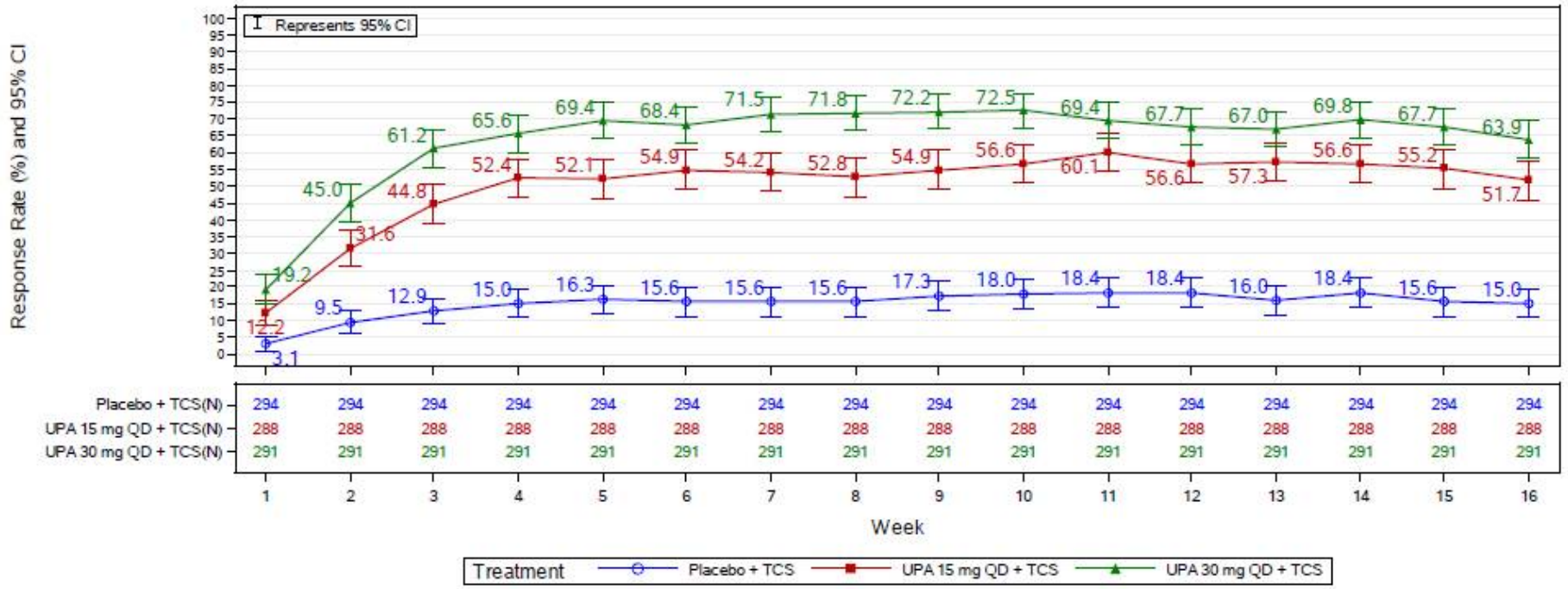
図 2.7.3.6-17. 最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，二重盲検投与期の来院時別での最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合（NRI-C，ITT_M 集団）：M16-047 試験

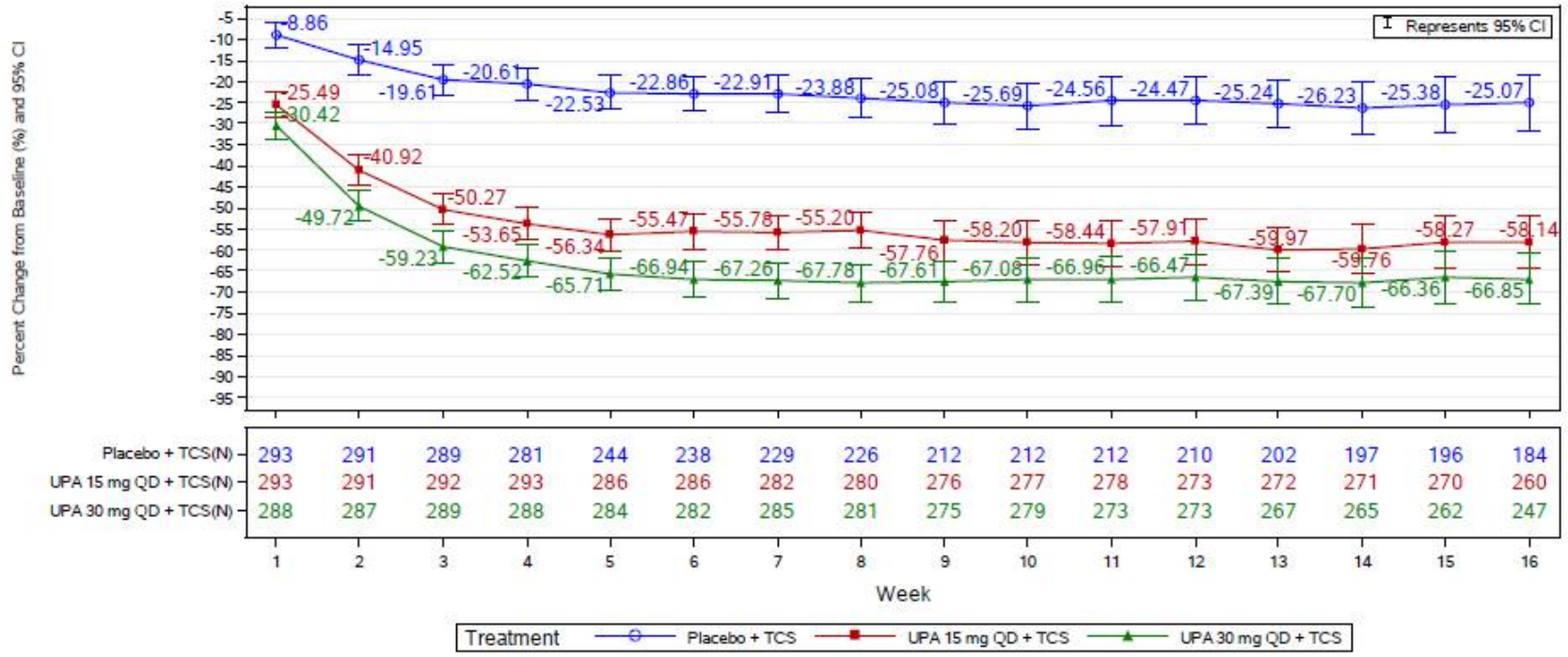


CI = confidence interval; NRI = non-responder imputation; NRS = Numerical Rating Scale; QD = once daily, UPA = upadacitinib

Note：NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19. Baseline refers to the last available rolling average before the date of first administration of study drug. The weekly rolling average will be calculated up to Week 16. 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　22.1.1

図 2.7.3.6-18.　二重盲検投与期の来院時別での最悪のかゆみの NRS のベースラインからの変化率（%）（MMRM，ITT_M 集団）：M16-047 試験

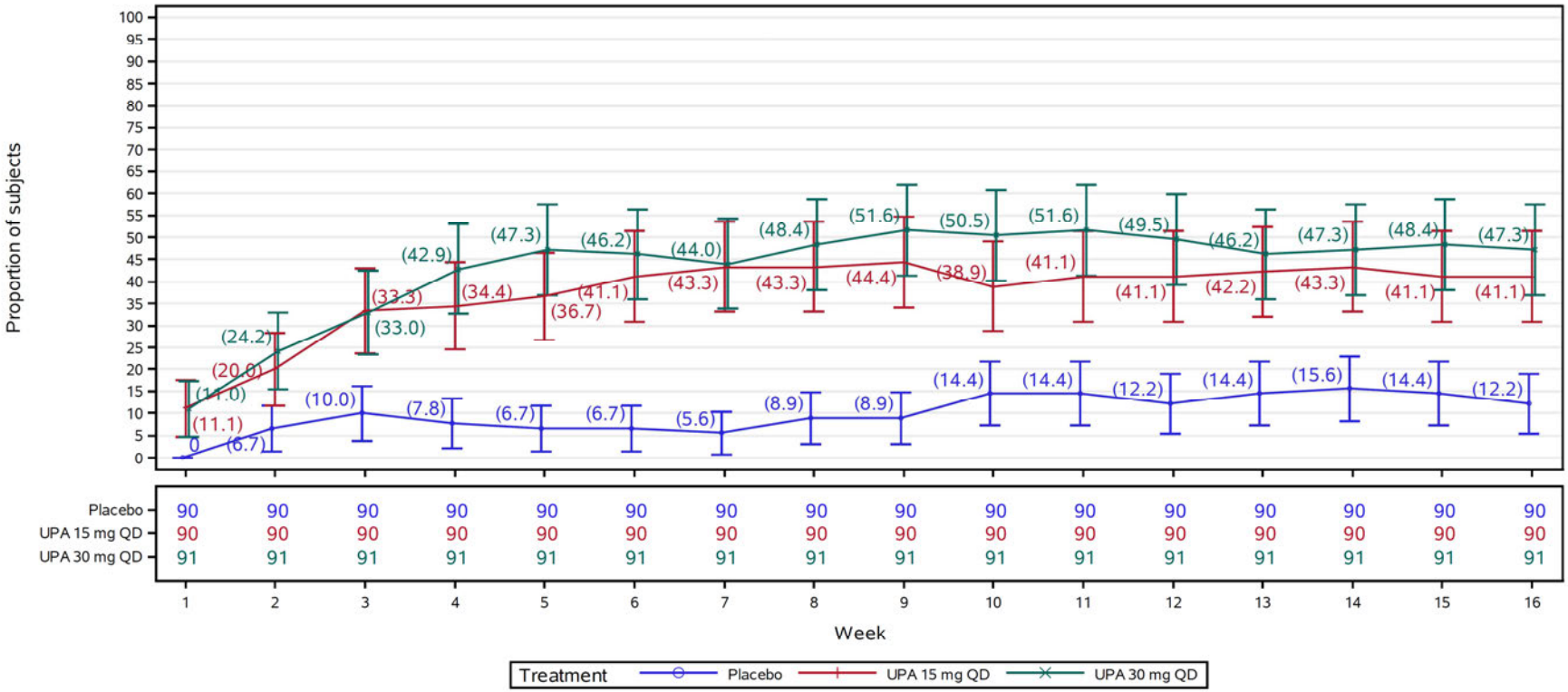


CI = confidence interval; NRS = Numerical Rating Scale; QD = once daily, UPA = upadacitinib

Note：Measurements after receiving rescue treatment are considered as missing. The weekly rolling average will be calculated up to Week 16. Within group LS mean and 95% CI are displayed in this figure, based on MMRM. MMRM is the Mixed-Effect Model Repeat Measurement with Baseline, treatment, visit, treatment by visit interaction, and strata (Baseline vIGA-AD categories and age [adolescent vs. adult]) in the model. An unstructured covariance matrix is used. If the model cannot converge, AR(1) or CS covariance matrix will be used. Baseline refers to the last available rolling average before the date of first administration of study drug. Subjects with only non-missing percent change from Baseline values are included in analysis.

相互参照：M16-047 試験 CSR W16 Figure 14.2　22.2.1

図 2.7.3.6-19.　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，二重盲検投与期の来院時別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（NRI，ITT 集団）：M17-377 試験

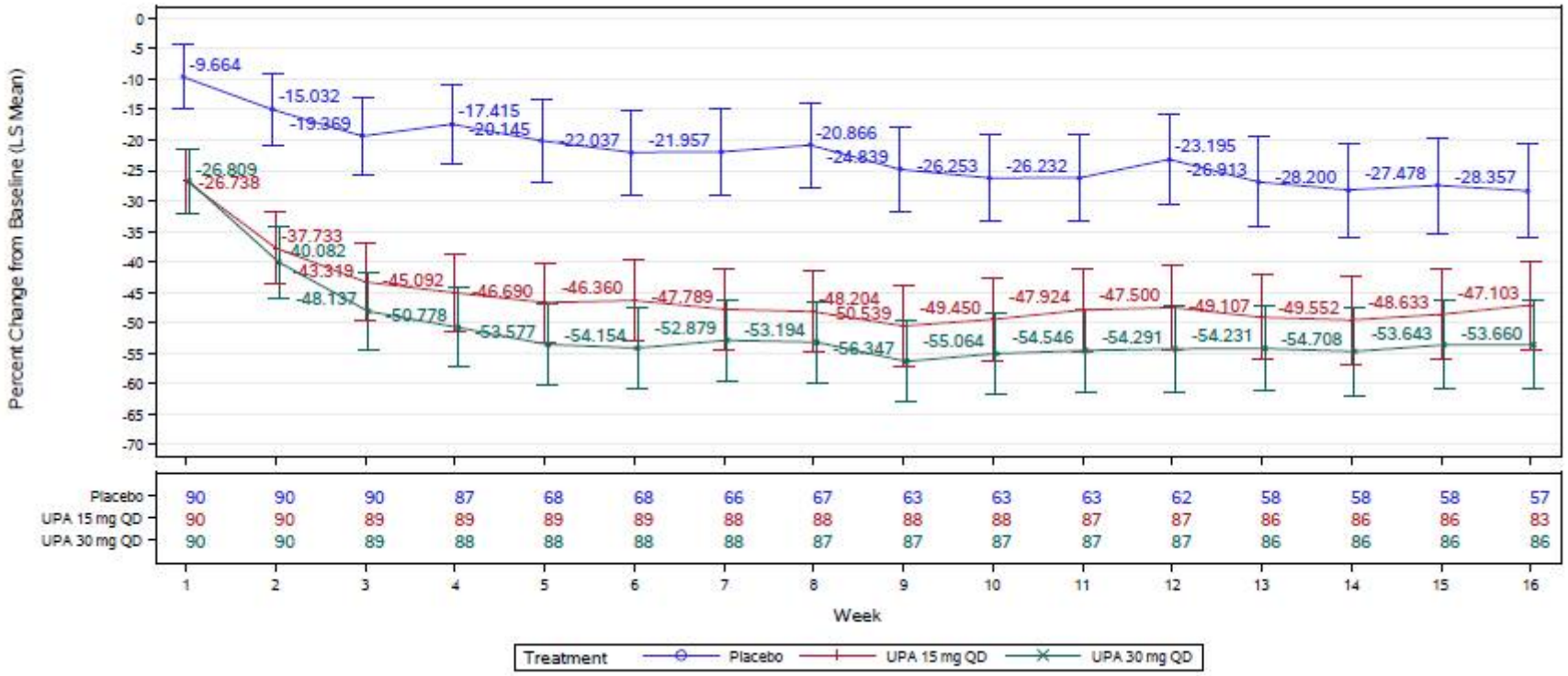


CI = confidence interval; DB = double blind; NRI = non-responder imputation; NRS = numerical rating scale; QD = once daily, UPA = upadacitinib.

Note:　Within each stratum, 95% CI for difference was calculated based on normal approximation to the binomial distribution.

