEEK 11 | | | | | | | | | | | |
| | ALL | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 36 | 22 | (61.1) | 14 | (38.9) | 49.0 | 49.4 | ( 30.2, 68.5) | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 32 | 20 | (62.5) | 12 | (37.5) | 50.4 | 50.6 | ( 31.5, 69.6) | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 37 | 9 | (24.3) | 28 | (75.7) | 12.2 | 11.6 | ( -5.7, 28.9) | 0.189 |
| | | PLACEBO | 33 | 4 | (12.1) | 29 | (87.9) | | | | |
| | US/PR/CANADA | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 24 | 16 | (66.7) | 8 | (33.3) | 54.2 | | ( 31.1, 77.2) | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 22 | 16 | (72.7) | 6 | (27.3) | 60.2 | | ( 37.4, 83.1) | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 26 | 5 | (19.2) | 21 | (80.8) | 6.7 | | ( -13.4, 26.8) | 0.704 |
| | | PLACEBO | 24 | 3 | (12.5) | 21 | (87.5) | | | | |
| | EU/AUS | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 9 | 5 | (55.6) | 4 | (44.4) | 41.3 | | ( -0.3, 82.8) | 0.145 |
| | | UPA 15 MG QD | 8 | 4 | (50.0) | 4 | (50.0) | 35.7 | | ( -7.6, 79.0) | 0.282 |
| | | UPA 7.5 MG QD | 9 | 4 | (44.4) | 5 | (55.6) | 30.2 | | ( -11.4, 71.7) | 0.308 |
| | | PLACEBO | 7 | 1 | (14.3) | 6 | (85.7) | | | | |
| | JAPAN | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 3 | 1 | (33.3) | 2 | (66.7) | 33.3 | | ( -20.0, 86.7) | 1.000 |
| | | UPA 15 MG QD | 2 | 0 | | 2 | (100) | | | | NA |
| | | UPA 7.5 MG QD | 2 | 0 | | 2 | (100) | | | | NA |
| | | PLACEBO | 2 | 0 | | 2 | (100) | | | | |

BRESLOW-DAY TEST OF HOMOGENEITY ACROSS STRATA:
UPA 30 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.876
UPA 15 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.446
UPA 7.5 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.476

| IMPUTATION VISIT | STRATA | TREATMENT | N | YES n | YES % | NO n | NO % | DIFF % | ADJUSTED DIFF % | 95 % CI [A] | P-VALUE [B] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LOCF | | | | | | | | | | | |
| WEEK 12 | | | | | | | | | | | |
| | ALL | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 36 | 24 | (66.7) | 12 | (33.3) | 51.5 | 51.7 | ( 32.3, 71.2) | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 32 | 21 | (65.6) | 11 | (34.4) | 50.5 | 50.8 | ( 31.7, 70.0) | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 37 | 13 | (35.1) | 24 | (64.9) | 20.0 | 19.7 | ( 0.2, 39.2) | 0.048* |
| | | PLACEBO | 33 | 5 | (15.2) | 28 | (84.8) | | | | |
| | US/PR/CANADA | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 24 | 17 | (70.8) | 7 | (29.2) | 54.2 | | ( 30.7, 77.7) | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 22 | 17 | (77.3) | 5 | (22.7) | 60.6 | | ( 37.6, 83.6) | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 26 | 8 | (30.8) | 18 | (69.2) | 14.1 | | ( -9.1, 37.3) | 0.243 |
| | | PLACEBO | 24 | 4 | (16.7) | 20 | (83.3) | | | | |
| | EU/AUS | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 9 | 5 | (55.6) | 4 | (44.4) | 41.3 | | ( -0.3, 82.8) | 0.145 |
| | | UPA 15 MG QD | 8 | 4 | (50.0) | 4 | (50.0) | 35.7 | | ( -7.6, 79.0) | 0.282 |
| | | UPA 7.5 MG QD | 9 | 4 | (44.4) | 5 | (55.6) | 30.2 | | ( -11.4, 71.7) | 0.308 |
| | | PLACEBO | 7 | 1 | (14.3) | 6 | (85.7) | | | | |
| | JAPAN | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 3 | 2 | (66.7) | 1 | (33.3) | 66.7 | | ( 13.3, 100.0) | 0.400 |
| | | UPA 15 MG QD | 2 | 0 | | 2 | (100) | | | | NA |
| | | UPA 7.5 MG QD | 2 | 1 | (50.0) | 1 | (50.0) | 50.0 | | ( -19.3, 100.0) | 1.000 |
| | | PLACEBO | 2 | 0 | | 2 | (100) | | | | |

BRESLOW-DAY TEST OF HOMOGENEITY ACROSS STRATA:
UPA 30 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.801
UPA 15 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.480
UPA 7.5 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.643

| IMPUTATION VISIT | STRATA | TREATMENT | N | YES n | YES % | NO n | NO % | DIFF % | ADJUSTED DIFF % | 95 % CI [A] | P-VALUE [B] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LOCF | | | | | | | | | | | |
| WEEK 13 | | | | | | | | | | | |
| | ALL | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 36 | 23 | (63.9) | 13 | (36.1) | 54.8 | 55.2 | ( 37.0, 73.3) | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 32 | 21 | (65.6) | 11 | (34.4) | 56.5 | 56.3 | ( 38.1, 74.6) | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 37 | 12 | (32.4) | 25 | (67.6) | 23.3 | 22.8 | ( 5.0, 40.5) | 0.012* |
| | | PLACEBO | 33 | 3 | (9.1) | 30 | (90.9) | | | | |
| | US/PR/CANADA | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 24 | 17 | (70.8) | 7 | (29.2) | 62.5 | | ( 41.2, 83.8) | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 22 | 16 | (72.7) | 6 | (27.3) | 64.4 | | ( 42.7, 86.0) | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 26 | 8 | (30.8) | 18 | (69.2) | 22.4 | | ( 1.5, 43.3) | 0.077 |
| | | PLACEBO | 24 | 2 | (8.3) | 22 | (91.7) | | | | |
| | EU/AUS | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 9 | 5 | (55.6) | 4 | (44.4) | 41.3 | | ( -0.3, 82.8) | 0.145 |
| | | UPA 15 MG QD | 8 | 5 | (62.5) | 3 | (37.5) | 48.2 | | ( 5.8, 90.6) | 0.119 |
| | | UPA 7.5 MG QD | 9 | 4 | (44.4) | 5 | (55.6) | 30.2 | | ( -11.4, 71.7) | 0.308 |
| | | PLACEBO | 7 | 1 | (14.3) | 6 | (85.7) | | | | |
| | JAPAN | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 3 | 1 | (33.3) | 2 | (66.7) | 33.3 | | ( -20.0, 86.7) | 1.000 |
| | | UPA 15 MG QD | 2 | 0 | | 2 | (100) | | | | NA |
| | | UPA 7.5 MG QD | 2 | 0 | | 2 | (100) | | | | NA |
| | | PLACEBO | 2 | 0 | | 2 | (100) | | | | |