相互参照：M17-377 試験 CSR W24 Figure 4

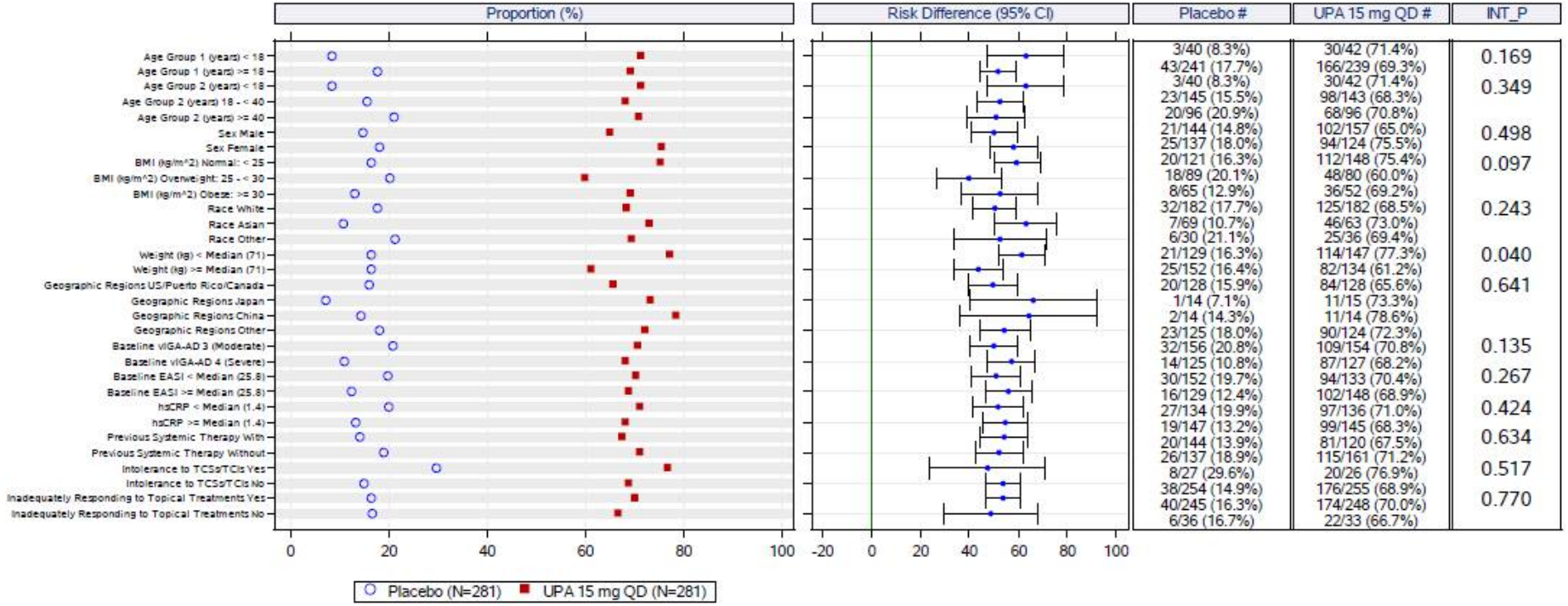
図 2.7.3.6-20.　二重盲検投与期の週別の移動平均に基づく最悪のかゆみの NRS のベースラインからの変化率（%）（MMRM，ITT 集団）：M17-377 試験

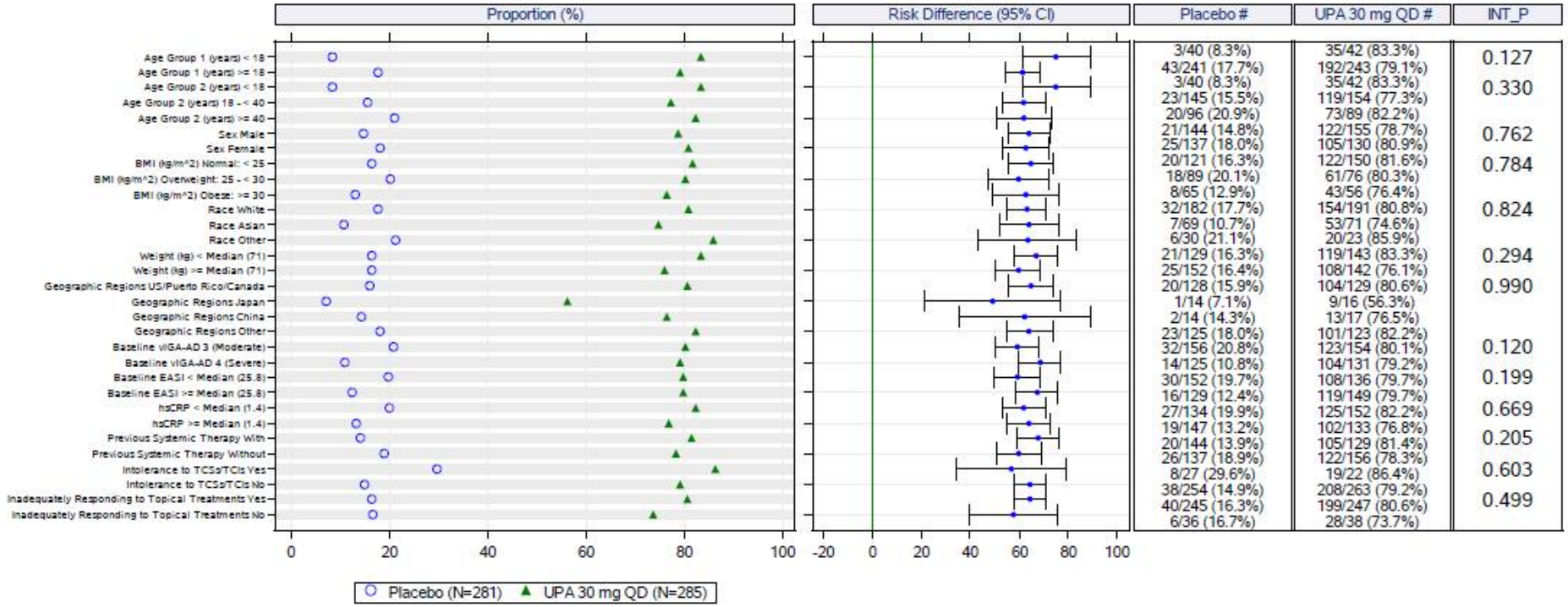


Note: MMRM is the mixed-effect model repeat measurement with baseline, treatment, visit, treatment by visit interaction, and stratification factors in the model. An unstructured variance covariance matrix is used. Baseline is defined as the last non-missing value prior to the first dose of study drug 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 Figure 14.2　3.2

図 2.7.3.6-21.　部分集団別の投与 16 週時に 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; vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis

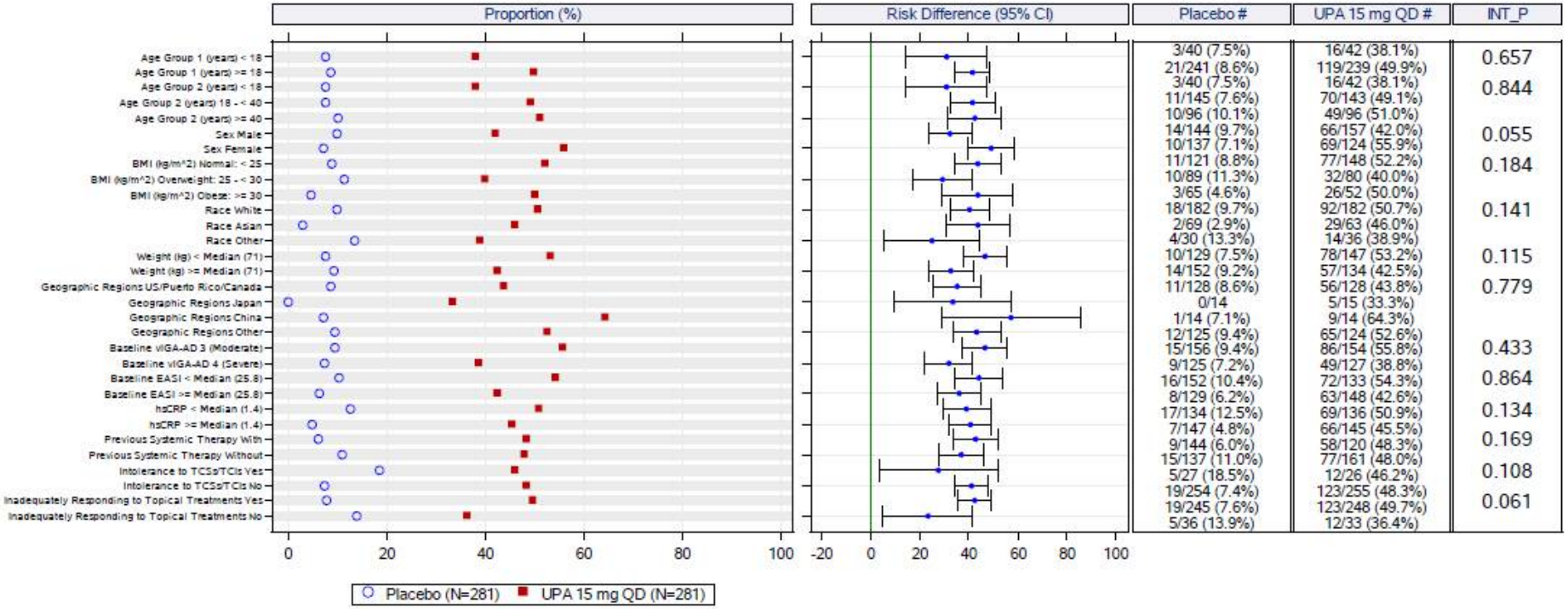
Note：NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19. 95% CI for adjusted difference is calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted for strata (Baseline vIGA-AD categories and age [adolescent vs. adult]) for the comparison of two treatment groups with exceptions: 1) Age subgroup analyses are stratified by Baseline vIGA-AD categories; 2) Baseline vIGA-AD subgroup analysis is stratified by age [adolescent vs. adult]. The calculation is 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 any subgroup, if there are zero subjects within a stratum in any treatment group, the CMH model will not be adjusted for the stratification factors. INT_P is P-value for interaction between subgroup and treatment is calculated using a logistic regression with visit measurement at Week 16 as response variable, treatment, subgroup, Baseline vIGA-AD categories, age [adolescent vs. adult], and treatment by subgroup interaction as factors with exceptions: 1) Age subgroup analyses are stratified by Baseline vIGA-AD categories; 2) Baseline vIGA-AD subgroup analysis is stratified by age [adolescent vs. adult]. Logistic regression is based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-

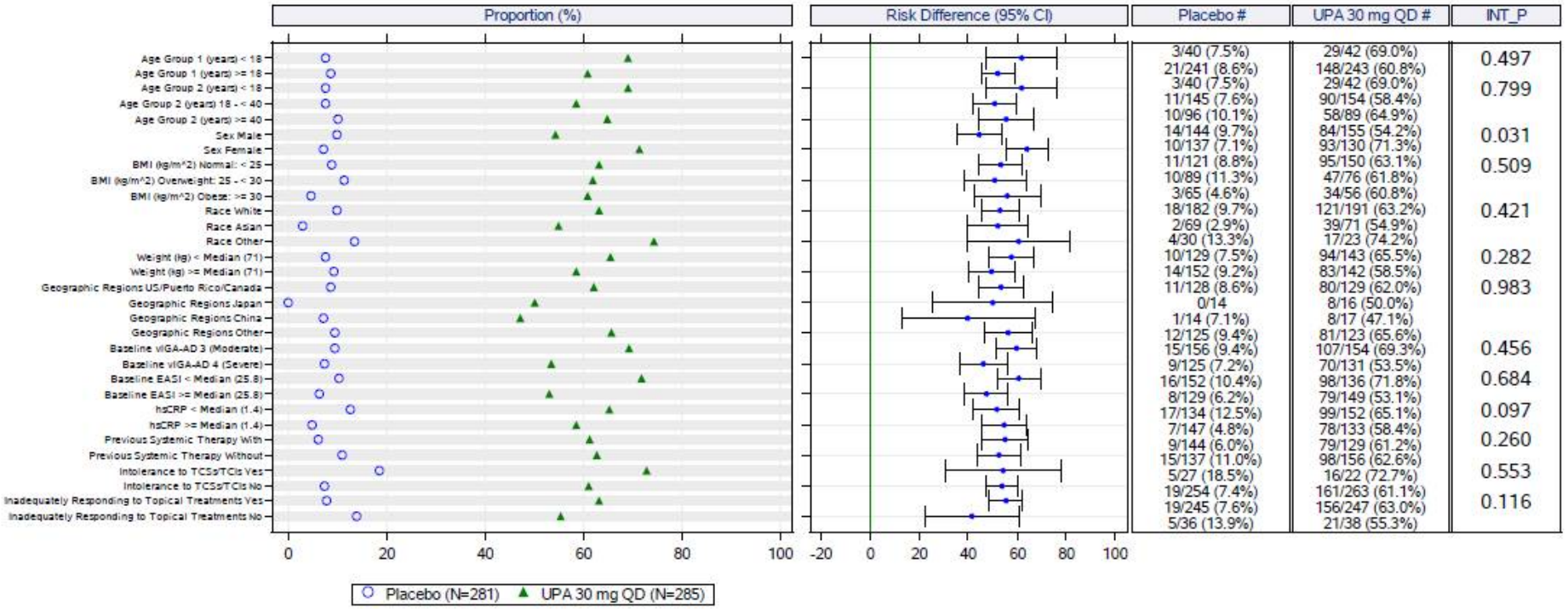
responder imputation only if there are no missing data due to COVID-19. For multiple imputation data, one-sided P-value is calculated based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure according to the Chi-square test using the Wilson-Hilferty transformation.

Placebo and UPA 15 or 30 mg QD represents n/N (xx x%).

相互参照：M16-045 試験 CSR W16 Figure 14.2　20.1.4

図 2.7.3.6-22.　部分集団別の投与 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（NRI-C，ITT_M 集団）：M16-045 試験





CI = confidence interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; QD = once daily, UPA = upadacitinib; vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis

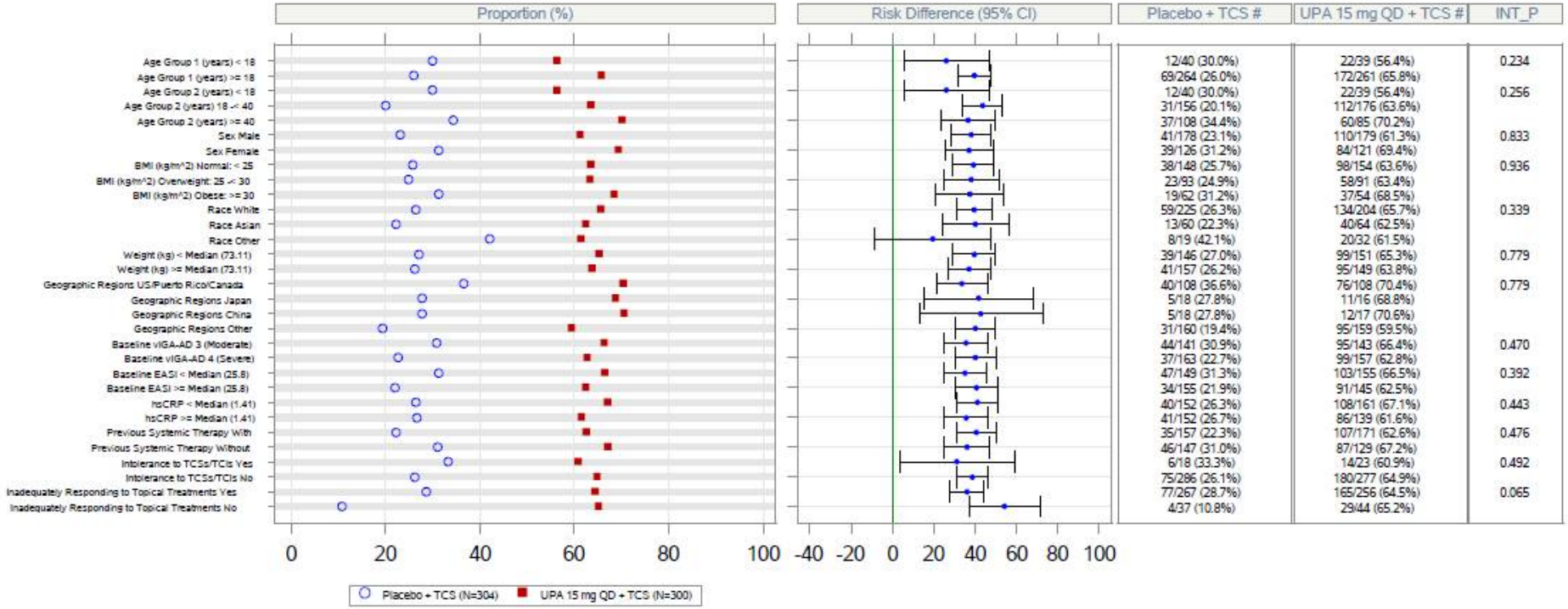
Note：NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19. 95% CI for adjusted difference is calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted for strata (Baseline vIGA-AD categories and age [adolescent vs. adult]) for the comparison of two treatment groups with exceptions: 1) Age subgroup analyses are stratified by Baseline vIGA-AD categories; 2) Baseline vIGA-AD subgroup analysis is stratified by age [adolescent vs. adult]. The calculation is 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 any subgroup, if there are zero subjects within a stratum in any treatment group, the CMH model will not be adjusted for the stratification factors. INT_P is P-value for interaction between subgroup and treatment is calculated using a logistic regression with visit measurement at Week 16 as response variable, treatment, subgroup, Baseline vIGA-AD categories, age [adolescent vs. adult], and treatment by subgroup interaction as factors with exceptions: 1) Age subgroup analyses are stratified by Baseline vIGA-AD categories; 2) Baseline vIGA-AD subgroup analysis is stratified by age [adolescent vs. adult]. Logistic regression is based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-

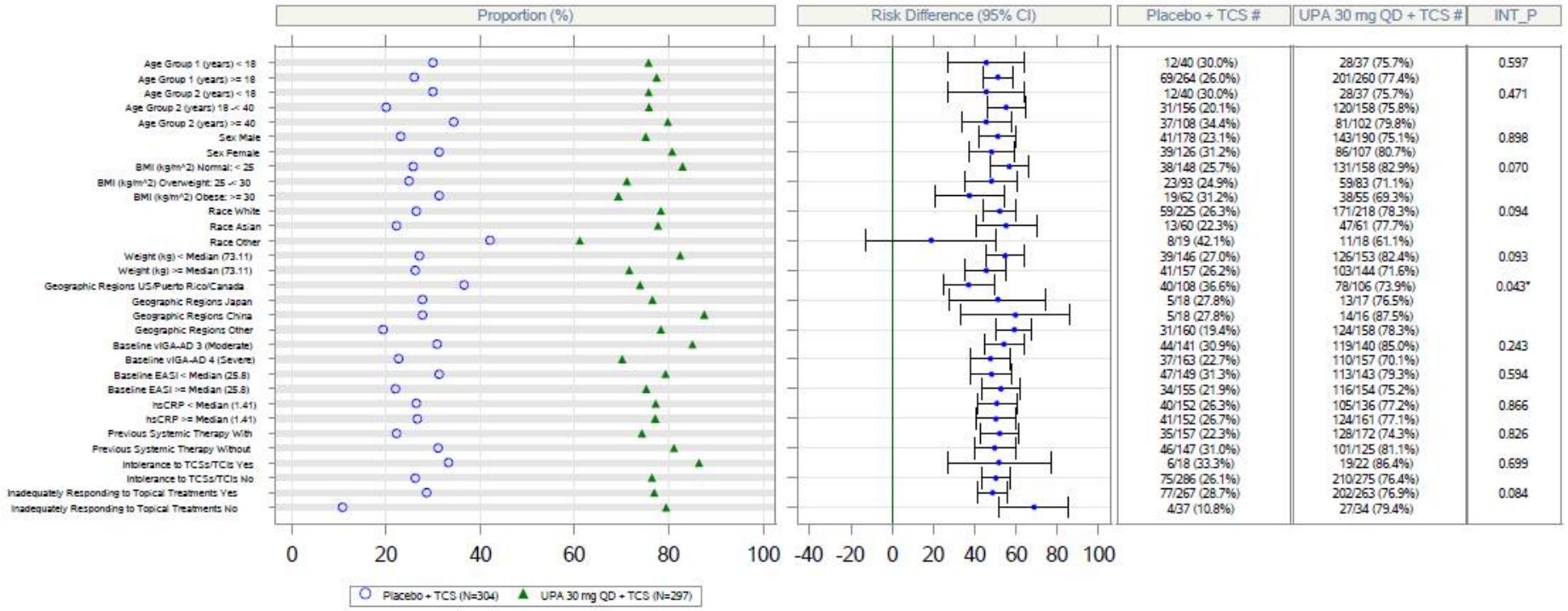
responder imputation only if there are no missing data due to COVID-19. For multiple imputation data, one-sided P-value is calculated based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure according to the Chi-square test using the Wilson-Hilferty transformation.

Placebo and UPA 15 or 30 mg QD represents n/N (xx x%).

相互参照：M16-045 試験 CSR W16 Figure 14.2　21.1.4

図 2.7.3.6-23.　　部分集団別の投与 16 週時に 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; vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis

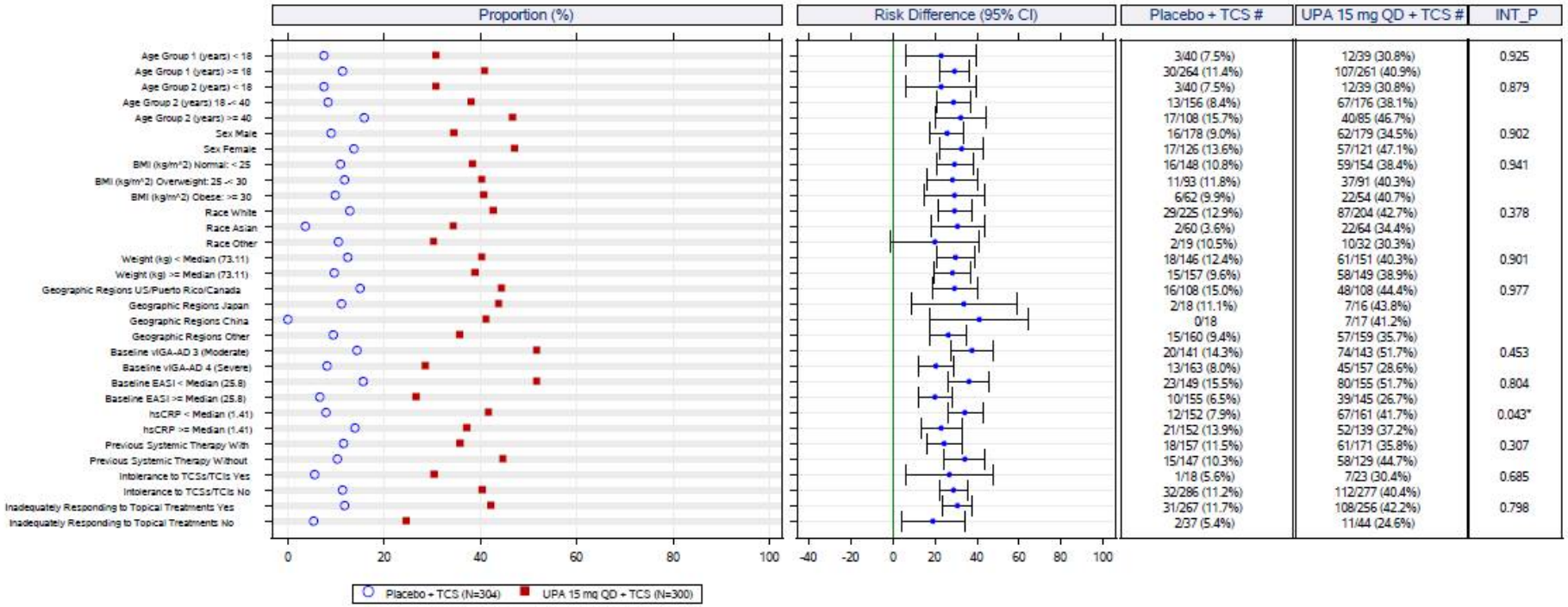
Note：NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19. 95% CI for adjusted difference is calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted for strata (Baseline vIGA-AD categories and age [adolescent vs. adult]) for the comparison of two treatment groups with exceptions: 1) Age subgroup analyses are stratified by Baseline vIGA-AD categories; 2) Baseline vIGA-AD subgroup analysis is stratified by age [adolescent vs. adult]. The calculation is 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 any subgroup, if there are zero subjects within a stratum in any treatment group, the CMH model will not be adjusted for the stratification factors. INT_P is P-value for interaction between subgroup and treatment is calculated using a logistic regression with visit measurement at Week 16 as response variable, treatment, subgroup, Baseline vIGA-AD categories, age [adolescent vs. adult], and treatment by subgroup interaction as factors with exceptions: 1) Age subgroup analyses are stratified by Baseline vIGA-AD categories; 2) Baseline vIGA-AD subgroup analysis is stratified by age [adolescent vs. adult]. Logistic regression is based on non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19 or non-

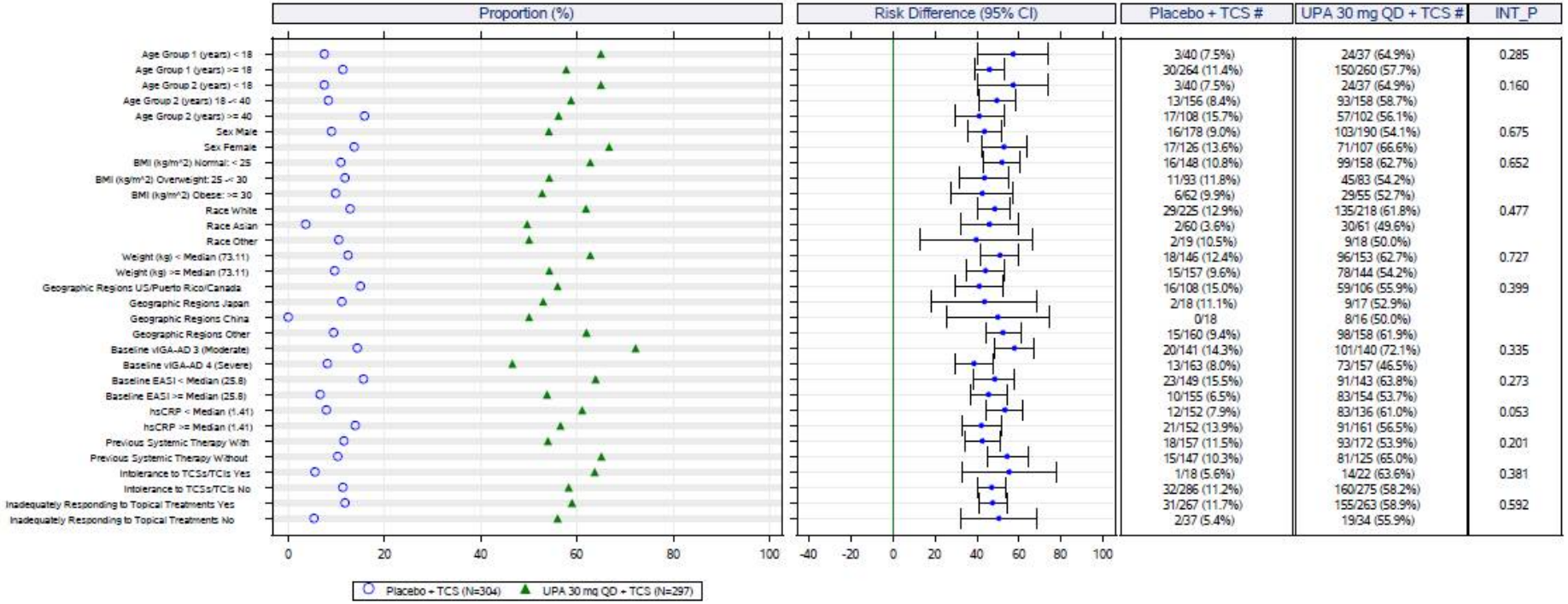
responder imputation only if there are no missing data due to COVID-19. For multiple imputation data, one-sided P-value is calculated based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure according to the Chi-square test using the Wilson-Hilferty transformation.

Placebo and UPA 15 or 30 mg QD represents n/N (xx x%).