BRESLOW-DAY TEST OF HOMOGENEITY ACROSS STRATA:
UPA 30 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.683
UPA 15 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.490
UPA 7.5 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.990

| IMPUTATION VISIT | STRATA | TREATMENT | N | YES n | YES % | NO n | NO % | DIFF % | ADJUSTED DIFF % | 95 % CI [A] | P-VALUE [B] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LOCF | | | | | | | | | | | |
| WEEK 14 | | | | | | | | | | | |
| | ALL | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 36 | 23 | (63.9) | 13 | (36.1) | 51.8 | 52.3 | ( 33.4, 71.1) | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 32 | 19 | (59.4) | 13 | (40.6) | 47.3 | 47.0 | ( 27.3, 66.7) | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 37 | 14 | (37.8) | 23 | (62.2) | 25.7 | 25.4 | ( 6.3, 44.5) | 0.009** |
| | | PLACEBO | 33 | 4 | (12.1) | 29 | (87.9) | | | | |
| | US/PR/CANADA | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 24 | 17 | (70.8) | 7 | (29.2) | 58.3 | | ( 35.8, 80.8) | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 22 | 14 | (63.6) | 8 | (36.4) | 51.1 | | ( 27.1, 75.2) | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 26 | 9 | (34.6) | 17 | (65.4) | 22.1 | | ( -0.5, 44.7) | 0.067 |
| | | PLACEBO | 24 | 3 | (12.5) | 21 | (87.5) | | | | |
| | EU/AUS | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 9 | 5 | (55.6) | 4 | (44.4) | 41.3 | | ( -0.3, 82.8) | 0.145 |
| | | UPA 15 MG QD | 8 | 5 | (62.5) | 3 | (37.5) | 48.2 | | ( 5.8, 90.6) | 0.119 |
| | | UPA 7.5 MG QD | 9 | 4 | (44.4) | 5 | (55.6) | 30.2 | | ( -11.4, 71.7) | 0.308 |
| | | PLACEBO | 7 | 1 | (14.3) | 6 | (85.7) | | | | |
| | JAPAN | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 3 | 1 | (33.3) | 2 | (66.7) | 33.3 | | ( -20.0, 86.7) | 1.000 |
| | | UPA 15 MG QD | 2 | 0 | | 2 | (100) | | | | NA |
| | | UPA 7.5 MG QD | 2 | 1 | (50.0) | 1 | (50.0) | 50.0 | | ( -19.3, 100.0) | 1.000 |
| | | PLACEBO | 2 | 0 | | 2 | (100) | | | | |

BRESLOW-DAY TEST OF HOMOGENEITY ACROSS STRATA:
UPA 30 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.826
UPA 15 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.893
UPA 7.5 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.795

| IMPUTATION VISIT | STRATA | TREATMENT | N | YES n | YES % | NO n | NO % | DIFF % | ADJUSTED DIFF % | 95 % CI [A] | P-VALUE [B] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LOCF | | | | | | | | | | | |
| WEEK 15 | | | | | | | | | | | |
| | ALL | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 36 | 22 | (61.1) | 14 | (38.9) | 49.0 | 49.4 | ( 30.2, 68.5) | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 32 | 19 | (59.4) | 13 | (40.6) | 47.3 | 46.9 | ( 26.6, 67.2) | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 37 | 12 | (32.4) | 25 | (67.6) | 20.3 | 20.2 | ( 1.4, 38.9) | 0.035* |
| | | PLACEBO | 33 | 4 | (12.1) | 29 | (87.9) | | | | |
| | US/PR/CANADA | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 24 | 16 | (66.7) | 8 | (33.3) | 54.2 | | ( 31.1, 77.2) | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 22 | 13 | (59.1) | 9 | (40.9) | 46.6 | | ( 22.2, 71.0) | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 26 | 8 | (30.8) | 18 | (69.2) | 18.3 | | ( -3.9, 40.4) | 0.119 |
| | | PLACEBO | 24 | 3 | (12.5) | 21 | (87.5) | | | | |
| | EU/AUS | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 9 | 5 | (55.6) | 4 | (44.4) | 41.3 | | ( -0.3, 82.8) | 0.145 |
| | | UPA 15 MG QD | 8 | 5 | (62.5) | 3 | (37.5) | 48.2 | | ( 5.8, 90.6) | 0.119 |
| | | UPA 7.5 MG QD | 9 | 3 | (33.3) | 6 | (66.7) | 19.0 | | ( -21.2, 59.3) | 0.585 |
| | | PLACEBO | 7 | 1 | (14.3) | 6 | (85.7) | | | | |
| | JAPAN | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 3 | 1 | (33.3) | 2 | (66.7) | 33.3 | | ( -20.0, 86.7) | 1.000 |
| | | UPA 15 MG QD | 2 | 1 | (50.0) | 1 | (50.0) | 50.0 | | ( -19.3, 100.0) | 1.000 |
| | | UPA 7.5 MG QD | 2 | 1 | (50.0) | 1 | (50.0) | 50.0 | | ( -19.3, 100.0) | 1.000 |
| | | PLACEBO | 2 | 0 | | 2 | (100) | | | | |

BRESLOW-DAY TEST OF HOMOGENEITY ACROSS STRATA:
UPA 30 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.876
UPA 15 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.910
UPA 7.5 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.769

| IMPUTATION VISIT | STRATA | TREATMENT | N | YES n | YES % | NO n | NO % | DIFF % | ADJUSTED DIFF % | 95 % CI [A] | P-VALUE [B] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LOCF | | | | | | | | | | | |
| WEEK 16 | | | | | | | | | | | |
| | ALL | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 36 | 22 | (61.1) | 14 | (38.9) | 49.0 | 49.4 | ( 30.2, 68.5) | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 32 | 19 | (59.4) | 13 | (40.6) | 47.3 | 47.0 | ( 27.3, 66.7) | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 37 | 13 | (35.1) | 24 | (64.9) | 23.0 | 22.5 | ( 3.8, 41.3) | 0.019* |
| | | PLACEBO | 33 | 4 | (12.1) | 29 | (87.9) | | | | |
| | US/PR/CANADA | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 24 | 16 | (66.7) | 8 | (33.3) | 54.2 | | ( 31.1, 77.2) | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 22 | 14 | (63.6) | 8 | (36.4) | 51.1 | | ( 27.1, 75.2) | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 26 | 9 | (34.6) | 17 | (65.4) | 22.1 | | ( -0.5, 44.7) | 0.067 |
| | | PLACEBO | 24 | 3 | (12.5) | 21 | (87.5) | | | | |
| | EU/AUS | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 9 | 5 | (55.6) | 4 | (44.4) | 41.3 | | ( -0.3, 82.8) | 0.145 |
| | | UPA 15 MG QD | 8 | 5 | (62.5) | 3 | (37.5) | 48.2 | | ( 5.8, 90.6) | 0.119 |
| | | UPA 7.5 MG QD | 9 | 4 | (44.4) | 5 | (55.6) | 30.2 | | ( -11.4, 71.7) | 0.308 |
| | | PLACEBO | 7 | 1 | (14.3) | 6 | (85.7) | | | | |
| | JAPAN | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 3 | 1 | (33.3) | 2 | (66.7) | 33.3 | | ( -20.0, 86.7) | 1.000 |
| | | UPA 15 MG QD | 2 | 0 | | 2 | (100) | | | | NA |
| | | UPA 7.5 MG QD | 2 | 0 | | 2 | (100) | | | | NA |
| | | PLACEBO | 2 | 0 | | 2 | (100) | | | | |
| | BRESLOW-DAY TEST OF HOMOGENEITY ACROSS STRATA: | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.876 | | | | | | | | | |
| | | UPA 15 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.893 | | | | | | | | | |
| | | UPA 7.5 MG QD VS. PLACEBO: P-VALUE = 0.860 | | | | | | | | | |

NA = NOT APPLICABLE.
[A]: ACROSS THE STRATA, 95% CI FOR ADJUSTED DIFFERENCE WAS CALCULATED ACCORDING TO THE COCHRAN-MANTEL-HAENSZEL TEST FOR THE COMPARISON OF TWO TREATMENT GROUPS. WITHIN EACH STRATUM, 95% CI FOR DIFFERENCE WAS CALCULATED BASED ON NORMAL APPROXIMATION TO THE BINOMIAL DISTRIBUTION.
[B]: ACROSS THE STRATA, P-VALUE WAS CALCULATED FROM THE COCHRAN-MANTEL-HAENSZEL TEST ADJUSTED FOR STRATA. WITHIN EACH STRATUM, P-VALUE WAS CALCULATED BASED ON CHI-SQUARE TEST (OR FISHER'S EXACT TEST IF >= 25% OF THE CELLS HAVE EXPECTED CELL COUNT < 5).
***, **, * STATISTICALLY SIGNIFICANT AT 0.001, 0.01, AND 0.05 LEVEL, RESPECTIVELY.

Program Source Code: [redacted]

相互参照：M16-048 試験 CSR Table 14.2 1.4.2

表 2.7.3.6-24.　かゆみの NRS のベースラインからの変化率（LOCF，OC，第 1 ピリオドの ITT 集団）：M16-048 試験

| IMPUTATION VISIT | STRATA | TREATMENT | N | BASELINE MEAN | VISIT MEAN | WITHIN GROUP -PERCENT CHANGE FROM BASELINE- LSMEAN | SE | BETWEEN GROUP COMPARISON ---------- COMPARED TO PLACEBO ---------- LSMEAN DIFF | 95% CI | SE | P-VALUE [A] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LOCF | | | | | | | | | | | |
| WEEK 1 | | | | | | | | | | | |
| | ALL | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 42 | 6.3 | 3.9 | -36.2 | 4.17 | -36.9 | ( -47.3, -26.6) | 5.23 | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 37 | 6.4 | 4.5 | -28.3 | 4.32 | -29.0 | ( -39.7, -18.4) | 5.39 | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 39 | 6.7 | 5.4 | -19.0 | 4.33 | -19.7 | ( -30.3, -9.2) | 5.33 | <0.001*** |
| | | PLACEBO | 37 | 6.5 | 6.2 | 0.8 | 4.44 | | | | |
| | US/PR/CANADA | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 29 | 6.3 | 3.9 | -38.0 | 4.58 | -39.0 | ( -52.1, -25.9) | 6.61 | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 25 | 6.6 | 4.4 | -34.4 | 4.92 | -35.4 | ( -48.9, -21.8) | 6.84 | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 27 | 6.7 | 5.2 | -24.2 | 4.74 | -25.2 | ( -38.5, -11.9) | 6.70 | <0.001*** |
| | | PLACEBO | 27 | 6.7 | 6.5 | 1.0 | 4.74 | | | | |
| | EU/AUS | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 10 | 6.3 | 3.9 | -39.3 | 6.66 | -34.1 | ( -54.6, -13.5) | 10.07 | 0.002** |
| | | UPA 15 MG QD | 9 | 6.2 | 4.8 | -20.5 | 7.02 | -15.3 | ( -36.2, 5.7) | 10.30 | 0.148 |
| | | UPA 7.5 MG QD | 10 | 6.8 | 5.8 | -13.8 | 6.75 | -8.6 | ( -29.5, 12.3) | 10.27 | 0.409 |
| | | PLACEBO | 8 | 5.6 | 5.3 | -5.2 | 7.55 | | | | |
| | JAPAN | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 3 | 6.3 | 4.2 | -33.6 | 1.91 | -16.5 | ( -24.1, -8.9) | 2.95 | 0.003** |
| | | UPA 15 MG QD | 3 | 5.2 | 4.1 | -19.4 | 2.13 | -2.3 | ( -10.9, 6.3) | 3.35 | 0.520 |
| | | UPA 7.5 MG QD | 2 | 6.3 | 5.8 | -8.4 | 2.31 | 8.7 | ( 0.3, 17.0) | 3.24 | 0.044* |
| | | PLACEBO | 2 | 6.4 | 5.4 | -17.1 | 2.35 | | | | |

TEST OF INTERACTION BETWEEN STRATA AND TREATMENT: P-VALUE @ = 0.540

| IMPUTATION VISIT | STRATA | TREATMENT | N | BASELINE MEAN | VISIT MEAN | WITHIN GROUP -PERCENT CHANGE FROM BASELINE- LSMEAN | SE | BETWEEN GROUP COMPARISON ---------- COMPARED TO PLACEBO ---------- LSMEAN DIFF | 95% CI | SE | P-VALUE [A] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LOCF | | | | | | | | | | | |
| WEEK 2 | | | | | | | | | | | |
| | ALL | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 42 | 6.3 | 2.7 | -57.6 | 5.24 | -59.3 | ( -72.3, -46.3) | 6.58 | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 37 | 6.4 | 3.3 | -46.0 | 5.44 | -47.7 | ( -61.1, -34.3) | 6.78 | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 39 | 6.7 | 4.7 | -29.3 | 5.45 | -31.1 | ( -44.3, -17.8) | 6.70 | <0.001*** |
| | | PLACEBO | 37 | 6.5 | 6.2 | 1.7 | 5.59 | | | | |
| | US/PR/CANADA | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 29 | 6.3 | 2.6 | -59.9 | 5.34 | -64.9 | ( -80.2, -49.7) | 7.70 | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 25 | 6.6 | 3.3 | -51.2 | 5.74 | -56.2 | ( -72.0, -40.4) | 7.96 | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 27 | 6.7 | 4.5 | -33.2 | 5.52 | -38.3 | ( -53.7, -22.8) | 7.81 | <0.001*** |
| | | PLACEBO | 27 | 6.7 | 6.7 | 5.1 | 5.53 | | | | |
| | EU/AUS | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 10 | 6.3 | 2.4 | -64.8 | 10.30 | -52.4 | ( -84.1, -20.7) | 15.59 | 0.002** |
| | | UPA 15 MG QD | 9 | 6.2 | 3.5 | -41.2 | 10.86 | -28.7 | ( -61.2, 3.7) | 15.94 | 0.081 |
| | | UPA 7.5 MG QD | 10 | 6.8 | 5.0 | -28.1 | 10.44 | -15.7 | ( -48.0, 16.7) | 15.89 | 0.331 |
| | | PLACEBO | 8 | 5.6 | 4.8 | -12.4 | 11.69 | | | | |
| | JAPAN | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 3 | 6.3 | 3.9 | -39.7 | 10.77 | -19.1 | ( -62.0, 23.7) | 16.68 | 0.303 |
| | | UPA 15 MG QD | 3 | 5.2 | 3.3 | -34.0 | 12.00 | -13.5 | ( -62.1, 35.1) | 18.91 | 0.507 |
| | | UPA 7.5 MG QD | 2 | 6.3 | 4.9 | -24.0 | 13.06 | -3.5 | ( -50.5, 43.5) | 18.28 | 0.857 |
| | | PLACEBO | 2 | 6.4 | 5.4 | -20.5 | 13.29 | | | | |