相互参照：M16-047 試験 CSR W16 Figure 14.2　20.1.6

図 2.7.3.6-24. 部分集団別の投与 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（NRI-C，ITT_M 集団）：M16-047 試験





CI = confidence interval; EASI = Eczema Area and Severity Index; QD = once daily, UPA = upadacitinib; vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis

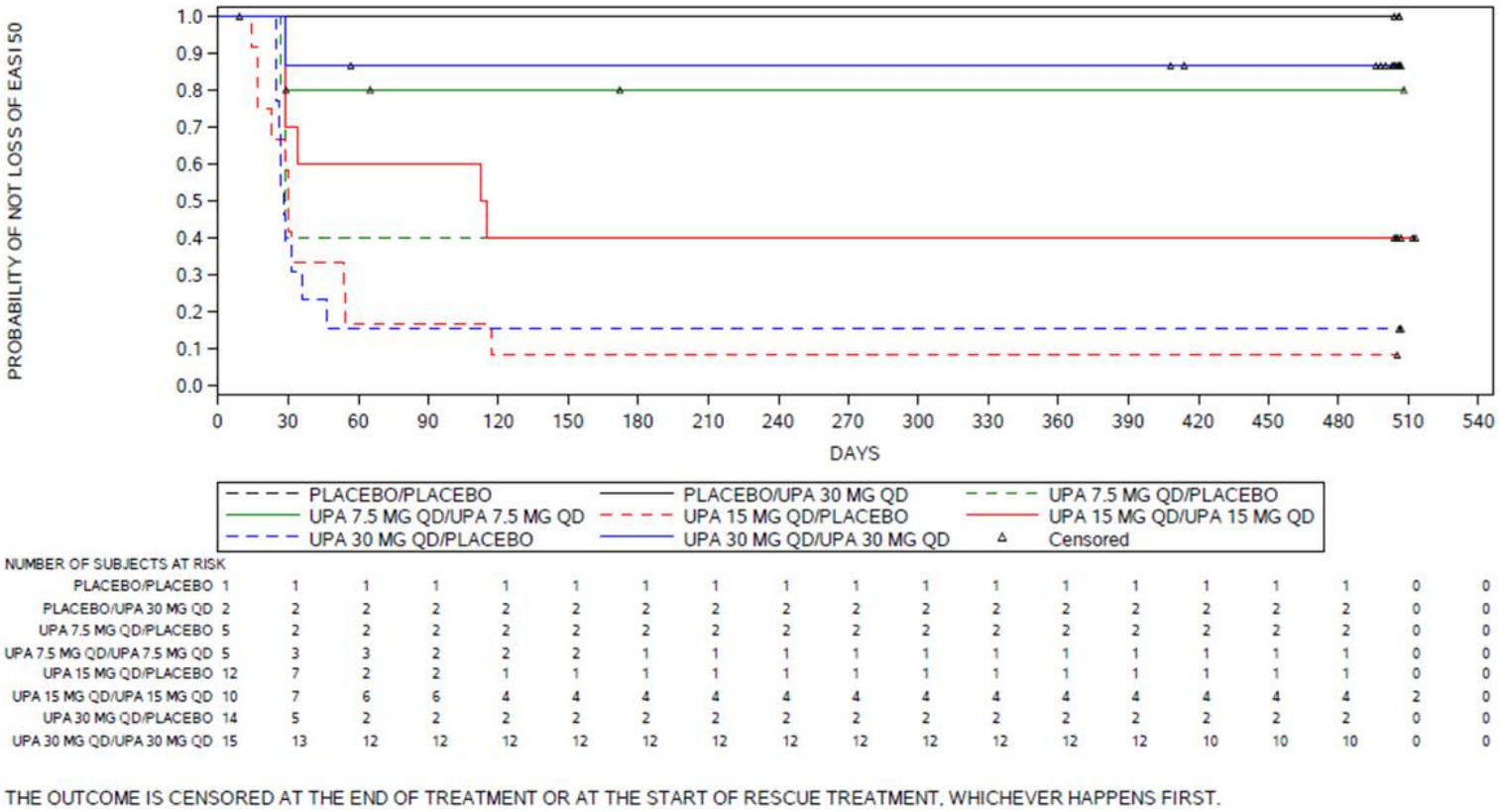
Note：NRI-C is non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19. 95% CI for adjusted difference is calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted for strata (Baseline vIGA-AD categories and age [adolescent vs. adult]) for the comparison of two treatment groups with exceptions: 1) Age subgroup analyses are stratified by Baseline vIGA-AD categories; 2) Baseline vIGA-AD subgroup analysis is stratified by age [adolescent vs. adult]. The calculation is 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 any subgroup, if there are zero subjects within a stratum in any treatment group, the CMH model will not be adjusted for the stratification factors. INT_P is P-value for interaction between subgroup and treatment is calculated using a logistic regression with visit measurement at Week 16 as response variable, treatment, subgroup, Baseline vIGA-AD categories, age [adolescent vs. adult], and treatment by subgroup interaction as factors with exceptions: 1) Age subgroup analyses are stratified by Baseline vIGA-AD categories; 2) Baseline vIGA-AD subgroup analysis is stratified by age [adolescent vs. adult]. Logistic regression is 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 multiple imputation data, one-sided P-value is calculated based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure according to the Chi-square test using the Wilson-Hilferty transformation.

Placebo and UPA 15 or 30 mg QD represents n/N (xx x%).

相互参照：M16-047 試験 CSR W16 Figure 14.2　21.1.6

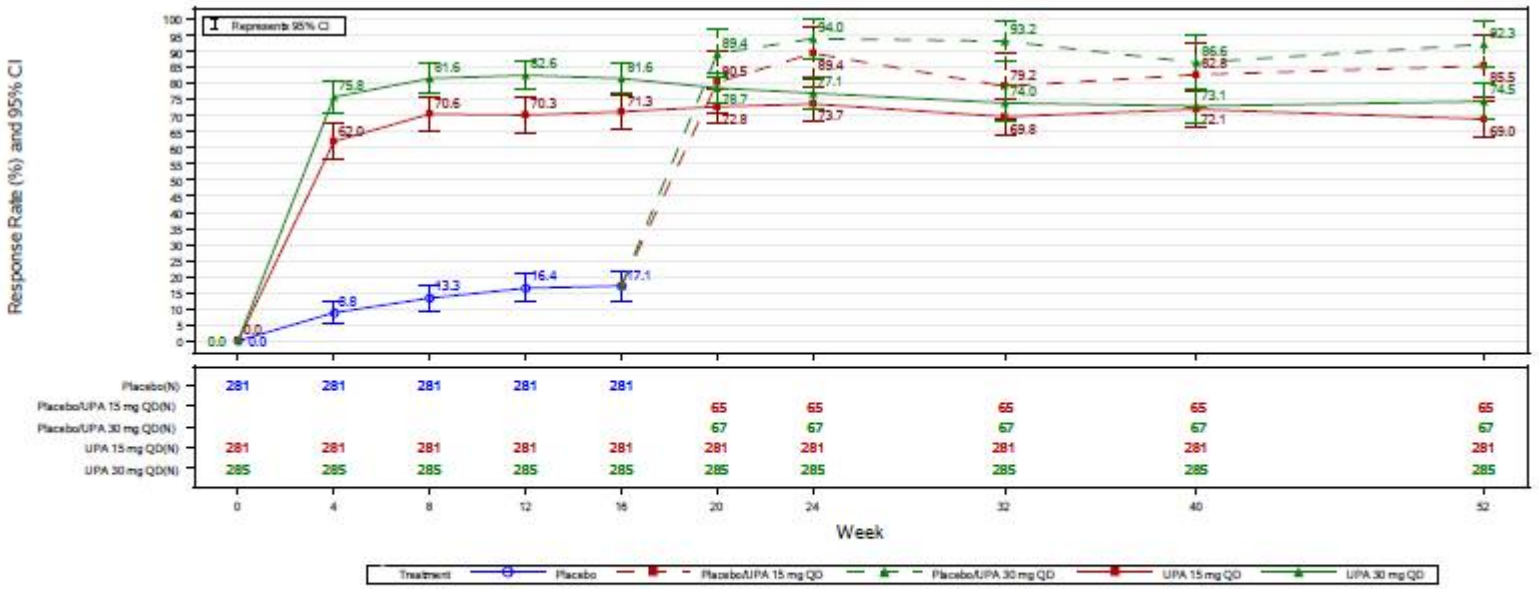
図 2.7.3.6-25.　投与 16 週時に EASI 75 レスポンダーとして再ランダム化された被験者のベースラインからの EASI50 反応の喪失時間までの期間（OC, 第 2 ピリオドの ITT 集団）：M16-048 試験



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

相互参照：M16-048 試験 CSR Figure 2

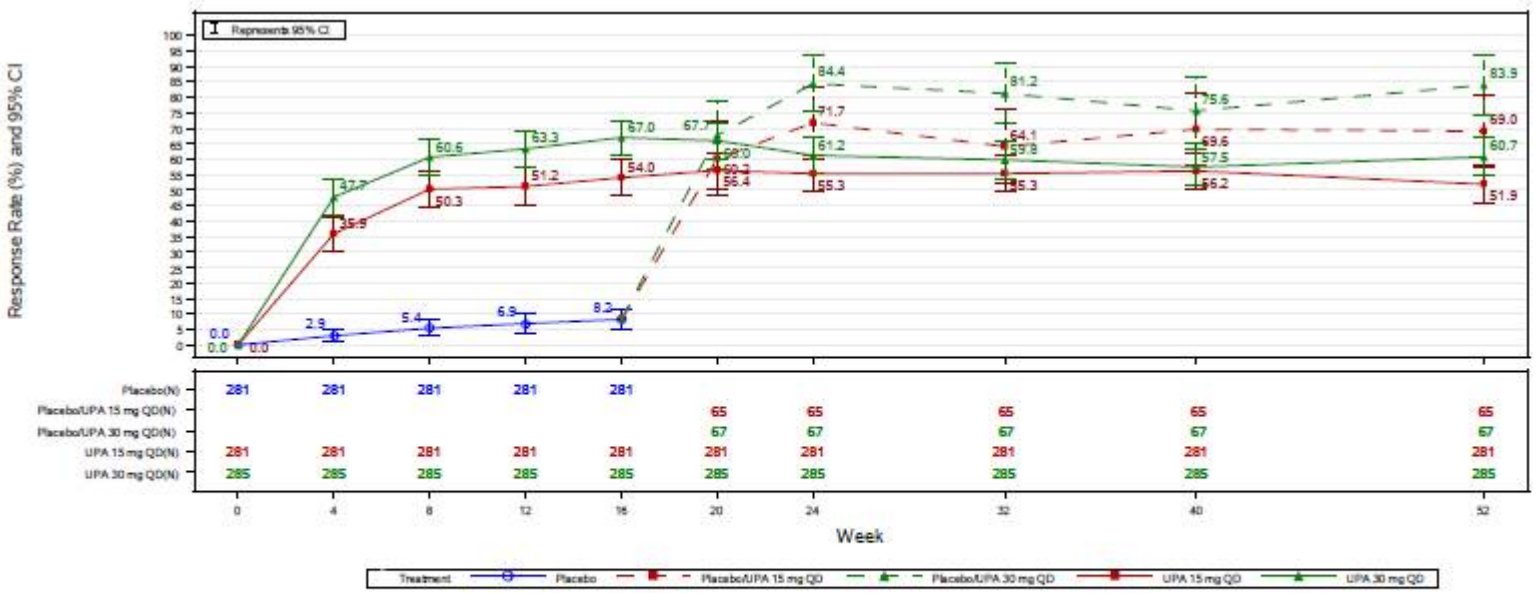
図 2.7.3.6-26.　投与 52 週時までの来院時別の EASI 75 を達成した被験者の割合（MI，ITT 集団）：M16-045 試験



Note: ITT_M population is used for DB Period.
EASI = Eczema Area and Severity Index.
MI is multiple imputation.
Subjects after receiving rescue treatment were considered as non-responders.
95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure.

相互参照：M16-045 試験 CSR W52 Figure 14.2　19.1.2

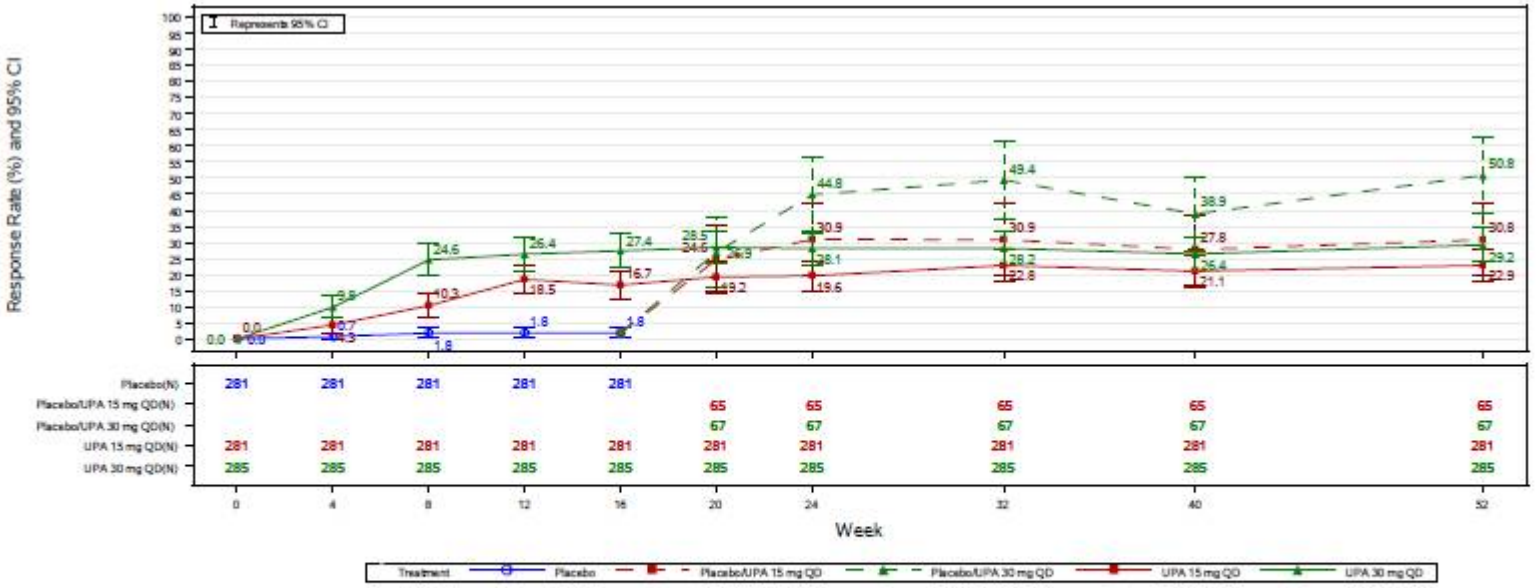
図 2.7.3.6-27.　投与 52 週時までの来院時別の EASI 90 を達成した被験者の割合（MI，ITT 集団）：M16-045 試験



Note: ITT_M population is used for DB Period.
EASI = Eczema Area and Severity Index.
MI is multiple imputation.
Subjects after receiving rescue treatment were considered as non-responders.
95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure.