TEST OF INTERACTION BETWEEN STRATA AND TREATMENT: P-VALUE @ = 0.437

| IMPUTATION VISIT | STRATA | TREATMENT | N | BASELINE MEAN | VISIT MEAN | WITHIN GROUP -PERCENT CHANGE FROM BASELINE- LSMEAN | SE | BETWEEN GROUP COMPARISON ---------- COMPARED TO PLACEBO ---------- LSMEAN DIFF | 95% CI | SE | P-VALUE [A] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LOCF | | | | | | | | | | | |
| WEEK 3 | | | | | | | | | | | |
| | ALL | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 42 | 6.3 | 2.2 | -64.3 | 5.68 | -64.3 | ( -78.4, -50.2) | 7.13 | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 37 | 6.4 | 2.9 | -51.6 | 5.90 | -51.5 | ( -66.1, -37.0) | 7.36 | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 40 | 6.8 | 4.4 | -33.4 | 5.87 | -33.4 | ( -47.7, -19.1) | 7.22 | <0.001*** |
| | | PLACEBO | 37 | 6.5 | 6.0 | -0.0 | 6.06 | | | | |
| | US/PR/CANADA | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 29 | 6.3 | 2.2 | -66.0 | 5.68 | -66.1 | ( -82.3, -49.8) | 8.18 | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 25 | 6.6 | 2.6 | -60.2 | 6.09 | -60.3 | ( -77.1, -43.5) | 8.46 | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 28 | 6.8 | 4.2 | -38.1 | 5.77 | -38.2 | ( -54.5, -21.9) | 8.22 | <0.001*** |
| | | PLACEBO | 27 | 6.7 | 6.3 | 0.1 | 5.87 | | | | |
| | EU/AUS | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 10 | 6.3 | 1.7 | -76.1 | 11.75 | -71.1 | ( -107.4, -34.9) | 17.78 | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 9 | 6.2 | 3.5 | -40.8 | 12.39 | -35.8 | ( -72.9, 1.2) | 18.18 | 0.057 |
| | | UPA 7.5 MG QD | 10 | 6.8 | 4.8 | -33.5 | 11.91 | -28.5 | ( -65.5, 8.4) | 18.13 | 0.125 |
| | | PLACEBO | 8 | 5.6 | 5.1 | -4.9 | 13.34 | | | | |
| | JAPAN | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 3 | 6.3 | 3.4 | -46.1 | 8.12 | -21.2 | ( -53.5, 11.2) | 12.57 | 0.153 |
| | | UPA 15 MG QD | 3 | 5.2 | 3.1 | -38.4 | 9.05 | -13.4 | ( -50.0, 23.3) | 14.26 | 0.391 |
| | | UPA 7.5 MG QD | 2 | 6.3 | 4.7 | -25.6 | 9.84 | -0.6 | ( -36.0, 34.8) | 13.78 | 0.967 |
| | | PLACEBO | 2 | 6.4 | 5.0 | -25.0 | 10.02 | | | | |

TEST OF INTERACTION BETWEEN STRATA AND TREATMENT: P-VALUE @ = 0.408

| IMPUTATION VISIT | STRATA | TREATMENT | N | BASELINE MEAN | VISIT MEAN | WITHIN GROUP -PERCENT CHANGE FROM BASELINE- LSMEAN | SE | BETWEEN GROUP COMPARISON ---------- COMPARED TO PLACEBO ---------- LSMEAN DIFF | 95% CI | SE | P-VALUE [A] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LOCF | | | | | | | | | | | |
| WEEK 4 | | | | | | | | | | | |
| | ALL | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 42 | 6.3 | 2.0 | -68.3 | 6.02 | -66.9 | ( -81.8, -51.9) | 7.56 | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 37 | 6.4 | 2.8 | -52.2 | 6.25 | -50.8 | ( -66.2, -35.4) | 7.79 | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 40 | 6.8 | 4.3 | -36.1 | 6.22 | -34.7 | ( -49.8, -19.6) | 7.65 | <0.001*** |
| | | PLACEBO | 37 | 6.5 | 6.0 | -1.4 | 6.42 | | | | |
| | US/PR/CANADA | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 29 | 6.3 | 2.2 | -67.1 | 5.88 | -65.3 | ( -82.1, -48.5) | 8.47 | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 25 | 6.6 | 2.5 | -61.6 | 6.32 | -59.8 | ( -77.2, -42.4) | 8.77 | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 28 | 6.8 | 4.2 | -37.8 | 5.97 | -36.1 | ( -53.0, -19.2) | 8.52 | <0.001*** |
| | | PLACEBO | 27 | 6.7 | 6.3 | -1.8 | 6.08 | | | | |
| | EU/AUS | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 10 | 6.3 | 1.3 | -80.5 | 13.14 | -77.5 | ( -118.0, -37.1) | 19.88 | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 9 | 6.2 | 3.6 | -33.6 | 13.85 | -30.6 | ( -72.0, 10.8) | 20.32 | 0.141 |
| | | UPA 7.5 MG QD | 10 | 6.8 | 4.5 | -36.8 | 13.32 | -33.8 | ( -75.1, 7.4) | 20.26 | 0.105 |
| | | PLACEBO | 8 | 5.6 | 5.3 | -2.9 | 14.91 | | | | |
| | JAPAN | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 3 | 6.3 | 2.7 | -58.0 | 6.59 | -38.8 | ( -65.0, -12.5) | 10.21 | 0.013* |
| | | UPA 15 MG QD | 3 | 5.2 | 2.9 | -42.3 | 7.34 | -23.1 | ( -52.9, 6.6) | 11.57 | 0.102 |
| | | UPA 7.5 MG QD | 2 | 6.3 | 4.1 | -35.8 | 7.99 | -16.6 | ( -45.3, 12.2) | 11.19 | 0.198 |
| | | PLACEBO | 2 | 6.4 | 5.3 | -19.2 | 8.13 | | | | |

TEST OF INTERACTION BETWEEN STRATA AND TREATMENT: P-VALUE @ = 0.367

| IMPUTATION VISIT | STRATA | TREATMENT | N | BASELINE MEAN | VISIT MEAN | WITHIN GROUP -PERCENT CHANGE FROM BASELINE- LSMEAN | SE | BETWEEN GROUP COMPARISON ---------- COMPARED TO PLACEBO ---------- LSMEAN DIFF | 95% CI | SE | P-VALUE [A] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LOCF | | | | | | | | | | | |
| WEEK 5 | | | | | | | | | | | |
| | ALL | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 42 | 6.3 | 1.9 | -70.6 | 6.29 | -64.7 | ( -80.3, -49.1) | 7.89 | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 37 | 6.4 | 2.7 | -52.8 | 6.53 | -46.9 | ( -63.0, -30.8) | 8.14 | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 40 | 6.8 | 4.3 | -35.0 | 6.50 | -29.1 | ( -44.9, -13.3) | 7.99 | <0.001*** |
| | | PLACEBO | 37 | 6.5 | 5.7 | -5.9 | 6.70 | | | | |
| | US/PR/CANADA | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 29 | 6.3 | 2.0 | -71.4 | 6.07 | -66.5 | ( -83.9, -49.2) | 8.75 | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 25 | 6.6 | 2.3 | -64.3 | 6.52 | -59.5 | ( -77.5, -41.6) | 9.05 | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 28 | 6.8 | 4.3 | -35.6 | 6.17 | -30.8 | ( -48.2, -13.4) | 8.79 | <0.001*** |
| | | PLACEBO | 27 | 6.7 | 6.1 | -4.8 | 6.28 | | | | |
| | EU/AUS | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 10 | 6.3 | 1.5 | -77.8 | 13.71 | -65.4 | ( -107.6, -23.1) | 20.74 | 0.004** |
| | | UPA 15 MG QD | 9 | 6.2 | 3.8 | -28.7 | 14.45 | -16.3 | ( -59.5, 26.9) | 21.21 | 0.449 |
| | | UPA 7.5 MG QD | 10 | 6.8 | 4.3 | -38.8 | 13.89 | -26.3 | ( -69.4, 16.8) | 21.14 | 0.222 |
| | | PLACEBO | 8 | 5.6 | 4.8 | -12.5 | 15.56 | | | | |
| | JAPAN | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 3 | 6.3 | 2.6 | -58.2 | 9.13 | -31.1 | ( -67.5, 5.2) | 14.14 | 0.079 |
| | | UPA 15 MG QD | 3 | 5.2 | 2.9 | -44.0 | 10.17 | -16.9 | ( -58.1, 24.3) | 16.03 | 0.340 |
| | | UPA 7.5 MG QD | 2 | 6.3 | 4.2 | -33.6 | 11.07 | -6.6 | ( -46.4, 33.3) | 15.49 | 0.689 |
| | | PLACEBO | 2 | 6.4 | 4.7 | -27.1 | 11.27 | | | | |