相互参照：M16-045 試験 CSR W52 Figure 14.2　19.2.2

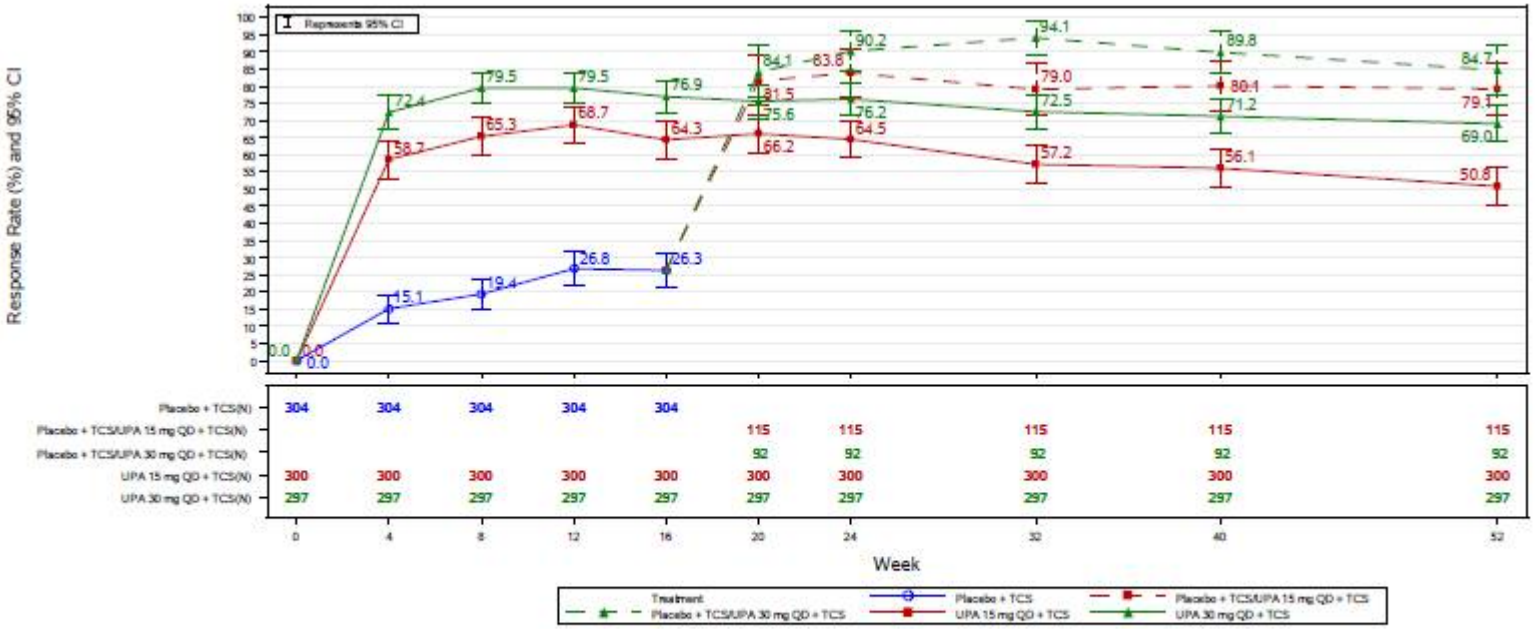
図 2.7.3.6-28.　投与 52 週時までの来院時別の EASI 100 を達成した被験者の割合（MI，ITT 集団）：M16-045 試験



Note: ITT_M population is used for DB Period.
EASI = Eczema Area and Severity Index.
MI is multiple imputation.
Subjects after receiving rescue treatment were considered as non-responders.
95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure.

相互参照：M16-045 試験 CSR W52 Figure 14.2　19.3.2

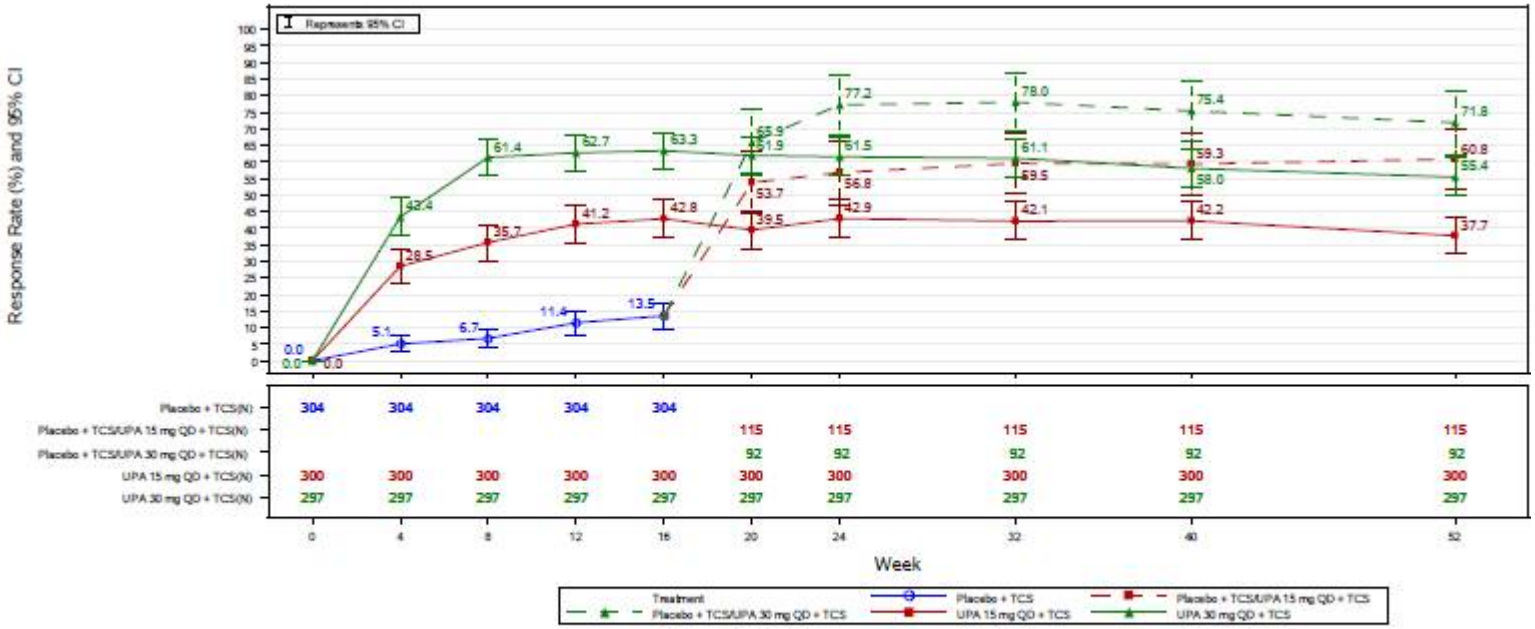
図 2.7.3.6-29.　投与 52 週時までの来院時別の EASI 75 を達成した被験者の割合（NRI-C，ITT 集団）：M16-047 試験



Note: EASI = Eczema area and severity index.
Subjects after receiving rescue medications were considered as non-responders.
ITT_M population is used for DB Period.
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.

相互参照：M16-047 試験 CSR W52 Figure 14.2　18.1.1

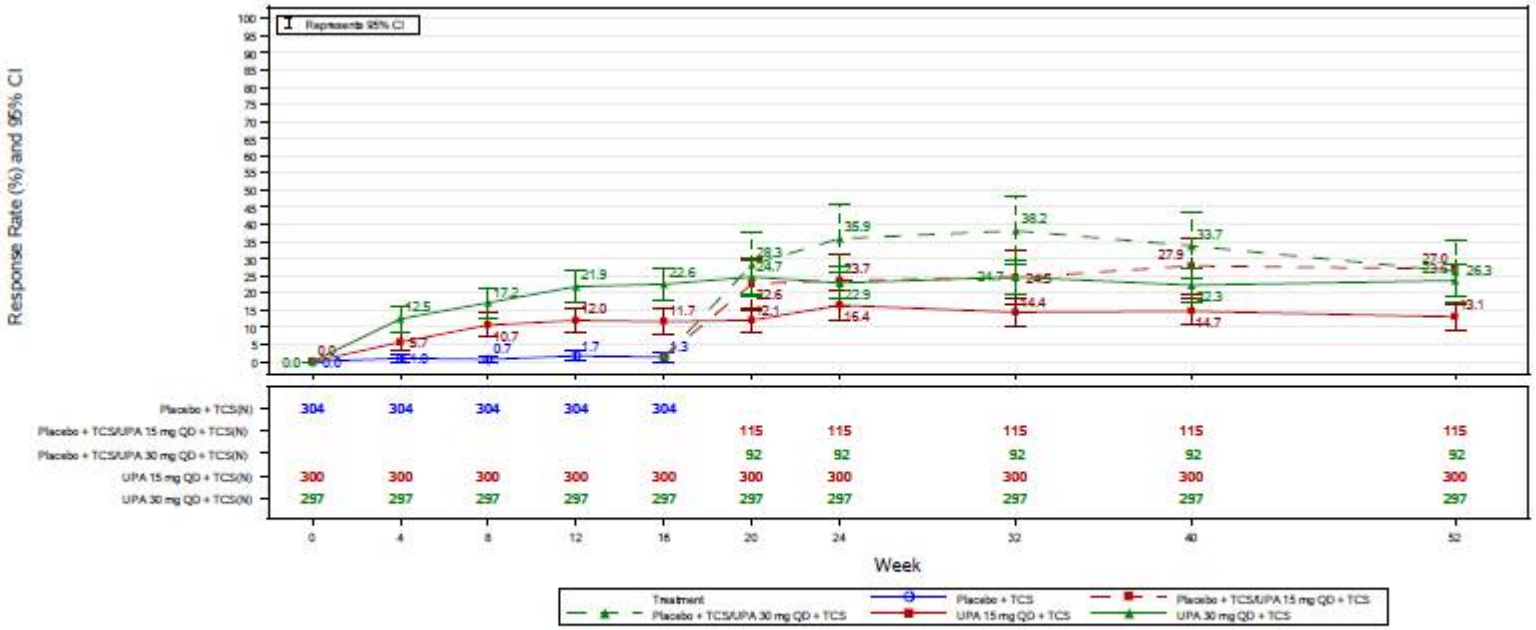
図 2.7.3.6-30.　投与 52 週時までの来院時別の EASI 90 を達成した被験者の割合（MI，ITT 集団）：M16-047 試験



Note: ITT_MI population is used for DB Period.
EASI = Eczema Area and Severity Index.
MI is multiple imputation.
Subjects after receiving rescue treatment were considered as non-responders.
95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure.

相互参照：M16-047 試験 CSR W52 Figure 14.2　18.2.2

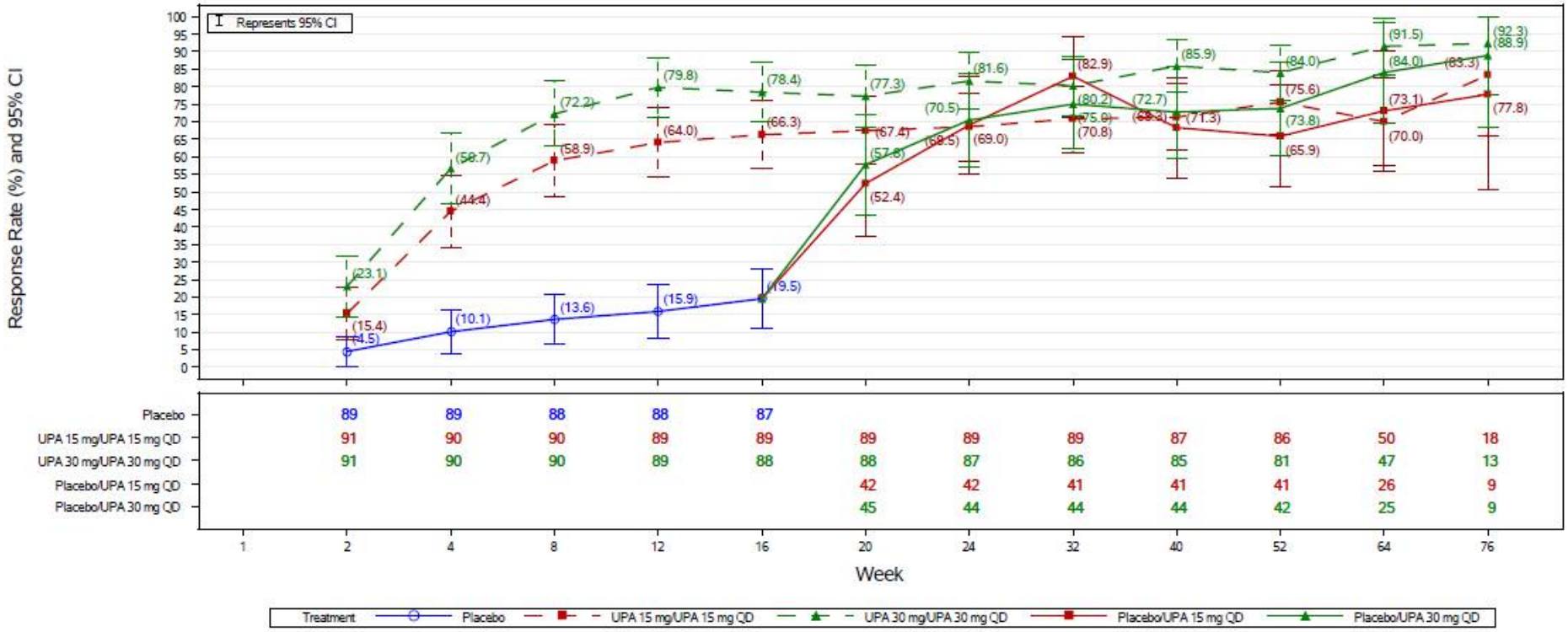
図 2.7.3.6-31.　投与 52 週時までの来院時別の EASI 100 を達成した被験者の割合（MI，ITT 集団）：M16-047 試験



Note: ITT_M population is used for DB Period.
EASI = Eczema Area and Severity Index.
MI is multiple imputation.
Subjects after receiving rescue treatment were considered as non-responders.
95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure.

相互参照：M16-047 試験 CSR W52 Figure 14.2　18.3.2

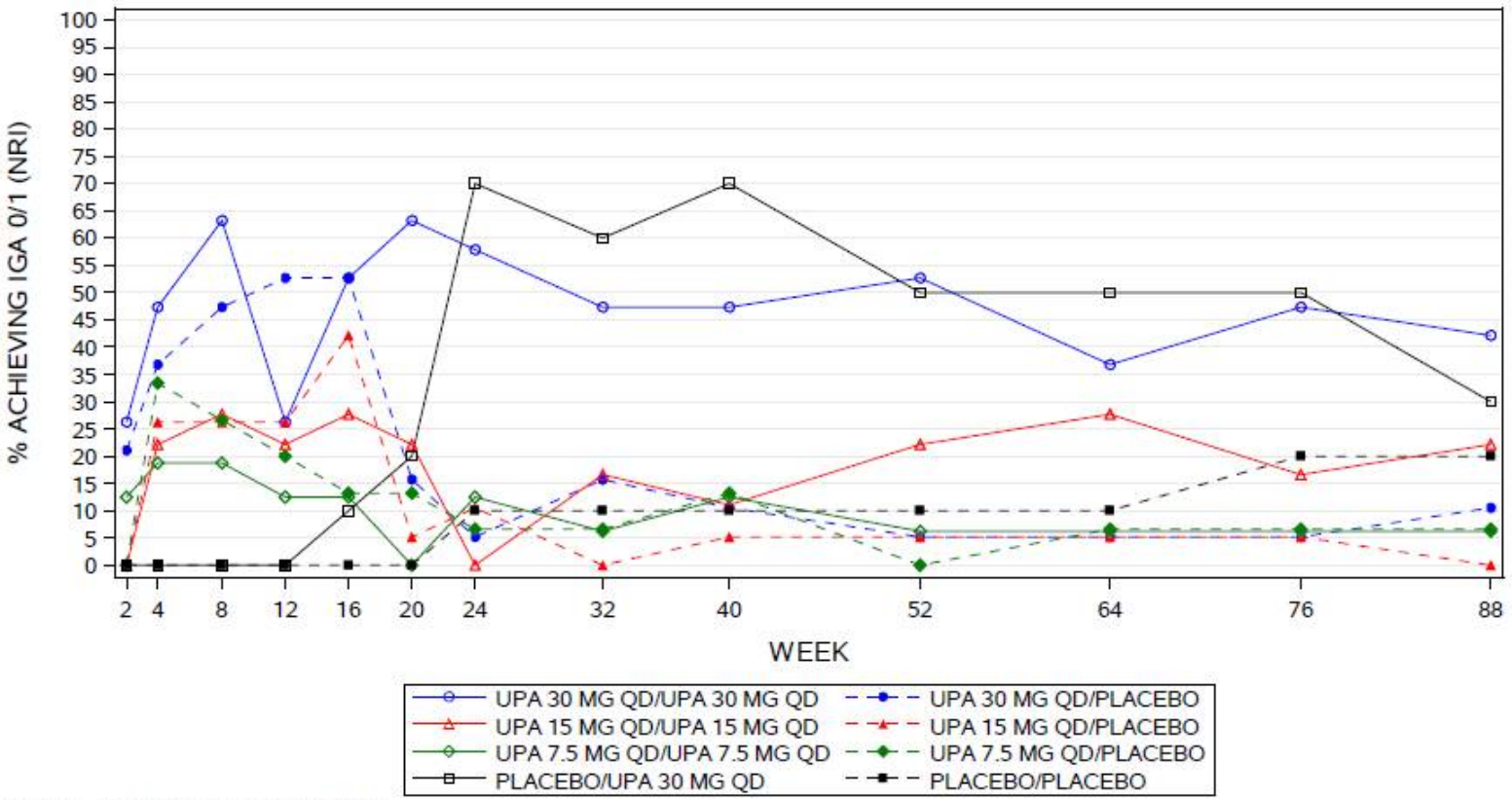
図 2.7.3.6-32.　盲検継続投与期及び非盲検長期継続投与期の来院時別の EASI 75 を達成した被験者の割合（OC，ITT 集団）：M17-377 試験



Note: EASI = Eczema Area and Severity Index.
OC is observed case. Measurements are used while subjects are on study drug.
95% CI for response rate is based on the normal approximation to the binomial distribution.

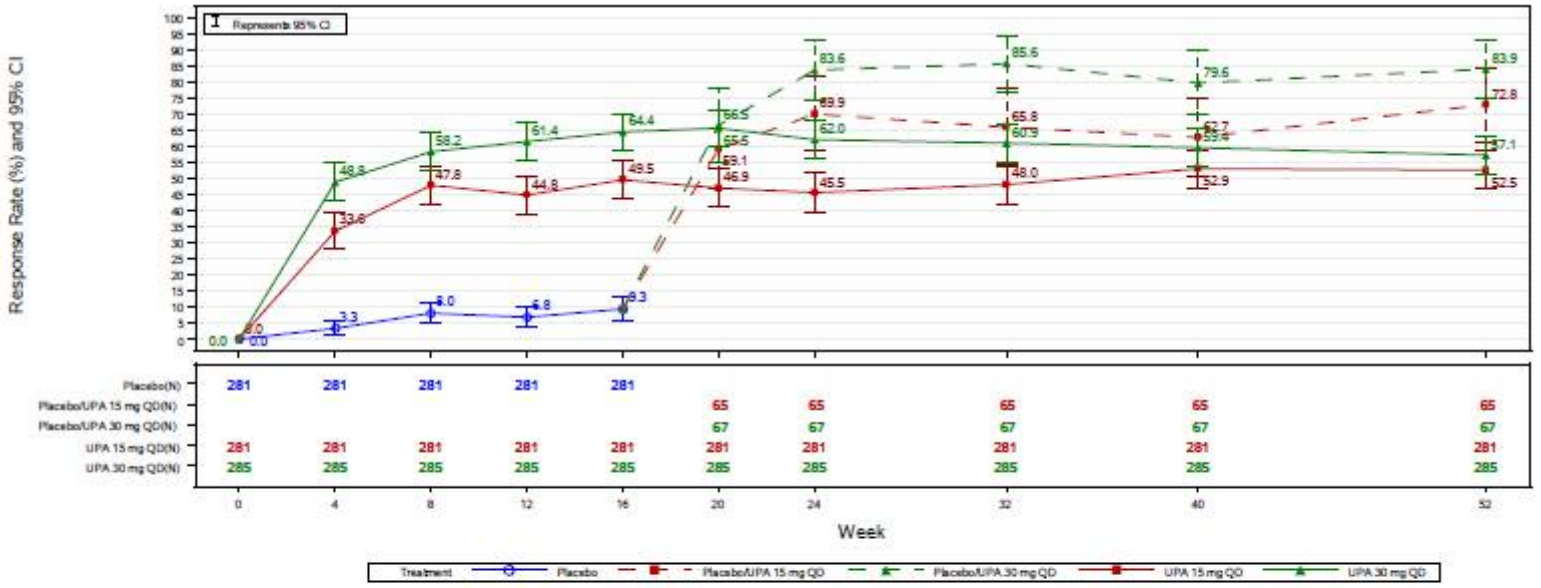
相互参照：M17-377 試験 CSR W52 Figure 14.2　1.1.2

図 2.7.3.6-33. 第 1 ピリオド及び第 2 ピリオド全体の来院時別での IGA スコアが 0 又は 1 を達成した被験者の割合（NRI，第 2 ピリオドの ITT 集団）：M16-048 試験



相互参照：M16-048 試験 CSR Figure 14.2　2.25.5

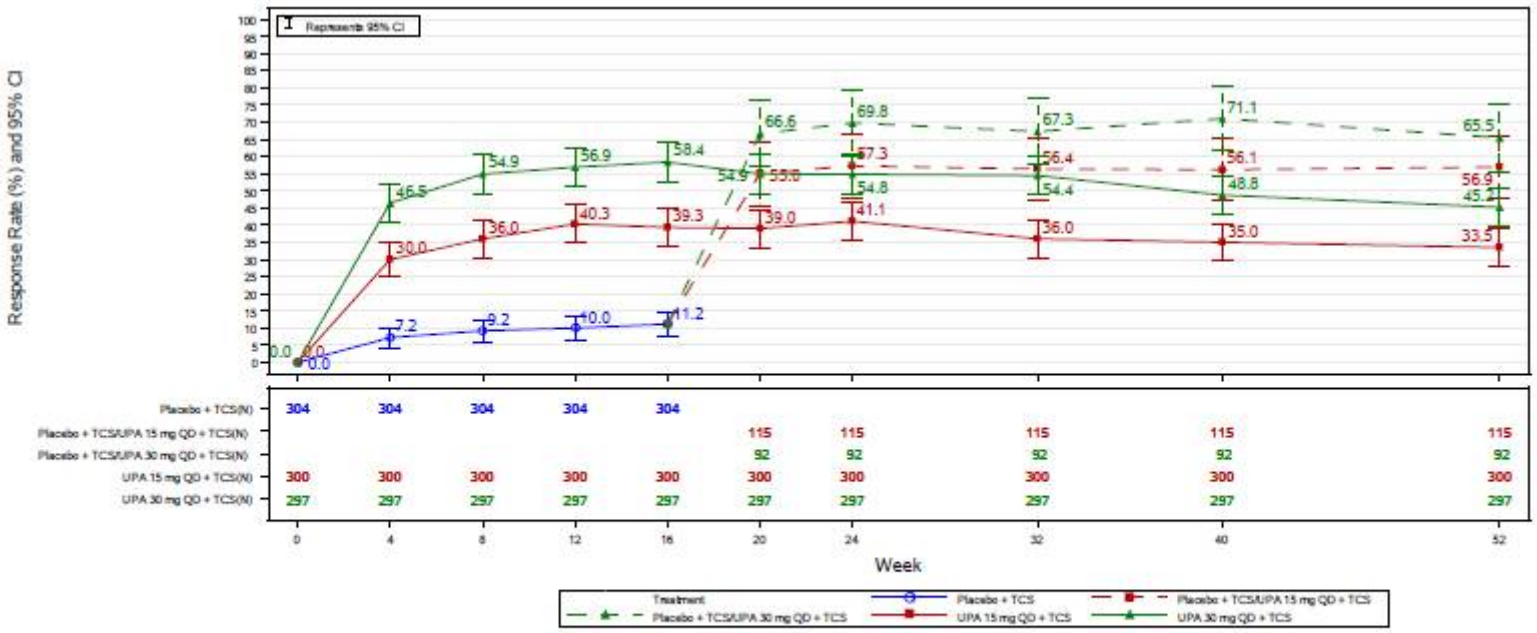
図 2.7.3.6-34. 投与 52 週時までの来院時別の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合（MI，ITT 集団）：M16-045 試験



Note: ITT_M population is used for DB Period.
vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis.
MI is multiple imputation.
Subjects after receiving rescue treatment were considered as non-responders.
95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure.

相互参照：M16-045 試験 CSR W52 Figure 14.2　20.1.2

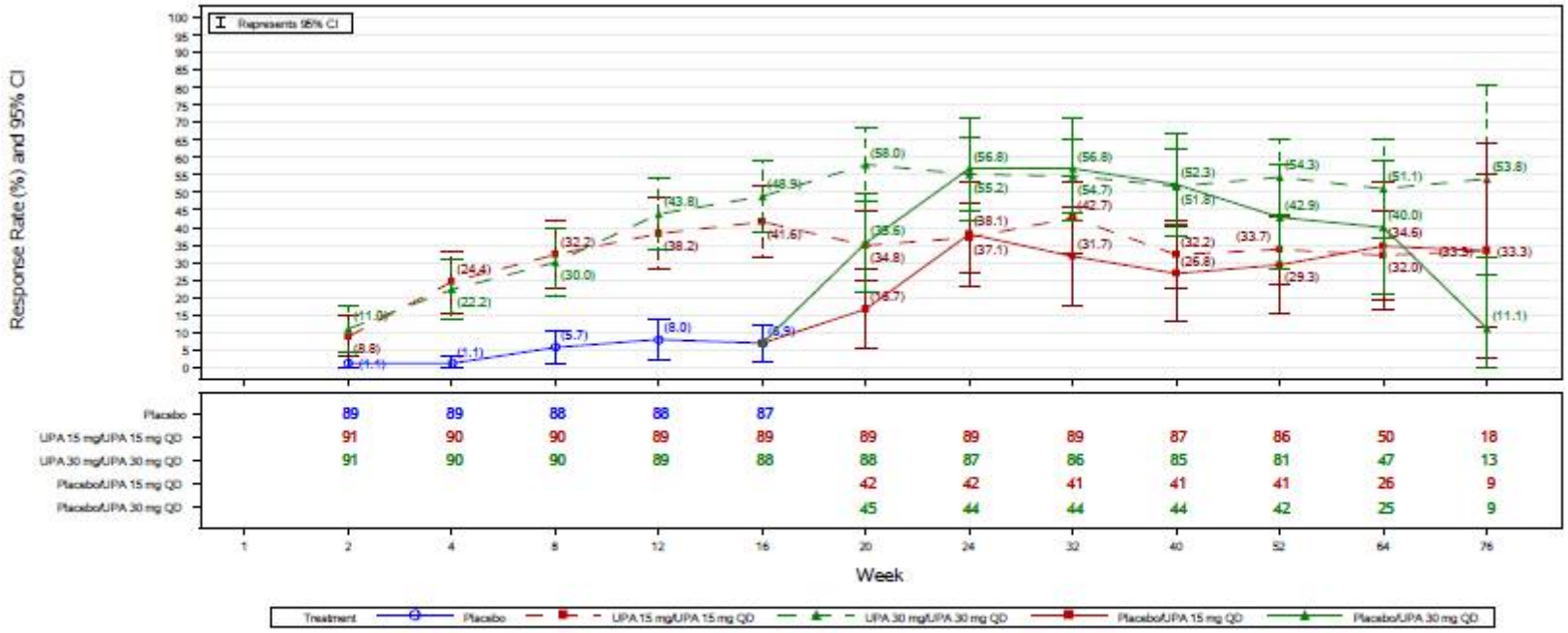
図 2.7.3.6-35.　投与 52 週時までの来院時別の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合（NRI-C，ITT 集団）：M16-047 試験



Note: vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis.
Subjects after receiving rescue medications were considered as non-responders.
ITT_M population is used for DB Period.
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.

相互参照：M16-047 試験 CSR W52 Figure 14.2　19.1.1

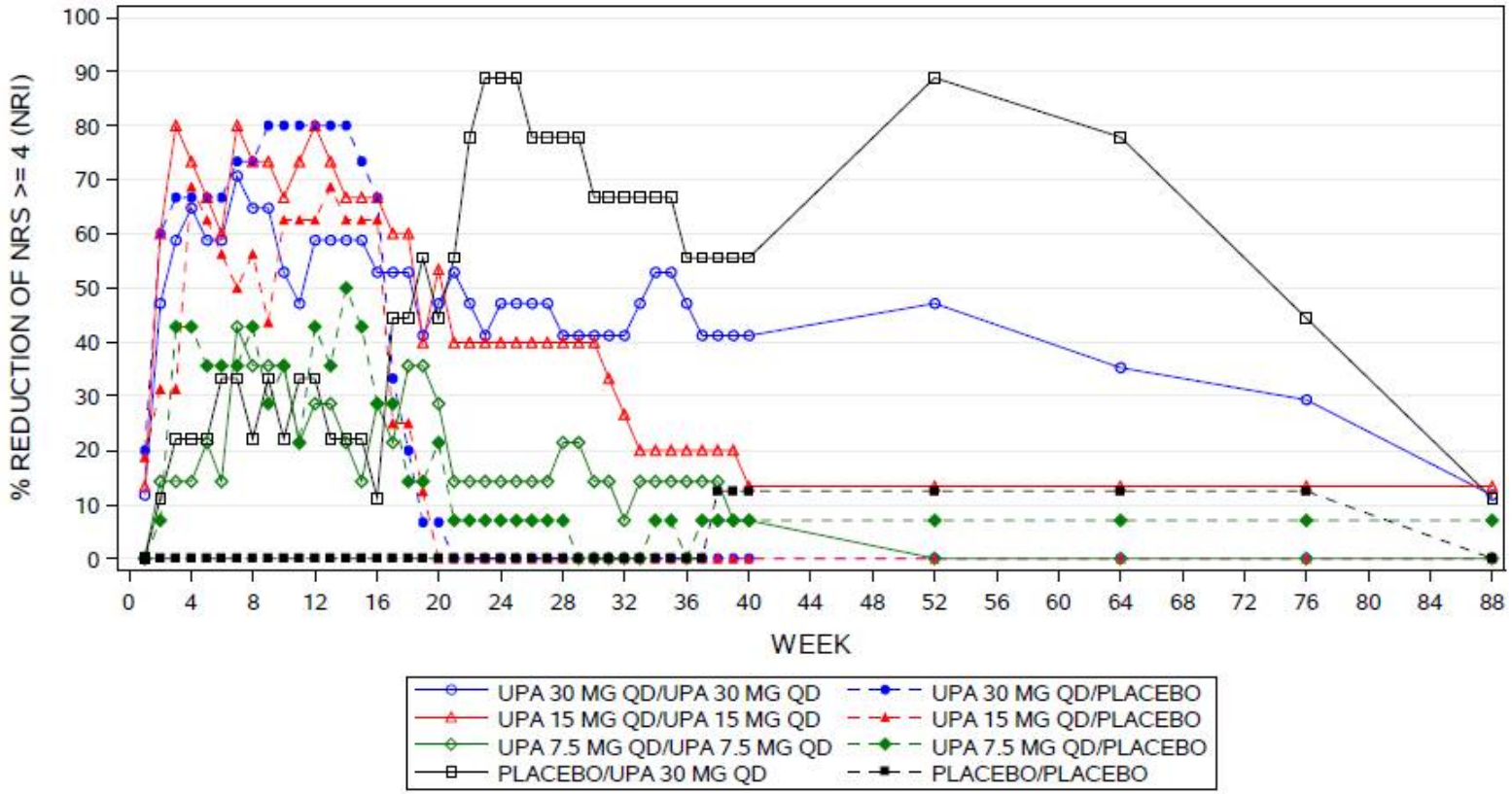
図 2.7.3.6-36.　盲検継続投与期及び非盲検長期継続投与期の来院時別の vIGA-AD スコアが 0 又は 1 であり，かつベースラインと比較して 2 グレード以上改善した被験者の割合（OC，ITT 集団）：M17-377 試験



Note: vIGA-AD = validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis.
OC is observed case. Measurements are used while subjects are on study drug.
95% CI for response rate is based on the normal approximation to the binomial distribution.