TEST OF INTERACTION BETWEEN STRATA AND TREATMENT: P-VALUE @ = 0.214

| IMPUTATION VISIT | STRATA | TREATMENT | N | BASELINE MEAN | VISIT MEAN | WITHIN GROUP -PERCENT CHANGE FROM BASELINE- LSMEAN | SE | BETWEEN GROUP COMPARISON ---------- COMPARED TO PLACEBO ---------- LSMEAN DIFF | 95% CI | SE | P-VALUE [A] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LOCF | | | | | | | | | | | |
| WEEK 6 | | | | | | | | | | | |
| | ALL | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 42 | 6.3 | 1.8 | -68.8 | 6.41 | -61.9 | ( -77.8, -46.0) | 8.04 | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 37 | 6.4 | 3.0 | -45.1 | 6.65 | -38.3 | ( -54.7, -21.9) | 8.29 | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 40 | 6.8 | 4.2 | -34.7 | 6.62 | -27.8 | ( -43.9, -11.7) | 8.14 | <0.001*** |
| | | PLACEBO | 37 | 6.5 | 5.6 | -6.9 | 6.83 | | | | |
| | US/PR/CANADA | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 29 | 6.3 | 1.9 | -71.8 | 6.36 | -60.9 | ( -79.0, -42.7) | 9.16 | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 25 | 6.6 | 2.5 | -60.9 | 6.83 | -49.9 | ( -68.7, -31.1) | 9.48 | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 28 | 6.8 | 4.1 | -38.6 | 6.46 | -27.6 | ( -45.9, -9.4) | 9.20 | 0.003** |
| | | PLACEBO | 27 | 6.7 | 5.7 | -11.0 | 6.57 | | | | |
| | EU/AUS | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 10 | 6.3 | 1.3 | -81.3 | 13.07 | -67.7 | ( -108.0, -27.5) | 19.78 | 0.002** |
| | | UPA 15 MG QD | 9 | 6.2 | 4.4 | -20.7 | 13.78 | -7.2 | ( -48.4, 34.0) | 20.22 | 0.725 |
| | | UPA 7.5 MG QD | 10 | 6.8 | 4.3 | -40.8 | 13.25 | -27.3 | ( -68.4, 13.7) | 20.16 | 0.185 |
| | | PLACEBO | 8 | 5.6 | 4.8 | -13.5 | 14.83 | | | | |
| | JAPAN | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 3 | 6.3 | 2.9 | -51.9 | 11.61 | -50.9 | ( -97.1, -4.7) | 17.97 | 0.037* |
| | | UPA 15 MG QD | 3 | 5.2 | 3.2 | -40.9 | 12.93 | -39.9 | ( -92.2, 12.5) | 20.38 | 0.108 |
| | | UPA 7.5 MG QD | 2 | 6.3 | 4.0 | -34.1 | 14.07 | -33.1 | ( -83.7, 17.6) | 19.70 | 0.154 |
| | | PLACEBO | 2 | 6.4 | 6.1 | -1.0 | 14.32 | | | | |

TEST OF INTERACTION BETWEEN STRATA AND TREATMENT: P-VALUE @ = 0.199

| IMPUTATION VISIT | STRATA | TREATMENT | N | BASELINE MEAN | VISIT MEAN | WITHIN GROUP -PERCENT CHANGE FROM BASELINE- LSMEAN | SE | BETWEEN GROUP COMPARISON ---------- COMPARED TO PLACEBO ---------- LSMEAN DIFF | 95% CI | SE | P-VALUE [A] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LOCF | | | | | | | | | | | |
| WEEK 7 | | | | | | | | | | | |
| | ALL | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 42 | 6.3 | 1.7 | -73.3 | 6.79 | -64.2 | ( -81.0, -47.4) | 8.52 | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 37 | 6.4 | 3.0 | -47.6 | 7.04 | -38.5 | ( -55.8, -21.1) | 8.78 | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 40 | 6.8 | 4.0 | -38.7 | 7.01 | -29.6 | ( -46.6, -12.5) | 8.62 | <0.001*** |
| | | PLACEBO | 37 | 6.5 | 5.5 | -9.1 | 7.23 | | | | |
| | US/PR/CANADA | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 29 | 6.3 | 1.8 | -73.1 | 6.90 | -60.8 | ( -80.5, -41.1) | 9.94 | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 25 | 6.6 | 2.8 | -56.1 | 7.40 | -43.8 | ( -64.1, -23.4) | 10.28 | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 28 | 6.8 | 4.0 | -39.3 | 7.00 | -26.9 | ( -46.7, -7.1) | 9.99 | 0.008** |
| | | PLACEBO | 27 | 6.7 | 5.6 | -12.4 | 7.13 | | | | |
| | EU/AUS | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 10 | 6.3 | 1.3 | -81.6 | 13.99 | -74.9 | ( -118.0, -31.8) | 21.16 | 0.001** |
| | | UPA 15 MG QD | 9 | 6.2 | 3.6 | -33.2 | 14.74 | -26.5 | ( -70.6, 17.6) | 21.63 | 0.229 |
| | | UPA 7.5 MG QD | 10 | 6.8 | 4.2 | -40.2 | 14.17 | -33.5 | ( -77.4, 10.4) | 21.57 | 0.130 |
| | | PLACEBO | 8 | 5.6 | 5.1 | -6.7 | 15.87 | | | | |
| | JAPAN | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 3 | 6.3 | 2.0 | -66.9 | 12.75 | -60.1 | ( -110.8, -9.3) | 19.75 | 0.029* |
| | | UPA 15 MG QD | 3 | 5.2 | 3.3 | -36.1 | 14.21 | -29.4 | ( -86.9, 28.2) | 22.39 | 0.247 |
| | | UPA 7.5 MG QD | 2 | 6.3 | 2.9 | -52.7 | 15.46 | -46.0 | ( -101.6, 9.7) | 21.64 | 0.087 |
| | | PLACEBO | 2 | 6.4 | 6.1 | -6.8 | 15.74 | | | | |