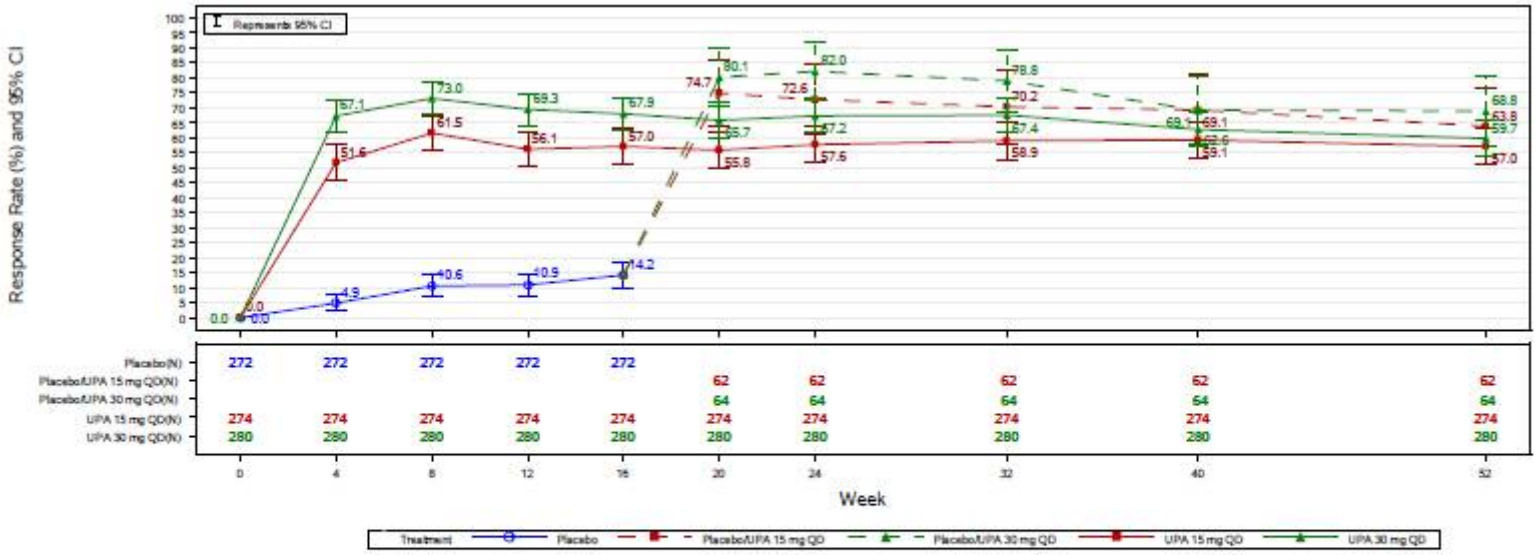
相互参照：M17-377 試験 CSR W52 Figure 14.2　2.1.2

図 2.7.3.6-37. 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，第 1 ピリオド及び第 2 ピリオド全体の来院時別でのかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合（NRI，第 2 ピリオドの ITT 集団）：M16-048 試験



相互参照：M16-048 試験 CSR Figure 14.2　2.25.6

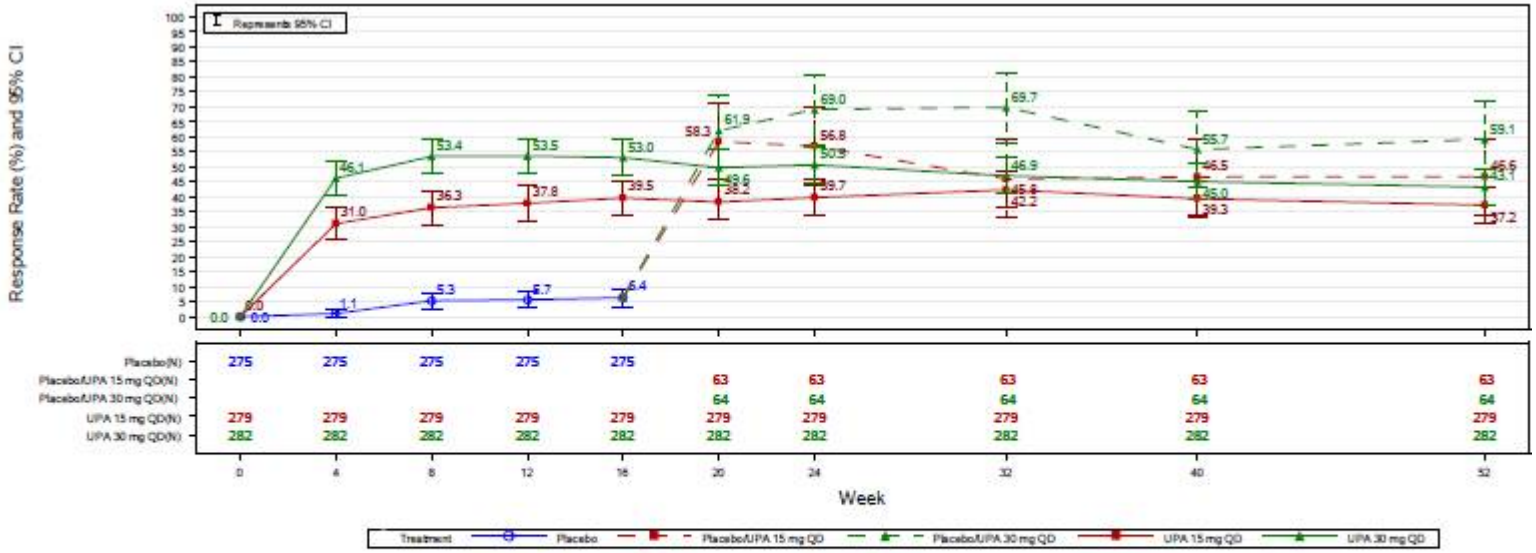
図 2.7.3.6-38.　最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，投与 52 週時までの来院時別での最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合（MI，ITT 集団）：M16-045 試験



Note: ITT_M population is used for DB Period.
NRS = Numerical Rating Scale.
MI is multiple imputation.
Baseline refers to the last available rolling average before the date of first administration of study drug.
The weekly rolling average will be calculated up to Week 16.
Subjects after receiving rescue treatment were considered as non-responders.
95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure.

相互参照：M16-045 試験 CSR W52 Figure 14.2　21.1.2

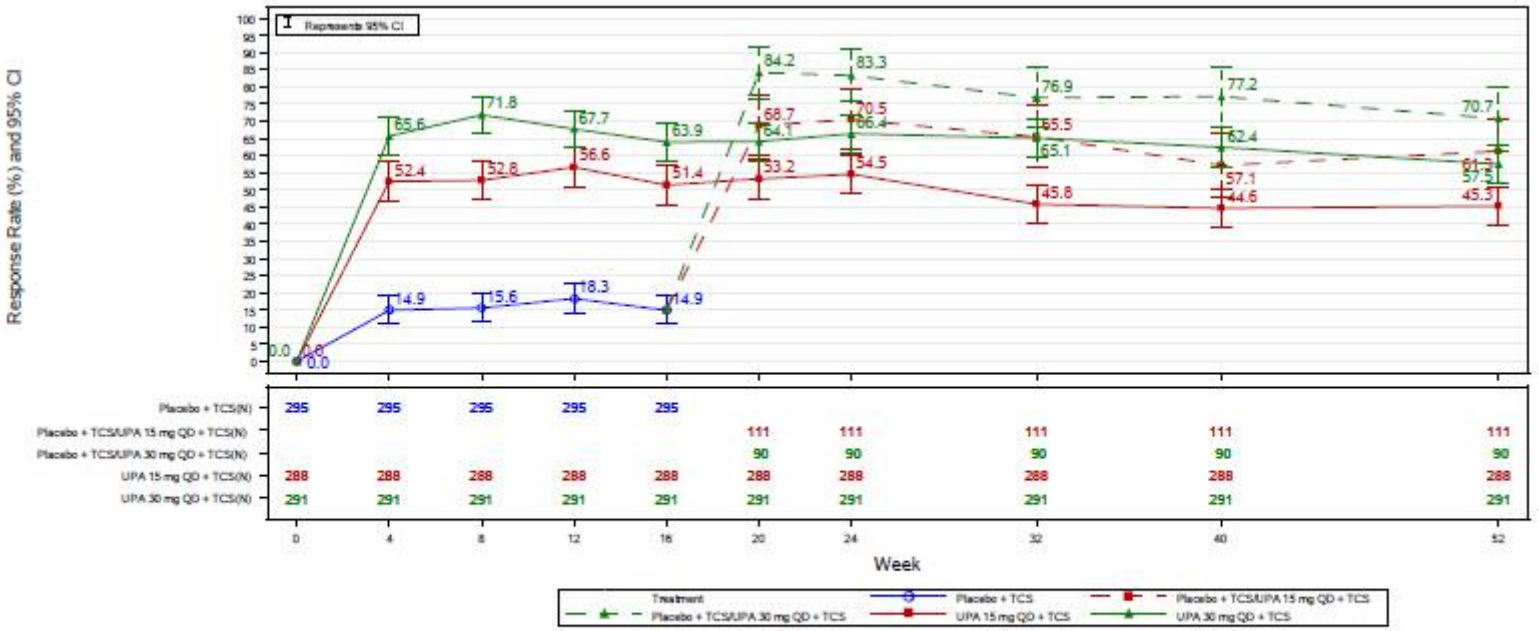
図 2.7.3.6-39.　最悪のかゆみの NRS がベースラインで 1 を超えていた被験者のうち，投与 52 週時までの来院時別での最悪のかゆみの NRS が 0 又は 1 を達成した被験者の割合（MI，ITT 集団）：M16-045 試験



Note: ITT_M population is used for DB Period.
NRS = Numerical Rating Scale.
MI is multiple imputation.
Baseline refers to the last available rolling average before the date of first administration of study drug.
The weekly rolling average will be calculated up to Week 16.
Subjects after receiving rescue treatment were considered as non-responders.
95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure.

相互参照：M16-045 試験 CSR W52 Figure 14.2　21.2.2

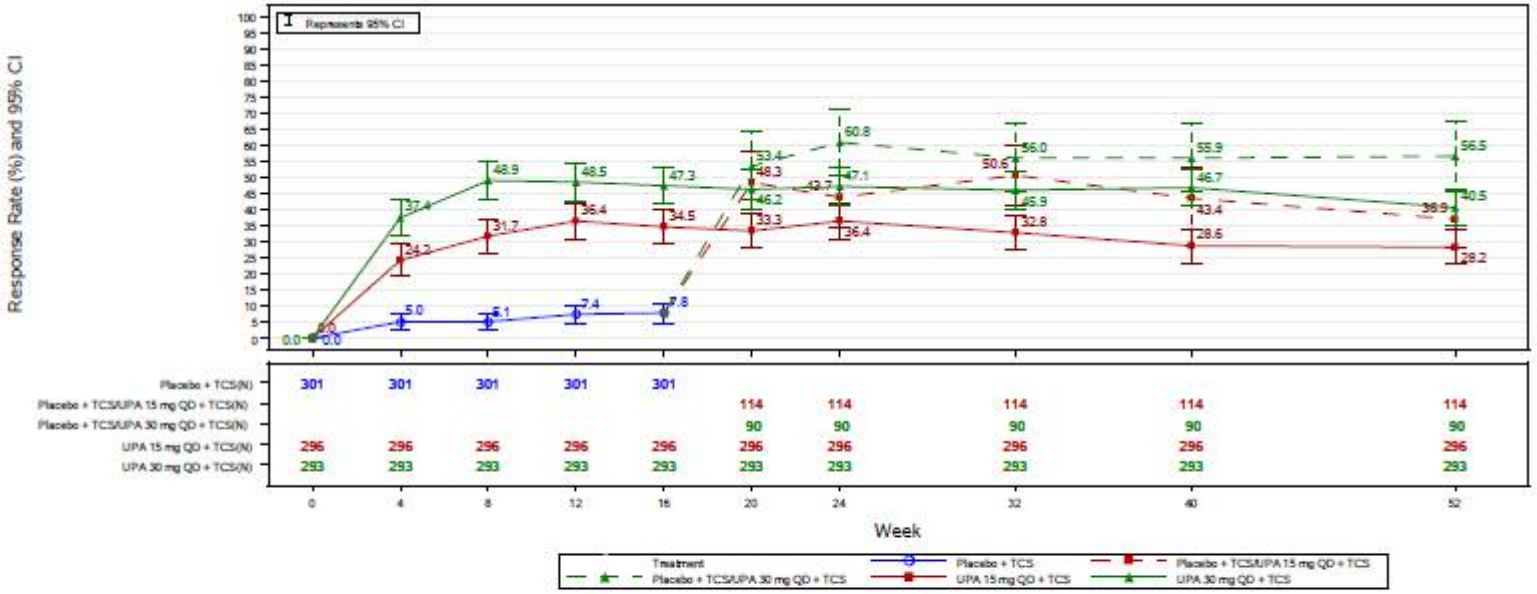
図 2.7.3.6-40. 最悪のかゆみの NRS がベースラインで 4 以上であった被験者のうち，投与 52 週時までの来院時別での最悪のかゆみの NRS がベースラインから 4 以上改善した被験者の割合（NRI-C，ITT 集団）：M16-047 試験



Note: NRS = Numerical rating scale.
Subjects after receiving rescue medications were considered as non-responders.
ITT_M population is used for DB Period.
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.