TEST OF INTERACTION BETWEEN STRATA AND TREATMENT: P-VALUE @ = 0.785

| IMPUTATION VISIT | STRATA | TREATMENT | N | BASELINE MEAN | VISIT MEAN | WITHIN GROUP -PERCENT CHANGE FROM BASELINE- LSMEAN | SE | BETWEEN GROUP COMPARISON ---------- COMPARED TO PLACEBO ---------- LSMEAN DIFF | 95% CI | SE | P-VALUE [A] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LOCF | | | | | | | | | | | |
| WEEK 8 | | | | | | | | | | | |
| | ALL | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 42 | 6.3 | 1.7 | -73.1 | 7.05 | -66.4 | ( -83.9, -48.9) | 8.85 | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 37 | 6.4 | 3.2 | -45.1 | 7.32 | -38.4 | ( -56.4, -20.4) | 9.13 | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 40 | 6.8 | 4.1 | -35.5 | 7.28 | -28.9 | ( -46.6, -11.2) | 8.96 | 0.002** |
| | | PLACEBO | 37 | 6.5 | 5.6 | -6.7 | 7.51 | | | | |
| | US/PR/CANADA | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 29 | 6.3 | 1.7 | -75.2 | 7.31 | -63.8 | ( -84.7, -42.9) | 10.53 | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 25 | 6.6 | 3.0 | -52.4 | 7.85 | -41.0 | ( -62.6, -19.4) | 10.89 | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 28 | 6.8 | 4.2 | -35.3 | 7.42 | -24.0 | ( -44.9, -3.0) | 10.58 | 0.026* |
| | | PLACEBO | 27 | 6.7 | 5.7 | -11.4 | 7.55 | | | | |
| | EU/AUS | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 10 | 6.3 | 1.5 | -77.6 | 14.06 | -74.1 | ( -117.5, -30.8) | 21.26 | 0.001** |
| | | UPA 15 MG QD | 9 | 6.2 | 3.5 | -36.4 | 14.82 | -32.9 | ( -77.2, 11.4) | 21.74 | 0.140 |
| | | UPA 7.5 MG QD | 10 | 6.8 | 4.2 | -42.6 | 14.24 | -39.2 | ( -83.3, 4.9) | 21.67 | 0.080 |
| | | PLACEBO | 8 | 5.6 | 5.1 | -3.4 | 15.95 | | | | |
| | JAPAN | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 3 | 6.3 | 2.1 | -65.2 | 12.98 | -72.2 | ( -123.9, -20.6) | 20.10 | 0.016* |
| | | UPA 15 MG QD | 3 | 5.2 | 3.3 | -36.5 | 14.46 | -43.6 | ( -102.1, 15.0) | 22.78 | 0.114 |
| | | UPA 7.5 MG QD | 2 | 6.3 | 3.1 | -48.3 | 15.73 | -55.4 | ( -112.0, 1.3) | 22.02 | 0.054 |
| | | PLACEBO | 2 | 6.4 | 6.9 | 7.0 | 16.01 | | | | |

TEST OF INTERACTION BETWEEN STRATA AND TREATMENT: P-VALUE @ = 0.921

| IMPUTATION VISIT | STRATA | TREATMENT | N | BASELINE MEAN | VISIT MEAN | WITHIN GROUP -PERCENT CHANGE FROM BASELINE- LSMEAN | SE | BETWEEN GROUP COMPARISON ---------- COMPARED TO PLACEBO ---------- LSMEAN DIFF | 95% CI | SE | P-VALUE [A] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LOCF | | | | | | | | | | | |
| WEEK 9 | | | | | | | | | | | |
| | ALL | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 42 | 6.3 | 1.6 | -73.9 | 6.90 | -66.8 | ( -83.9, -49.7) | 8.65 | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 37 | 6.4 | 3.1 | -46.0 | 7.16 | -38.9 | ( -56.5, -21.3) | 8.92 | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 40 | 6.8 | 4.2 | -34.8 | 7.12 | -27.7 | ( -45.0, -10.4) | 8.76 | 0.002** |
| | | PLACEBO | 37 | 6.5 | 5.6 | -7.1 | 7.35 | | | | |
| | US/PR/CANADA | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 29 | 6.3 | 1.6 | -77.5 | 7.28 | -65.8 | ( -86.6, -45.0) | 10.49 | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 25 | 6.6 | 2.9 | -54.7 | 7.81 | -43.0 | ( -64.5, -21.5) | 10.85 | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 28 | 6.8 | 4.2 | -35.9 | 7.39 | -24.1 | ( -45.0, -3.2) | 10.54 | 0.024* |
| | | PLACEBO | 27 | 6.7 | 5.7 | -11.7 | 7.52 | | | | |
| | EU/AUS | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 10 | 6.3 | 1.6 | -77.2 | 13.12 | -72.4 | ( -112.8, -32.0) | 19.85 | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 9 | 6.2 | 3.6 | -36.8 | 13.83 | -31.9 | ( -73.3, 9.4) | 20.30 | 0.126 |
| | | UPA 7.5 MG QD | 10 | 6.8 | 4.2 | -41.8 | 13.30 | -37.0 | ( -78.2, 4.2) | 20.24 | 0.077 |
| | | PLACEBO | 8 | 5.6 | 5.1 | -4.8 | 14.89 | | | | |
| | JAPAN | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 3 | 6.3 | 2.1 | -63.4 | 10.84 | -63.4 | ( -106.6, -20.3) | 16.79 | 0.013* |
| | | UPA 15 MG QD | 3 | 5.2 | 3.4 | -37.5 | 12.08 | -37.5 | ( -86.4, 11.5) | 19.03 | 0.106 |
| | | UPA 7.5 MG QD | 2 | 6.3 | 3.4 | -43.1 | 13.14 | -43.1 | ( -90.4, 4.2) | 18.40 | 0.066 |
| | | PLACEBO | 2 | 6.4 | 6.3 | 0.0 | 13.38 | | | | |

TEST OF INTERACTION BETWEEN STRATA AND TREATMENT: P-VALUE @ = 0.930

| IMPUTATION VISIT | STRATA | TREATMENT | N | BASELINE MEAN | VISIT MEAN | WITHIN GROUP -PERCENT CHANGE FROM BASELINE- LSMEAN | SE | BETWEEN GROUP COMPARISON ---------- COMPARED TO PLACEBO ---------- LSMEAN DIFF | 95% CI | SE | P-VALUE [A] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LOCF | | | | | | | | | | | |
| WEEK 10 | | | | | | | | | | | |
| | ALL | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 42 | 6.3 | 1.9 | -70.9 | 7.03 | -61.0 | ( -78.4, -43.6) | 8.82 | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 37 | 6.4 | 3.1 | -47.0 | 7.29 | -37.1 | ( -55.0, -19.1) | 9.09 | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 40 | 6.8 | 4.0 | -38.6 | 7.25 | -28.6 | ( -46.3, -11.0) | 8.93 | 0.002** |
| | | PLACEBO | 37 | 6.5 | 5.6 | -9.9 | 7.49 | | | | |
| | US/PR/CANADA | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 29 | 6.3 | 2.0 | -72.0 | 7.47 | -58.8 | ( -80.2, -37.5) | 10.76 | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 25 | 6.6 | 2.8 | -54.8 | 8.02 | -41.6 | ( -63.7, -19.5) | 11.13 | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 28 | 6.8 | 4.2 | -36.0 | 7.59 | -22.9 | ( -44.3, -1.4) | 10.82 | 0.037* |
| | | PLACEBO | 27 | 6.7 | 5.7 | -13.2 | 7.72 | | | | |
| | EU/AUS | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 10 | 6.3 | 1.6 | -76.7 | 12.54 | -70.1 | ( -108.7, -31.5) | 18.97 | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 9 | 6.2 | 3.6 | -36.2 | 13.22 | -29.6 | ( -69.1, 9.9) | 19.40 | 0.137 |
| | | UPA 7.5 MG QD | 10 | 6.8 | 3.7 | -49.8 | 12.71 | -43.3 | ( -82.7, -3.9) | 19.34 | 0.032* |
| | | PLACEBO | 8 | 5.6 | 5.0 | -6.6 | 14.23 | | | | |
| | JAPAN | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 3 | 6.3 | 2.3 | -63.2 | 17.76 | -57.4 | ( -128.1, 13.3) | 27.50 | 0.091 |
| | | UPA 15 MG QD | 3 | 5.2 | 3.4 | -33.2 | 19.78 | -27.4 | ( -107.6, 52.7) | 31.18 | 0.419 |
| | | UPA 7.5 MG QD | 2 | 6.3 | 2.9 | -53.7 | 21.53 | -47.9 | ( -125.4, 29.6) | 30.14 | 0.173 |
| | | PLACEBO | 2 | 6.4 | 6.2 | -5.8 | 21.91 | | | | |

TEST OF INTERACTION BETWEEN STRATA AND TREATMENT: P-VALUE @ = 0.774

| IMPUTATION VISIT | STRATA | TREATMENT | N | BASELINE MEAN | VISIT MEAN | WITHIN GROUP -PERCENT CHANGE FROM BASELINE- LSMEAN | SE | BETWEEN GROUP COMPARISON ---------- COMPARED TO PLACEBO ---------- LSMEAN DIFF | 95% CI | SE | P-VALUE [A] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LOCF | | | | | | | | | | | |
| WEEK 11 | | | | | | | | | | | |
| | ALL | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 42 | 6.3 | 2.0 | -69.3 | 7.03 | -58.3 | ( -75.7, -40.9) | 8.82 | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 37 | 6.4 | 2.9 | -49.3 | 7.29 | -38.3 | ( -56.3, -20.4) | 9.09 | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 40 | 6.8 | 4.0 | -39.6 | 7.26 | -28.7 | ( -46.3, -11.0) | 8.93 | 0.002** |
| | | PLACEBO | 37 | 6.5 | 5.5 | -10.9 | 7.49 | | | | |
| | US/PR/CANADA | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 29 | 6.3 | 2.1 | -70.5 | 7.29 | -56.8 | ( -77.6, -36.0) | 10.50 | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 25 | 6.6 | 2.6 | -57.6 | 7.82 | -43.9 | ( -65.4, -22.3) | 10.86 | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 28 | 6.8 | 4.2 | -37.0 | 7.40 | -23.3 | ( -44.2, -2.3) | 10.55 | 0.030* |
| | | PLACEBO | 27 | 6.7 | 5.7 | -13.8 | 7.53 | | | | |
| | EU/AUS | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 10 | 6.3 | 1.9 | -72.5 | 12.96 | -64.5 | ( -104.5, -24.6) | 19.60 | 0.002** |
| | | UPA 15 MG QD | 9 | 6.2 | 3.4 | -39.0 | 13.66 | -31.1 | ( -71.9, 9.8) | 20.04 | 0.131 |
| | | UPA 7.5 MG QD | 10 | 6.8 | 3.7 | -51.3 | 13.13 | -43.3 | ( -84.1, -2.6) | 19.98 | 0.038* |
| | | PLACEBO | 8 | 5.6 | 5.0 | -7.9 | 14.70 | | | | |
| | JAPAN | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 3 | 6.3 | 2.0 | -66.9 | 24.35 | -58.9 | ( -155.8, 38.1) | 37.71 | 0.179 |
| | | UPA 15 MG QD | 3 | 5.2 | 3.5 | -31.5 | 27.13 | -23.4 | ( -133.3, 86.5) | 42.76 | 0.608 |
| | | UPA 7.5 MG QD | 2 | 6.3 | 2.8 | -54.1 | 29.52 | -46.0 | ( -152.3, 60.2) | 41.33 | 0.316 |
| | | PLACEBO | 2 | 6.4 | 6.1 | -8.1 | 30.05 | | | | |

TEST OF INTERACTION BETWEEN STRATA AND TREATMENT: P-VALUE @ = 0.741

| IMPUTATION VISIT | STRATA | TREATMENT | N | BASELINE MEAN | VISIT MEAN | WITHIN GROUP -PERCENT CHANGE FROM BASELINE- LSMEAN | SE | BETWEEN GROUP COMPARISON ---------- COMPARED TO PLACEBO ---------- LSMEAN DIFF | 95% CI | SE | P-VALUE [A] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LOCF | | | | | | | | | | | |
| WEEK 12 | | | | | | | | | | | |
| | ALL | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 42 | 6.3 | 2.1 | -69.5 | 7.24 | -55.5 | ( -73.5, -37.6) | 9.08 | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 37 | 6.4 | 2.8 | -50.5 | 7.51 | -36.5 | ( -55.0, -18.0) | 9.36 | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 40 | 6.8 | 3.9 | -39.0 | 7.47 | -25.0 | ( -43.1, -6.8) | 9.19 | 0.007** |
| | | PLACEBO | 37 | 6.5 | 5.4 | -14.0 | 7.71 | | | | |
| | US/PR/CANADA | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 29 | 6.3 | 2.2 | -68.5 | 7.61 | -52.6 | ( -74.4, -30.9) | 10.96 | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 25 | 6.6 | 2.6 | -56.9 | 8.17 | -41.1 | ( -63.6, -18.6) | 11.34 | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 28 | 6.8 | 4.1 | -34.5 | 7.73 | -18.7 | ( -40.6, 3.1) | 11.02 | 0.092 |
| | | PLACEBO | 27 | 6.7 | 5.5 | -15.8 | 7.87 | | | | |
| | EU/AUS | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 10 | 6.3 | 1.9 | -72.3 | 13.02 | -65.3 | ( -105.4, -25.2) | 19.70 | 0.002** |
| | | UPA 15 MG QD | 9 | 6.2 | 3.4 | -38.8 | 13.73 | -31.8 | ( -72.8, 9.3) | 20.15 | 0.125 |
| | | UPA 7.5 MG QD | 10 | 6.8 | 3.7 | -49.0 | 13.20 | -42.0 | ( -82.9, -1.1) | 20.08 | 0.044* |
| | | PLACEBO | 8 | 5.6 | 5.1 | -7.0 | 14.78 | | | | |
| | JAPAN | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 3 | 6.3 | 1.7 | -71.7 | 22.02 | -59.7 | ( -147.4, 27.9) | 34.09 | 0.140 |
| | | UPA 15 MG QD | 3 | 5.2 | 3.4 | -33.4 | 24.53 | -21.4 | ( -120.8, 77.9) | 38.65 | 0.603 |
| | | UPA 7.5 MG QD | 2 | 6.3 | 2.6 | -57.2 | 26.69 | -45.2 | ( -141.3, 50.8) | 37.36 | 0.280 |
| | | PLACEBO | 2 | 6.4 | 5.8 | -11.9 | 27.17 | | | | |

TEST OF INTERACTION BETWEEN STRATA AND TREATMENT: P-VALUE @ = 0.750

| IMPUTATION VISIT | STRATA | TREATMENT | N | BASELINE MEAN | VISIT MEAN | WITHIN GROUP -PERCENT CHANGE FROM BASELINE- LSMEAN | SE | BETWEEN GROUP COMPARISON ---------- COMPARED TO PLACEBO ---------- LSMEAN DIFF | 95% CI | SE | P-VALUE [A] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LOCF | | | | | | | | | | | |
| WEEK 13 | | | | | | | | | | | |
| | ALL | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 42 | 6.3 | 2.1 | -70.9 | 7.16 | -58.5 | ( -76.3, -40.8) | 8.98 | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 37 | 6.4 | 2.8 | -51.7 | 7.43 | -39.4 | ( -57.7, -21.1) | 9.26 | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 40 | 6.8 | 3.9 | -40.7 | 7.39 | -28.3 | ( -46.3, -10.4) | 9.09 | 0.002** |
| | | PLACEBO | 37 | 6.5 | 5.6 | -12.3 | 7.63 | | | | |
| | US/PR/CANADA | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 29 | 6.3 | 2.2 | -69.0 | 7.51 | -58.6 | ( -80.1, -37.2) | 10.82 | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 25 | 6.6 | 2.6 | -55.8 | 8.06 | -45.4 | ( -67.6, -23.2) | 11.19 | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 28 | 6.8 | 4.2 | -34.7 | 7.62 | -24.4 | ( -45.9, -2.8) | 10.87 | 0.027* |
| | | PLACEBO | 27 | 6.7 | 5.8 | -10.3 | 7.76 | | | | |
| | EU/AUS | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 10 | 6.3 | 1.8 | -73.8 | 13.30 | -67.3 | ( -108.3, -26.3) | 20.12 | 0.002** |
| | | UPA 15 MG QD | 9 | 6.2 | 3.1 | -43.9 | 14.02 | -37.4 | ( -79.3, 4.5) | 20.57 | 0.078 |
| | | UPA 7.5 MG QD | 10 | 6.8 | 3.5 | -52.6 | 13.48 | -46.1 | ( -87.8, -4.3) | 20.50 | 0.032* |
| | | PLACEBO | 8 | 5.6 | 5.1 | -6.5 | 15.09 | | | | |
| | JAPAN | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 3 | 6.3 | 2.0 | -65.2 | 15.69 | -31.3 | ( -93.8, 31.2) | 24.30 | 0.254 |
| | | UPA 15 MG QD | 3 | 5.2 | 3.5 | -33.9 | 17.48 | -0.0 | ( -70.8, 70.8) | 27.55 | 1.000 |
| | | UPA 7.5 MG QD | 2 | 6.3 | 3.0 | -49.8 | 19.02 | -15.9 | ( -84.3, 52.6) | 26.63 | 0.577 |
| | | PLACEBO | 2 | 6.4 | 4.2 | -33.9 | 19.36 | | | | |

TEST OF INTERACTION BETWEEN STRATA AND TREATMENT: P-VALUE @ = 0.703

| IMPUTATION VISIT | STRATA | TREATMENT | N | BASELINE MEAN | VISIT MEAN | WITHIN GROUP -PERCENT CHANGE FROM BASELINE- LSMEAN | SE | BETWEEN GROUP COMPARISON ---------- COMPARED TO PLACEBO ---------- LSMEAN DIFF | 95% CI | SE | P-VALUE [A] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LOCF | | | | | | | | | | | |
| WEEK 14 | | | | | | | | | | | |
| | ALL | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 42 | 6.3 | 2.0 | -70.5 | 7.60 | -60.3 | ( -79.2, -41.5) | 9.53 | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 37 | 6.4 | 2.9 | -47.6 | 7.88 | -37.5 | ( -56.9, -18.0) | 9.83 | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 40 | 6.8 | 3.8 | -39.7 | 7.85 | -29.5 | ( -48.6, -10.4) | 9.65 | 0.003** |
| | | PLACEBO | 37 | 6.5 | 5.6 | -10.2 | 8.10 | | | | |
| | US/PR/CANADA | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 29 | 6.3 | 2.1 | -71.5 | 8.14 | -62.6 | ( -85.9, -39.4) | 11.73 | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 25 | 6.6 | 2.7 | -54.2 | 8.74 | -45.3 | ( -69.3, -21.2) | 12.13 | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 28 | 6.8 | 3.9 | -37.9 | 8.27 | -29.0 | ( -52.4, -5.6) | 11.79 | 0.016* |
| | | PLACEBO | 27 | 6.7 | 5.9 | -8.9 | 8.42 | | | | |
| | EU/AUS | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 10 | 6.3 | 1.9 | -72.8 | 13.03 | -62.7 | ( -102.9, -22.6) | 19.72 | 0.003** |
| | | UPA 15 MG QD | 9 | 6.2 | 3.0 | -44.9 | 13.74 | -34.8 | ( -75.9, 6.2) | 20.16 | 0.094 |
| | | UPA 7.5 MG QD | 10 | 6.8 | 3.8 | -45.4 | 13.21 | -35.3 | ( -76.3, 5.6) | 20.10 | 0.088 |
| | | PLACEBO | 8 | 5.6 | 5.0 | -10.0 | 14.79 | | | | |
| | JAPAN | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 3 | 6.3 | 2.2 | -59.3 | 15.01 | -29.4 | ( -89.2, 30.3) | 23.25 | 0.261 |
| | | UPA 15 MG QD | 3 | 5.2 | 4.4 | -20.5 | 16.73 | 9.4 | ( -58.3, 77.2) | 26.36 | 0.735 |
| | | UPA 7.5 MG QD | 2 | 6.3 | 2.5 | -55.1 | 18.20 | -25.2 | ( -90.7, 40.3) | 25.48 | 0.369 |
| | | PLACEBO | 2 | 6.4 | 4.1 | -29.9 | 18.53 | | | | |

TEST OF INTERACTION BETWEEN STRATA AND TREATMENT: P-VALUE @ = 0.635

| IMPUTATION VISIT | STRATA | TREATMENT | N | BASELINE MEAN | VISIT MEAN | WITHIN GROUP -PERCENT CHANGE FROM BASELINE- LSMEAN | SE | BETWEEN GROUP COMPARISON ---------- COMPARED TO PLACEBO ---------- LSMEAN DIFF | 95% CI | SE | P-VALUE [A] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LOCF | | | | | | | | | | | |
| WEEK 15 | | | | | | | | | | | |
| | ALL | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 42 | 6.3 | 2.1 | -70.2 | 7.79 | -60.0 | ( -79.4, -40.7) | 9.78 | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 37 | 6.4 | 2.9 | -47.5 | 8.09 | -37.3 | ( -57.2, -17.4) | 10.08 | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 40 | 6.8 | 3.8 | -39.9 | 8.05 | -29.7 | ( -49.2, -10.1) | 9.90 | 0.003** |
| | | PLACEBO | 37 | 6.5 | 5.6 | -10.2 | 8.30 | | | | |
| | US/PR/CANADA | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 29 | 6.3 | 2.1 | -71.7 | 8.26 | -63.8 | ( -87.4, -40.2) | 11.89 | <0.001*** |
| | | UPA 15 MG QD | 25 | 6.6 | 2.7 | -53.5 | 8.86 | -45.6 | ( -70.0, -21.2) | 12.31 | <0.001*** |
| | | UPA 7.5 MG QD | 28 | 6.8 | 4.0 | -36.5 | 8.39 | -28.6 | ( -52.3, -4.9) | 11.95 | 0.018* |
| | | PLACEBO | 27 | 6.7 | 5.9 | -7.9 | 8.54 | | | | |
| | EU/AUS | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 10 | 6.3 | 2.1 | -70.1 | 13.54 | -62.8 | ( -104.5, -21.1) | 20.48 | 0.004** |
| | | UPA 15 MG QD | 9 | 6.2 | 3.0 | -45.8 | 14.27 | -38.5 | ( -81.1, 4.2) | 20.94 | 0.075 |
| | | UPA 7.5 MG QD | 10 | 6.8 | 3.6 | -49.3 | 13.72 | -42.0 | ( -84.5, 0.5) | 20.88 | 0.053 |
| | | PLACEBO | 8 | 5.6 | 5.1 | -7.3 | 15.36 | | | | |
| | JAPAN | | | | | | | | | | |
| | | UPA 30 MG QD | 3 | 6.3 | 2.4 | -55.2 | 11.76 | -12.8 | ( -59.6, 34.0) | 18.21 | 0.515 |
| | | UPA 15 MG QD | 3 | 5.2 | 4.6 | -20.5 | 13.10 | 21.9 | ( -31.1, 75.0) | 20.64 | 0.336 |
| | | UPA 7.5 MG QD | 2 | 6.3 | 2.7 | -50.0 | 14.25 | -7.5 | ( -58.8, 43.7) | 19.95 | 0.721 |
| | | PLACEBO | 2 | 6.4 | 3.1 | -42.4 | 14.51 | | | | |

TEST OF INTERACTION BETWEEN STRATA AND TREATMENT: P-VALUE @ = 0.428