相互参照：M16-047 試験 CSR W52 Figure 14.2　20.1.1

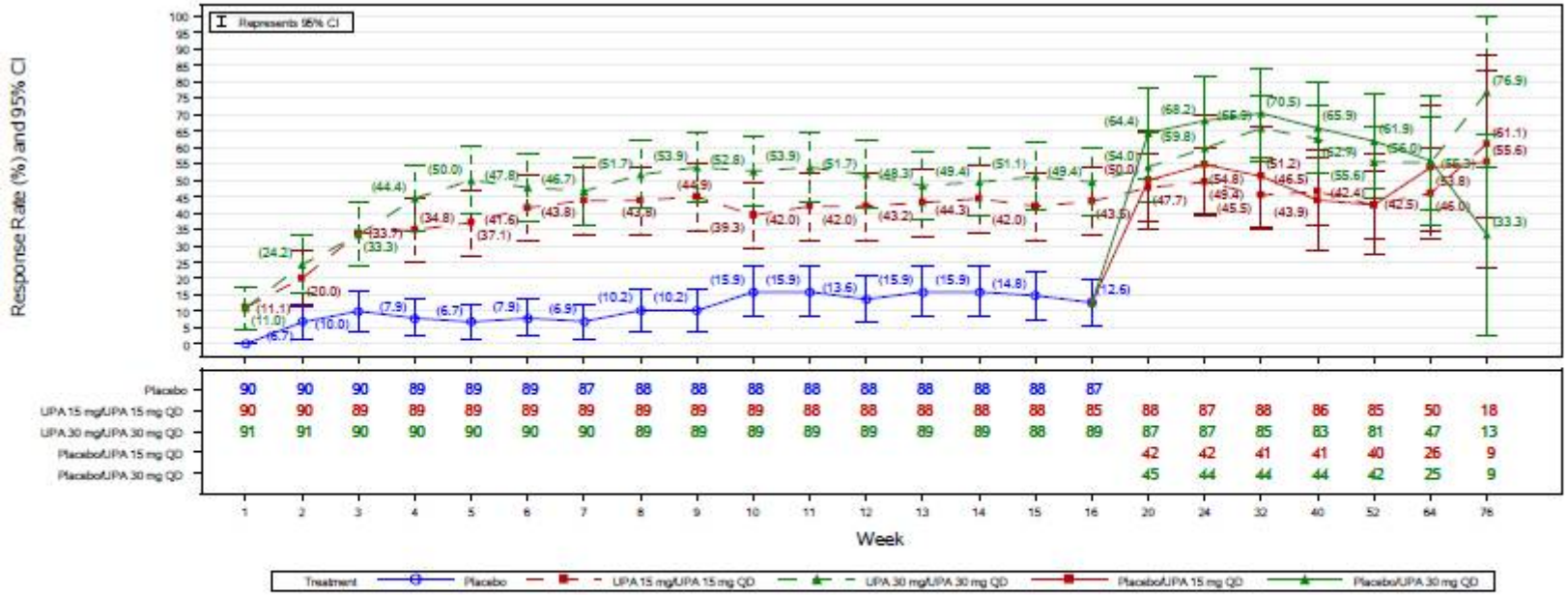
図 2.7.3.6-41.　最悪のかゆみの NRS がベースラインで 1 を超えていた被験者のうち，投与 52 週時までの来院時別での最悪のかゆみの NRS が 0 又は 1 を達成した被験者の割合（MI，ITT 集団）：M16-047 試験



Note: ITT_MI population is used for DB Period.
NRS = Numerical Rating Scale.
MI is multiple imputation.
Baseline refers to the last available rolling average before the date of first administration of study drug.
The weekly rolling average will be calculated up to Week 16.
Subjects after receiving rescue treatment were considered as non-responders.
95% CI for response rate is the synthetic result based on Student's t-distribution from PROC MIANALYZE procedure.

相互参照：M16-047 試験 CSR W52 Figure 14.2　20.2.2

図 2.7.3.6-42. 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，盲検継続投与期及び非盲検長期継続投与期の来院時別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（NRI，ITT 集団）：M17-377 試験



Note: NRS = Numerical Rating Scale.
OC is observed case. Measurements are used while subjects are on study drug.
Baseline refers to the last available rolling average before the date of first administration of study drug.
The weekly rolling average will be calculated up to Week 16.
95% CI for response rate is based on the normal approximation to the binomial distribution.

相互参照：M17-377 試験 CSR W52 Figure 14.2　3.1.2

2.7.4 臨床的安全性

目次

2.7.4 臨床的安全性 1
2.7.4.1 医薬品への曝露 21
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 21
2.7.4.1.1.1 安全性の評価に用いた臨床試験 21
2.7.4.1.1.2 安全性に関する評価方法 24
2.7.4.1.1.2.1 解析対象 24
2.7.4.1.1.2.1.1 併合解析の解析対象集団 24
2.7.4.1.1.2.1.2 個々の試験の解析対象集団 26
2.7.4.1.1.2.1.3 日本人部分集団 27
2.7.4.1.1.2.2 有害事象 27
2.7.4.1.1.2.2.1 安全性併合解析 27
2.7.4.1.1.2.2.2 個々の試験の有害事象 31
2.7.4.1.1.2.3 臨床検査 34
2.7.4.1.1.2.3.1 測定項目 34
2.7.4.1.1.2.3.2 重要な異常の基準 36
2.7.4.1.1.2.3.3 バイタルサイン 36
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 38
2.7.4.1.2.1 安全性併合解析 38
2.7.4.1.2.2 M16-045 試験 50
2.7.4.1.2.3 M16-047 試験 55
2.7.4.1.2.4 M17-377 試験 60
2.7.4.1.2.5 M16-048 試験 69
2.7.4.1.3 試験対象集団 71
2.7.4.1.3.1 被験者の内訳 71
2.7.4.1.3.2 人口統計学的特性 72
2.7.4.1.3.3 ベースライン疾患特性 73
2.7.4.1.3.4 病歴，治療歴及び併用薬 74
2.7.4.2 有害事象 75
2.7.4.2.1 有害事象の解析 75
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 139
2.7.4.2.1.1.1 発現割合が高い有害事象 139
2.7.4.2.1.1.1.1 安全性併合解析 139

2.7.4.2.1.1.1.1.1 ざ瘡 144
2.7.4.2.1.1.1.1.2 M16-045 試験 147
2.7.4.2.1.1.1.1.3 M16-047 試験 156
2.7.4.2.1.1.1.1.4 M17-377 試験 165
2.7.4.2.1.1.1.1.5 M16-048 試験 173
2.7.4.2.1.1.2 治験薬と関連ありの有害事象 180
2.7.4.2.1.1.2.1 安全性併合解析 180
2.7.4.2.1.1.2.2 M16-045 試験 182
2.7.4.2.1.1.2.3 M16-047 試験 183
2.7.4.2.1.1.2.4 M17-377 試験 184
2.7.4.2.1.1.2.5 M16-048 試験 185
2.7.4.2.1.1.3 重症度別の有害事象 186
2.7.4.2.1.1.3.1 安全性併合解析 186
2.7.4.2.1.1.3.2 M16-045 試験 187
2.7.4.2.1.1.3.3 M16-047 試験 187
2.7.4.2.1.1.3.4 M17-377 試験 187
2.7.4.2.1.1.3.5 M16-048 試験 187
2.7.4.2.1.2 死亡 188
2.7.4.2.1.2.1 安全性併合解析 188
2.7.4.2.1.2.2 M16-045 試験 189
2.7.4.2.1.2.3 M16-047 試験 193
2.7.4.2.1.2.4 M17-377 試験 193
2.7.4.2.1.2.5 M16-048 試験 193
2.7.4.2.1.2.6 M20-017 試験 195
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 196
2.7.4.2.1.3.1 安全性併合解析 196
2.7.4.2.1.3.2 M16-045 試験 263
2.7.4.2.1.3.3 M16-047 試験 293
2.7.4.2.1.3.4 M17-377 試験 325
2.7.4.2.1.3.5 M16-048 試験 337
2.7.4.2.1.3.6 M20-017 試験 342
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 342
2.7.4.2.1.4.1 安全性併合解析 343
2.7.4.2.1.4.1.1 治験薬の投与中止に至った有害事象 343
2.7.4.2.1.4.1.2 追加の重要な有害事象 346

2.7.4.2.1.4.1.2.1 自殺念慮及び自殺行為 346
2.7.4.2.1.4.1.2.2 汎血球減少症 354
2.7.4.2.1.4.1.2.3 網膜剥離 355
2.7.4.2.1.4.2 M16-045 試験 357
2.7.4.2.1.4.3 M16-047 試験 358
2.7.4.2.1.4.4 M17-377 試験 359
2.7.4.2.1.4.5 M16-048 試験 360
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 361
2.7.4.2.1.5.1 重篤な感染症 378
2.7.4.2.1.5.2 日和見感染 404
2.7.4.2.1.5.3 活動性結核 410
2.7.4.2.1.5.4 帯状疱疹 412
2.7.4.2.1.5.5 悪性腫瘍 430
2.7.4.2.1.5.6 薬剤に関連する肝障害 440
2.7.4.2.1.5.7 消化管穿孔 446
2.7.4.2.1.5.8 貧血 448
2.7.4.2.1.5.9 好中球減少症 454
2.7.4.2.1.5.10 リンパ球減少症 460
2.7.4.2.1.5.11 クレアチンホスホキナーゼ増加 466
2.7.4.2.1.5.12 腎機能障害 471
2.7.4.2.1.5.13 主要心血管事象及びその他の心血管事象 476
2.7.4.2.1.5.14 血栓症 481
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 484
2.7.4.3 臨床検査値の評価 484
2.7.4.3.1 安全性併合解析 484
2.7.4.3.2 治験期間を通しての臨床検査値 490
2.7.4.3.2.1 M16-045 試験 490
2.7.4.3.2.2 M16-047 試験 491
2.7.4.3.2.3 M17-377 試験 492
2.7.4.3.2.4 M16-048 試験 493
2.7.4.3.3 個々の被験者の変化 495
2.7.4.3.3.1 M16-045 試験 495
2.7.4.3.3.2 M16-047 試験 496
2.7.4.3.3.3 M17-377 試験 497
2.7.4.3.3.4 M16-048 試験 498

2.7.4.3.4 個々の臨床的に重要な異常 500
2.7.4.3.4.1 M16-045 試験 500
2.7.4.3.4.2 M16-047 試験 503
2.7.4.3.4.3 M17-377 試験 505
2.7.4.3.4.4 M16-048 試験 507
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 510
2.7.4.4.1 バイタルサイン及び身体的所見 510
2.7.4.4.1.1 安全性併合解析 510
2.7.4.4.1.2 M16-045 試験 514
2.7.4.4.1.3 M16-047 試験 515
2.7.4.4.1.4 M17-377 試験 516
2.7.4.4.1.5 M16-048 試験 518
2.7.4.4.2 成長曲線（身長） 518
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 539
2.7.4.5.1 日本人患者の結果 539
2.7.4.5.1.1 M16-045 試験 539
2.7.4.5.1.1.1 全般的な曝露状況 539
2.7.4.5.1.1.2 有害事象 539
2.7.4.5.1.1.2.1 有害事象の概要及び比較的よく見られる有害事象 539
2.7.4.5.1.1.2.2 死亡 545
2.7.4.5.1.1.2.3 その他の重篤な有害事象 545
2.7.4.5.1.1.2.4 その他の重要な有害事象 548
2.7.4.5.1.2 M16-047 試験 549
2.7.4.5.1.2.1 全般的な曝露状況 549
2.7.4.5.1.2.2 有害事象 550
2.7.4.5.1.2.2.1 有害事象の概要及び比較的よく見られる有害事象 550
2.7.4.5.1.2.2.2 死亡 556
2.7.4.5.1.2.2.3 その他の重篤な有害事象 556
2.7.4.5.1.2.2.4 その他の重要な有害事象 559
2.7.4.5.2 部分集団における結果の比較 560
2.7.4.5.2.1 内因性要因 561
2.7.4.5.2.1.1 人種 562
2.7.4.5.2.1.2 年齢 563
2.7.4.5.2.1.3 性別 564
2.7.4.5.2.1.4 BMI 565

2.7.4.5.2.1.5 体重 565
2.7.4.5.2.1.6 スクリーニング時の推定糸球体濾過率 566
2.7.4.5.2.2 外因性要因 567
2.7.4.5.2.2.1 副腎皮質ステロイド外用薬併用療法 567
2.7.4.5.3 薬物相互作用 569
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 569
2.7.4.5.5 過量投与 571
2.7.4.5.6 薬物乱用 571
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 571
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 571
2.7.4.6 市販後データ 572
2.7.4.7 付録 580

表一覧

表 2.7.4-1. 安全性評価に用いた臨床試験の一覧 22
表 2.7.4-2. 安全性併合解析対象集団の構成及び定義 25
表 2.7.4-3. 安全性の臨床評価データパッケージとした各臨床試験の解析対象集団と定義 26
表 2.7.4-4. 特に注目すべき有害事象の定義 30
表 2.7.4-5 各試験の有害事象の収集時期及び治験薬投与下で発現した有害事象の定義 31
表 2.7.4-6. 各試験の有害事象の重症度の定義 32
表 2.7.4-7. 各試験の有害事象の因果関係の定義 33
表 2.7.4-8. 各試験の重篤な有害事象の定義 33
表 2.7.4-9. 各試験の有害事象コーディング辞書（MedDRA Version）及び有害事象和訳辞書 34
表 2.7.4-10. 各試験の臨床検査測定項目 35
表 2.7.4-11. 各試験の重要な異常の基準 36
表 2.7.4-12. 各試験のバイタルサインの測定項目 37
表 2.7.4-13. プラセボ対照併合解析集団の曝露期間（全体集団） 39
表 2.7.4-14. プラセボ対照併合解析集団の曝露期間（日本人集団） 39
表 2.7.4-15. プラセボ対照併合解析集団の曝露期間別の被験者割合（全体集団及び日本人集団） 40
表 2.7.4-16. プラセボ対照併合解析集団の青少年被験者の曝露期間（全体集団） 41

表 2.7.4-17. プラセボ対照併合解析集団の青少年被験者の曝露期間（日本人集団）.....41
表 2.7.4-18. プラセボ対照併合解析集団の青少年被験者の曝露期間別の被験者割合（全体集団及び日本人集団）.....42
表 2.7.4-19. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の曝露期間（全体集団）.....43
表 2.7.4-20. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の曝露期間（日本人集団）.....43
表 2.7.4-21. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の曝露期間別の被験者割合（全体集団及び日本人集団）.....44
表 2.7.4-22. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の曝露期間（全体集団）.....45
表 2.7.4-23. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の曝露期間（日本人集団）.....45
表 2.7.4-24. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の曝露期間別の被験者割合（全体集団及び日本人集団）.....46
表 2.7.4-25. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の曝露期間（全体集団，更新時）.....47
表 2.7.4-26. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の曝露期間（日本人集団，更新時）.....47
表 2.7.4-27. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の曝露期間別の被験者割合（全体集団及び日本人集団，更新時）.....48
表 2.7.4-28. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の曝露期間（全体集団，更新時）.....49
表 2.7.4-29. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の曝露期間（日本人集団，更新時）.....49
表 2.7.4-30. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の曝露期間別の被験者割合（全体集団及び日本人集団，更新時）.....50
表 2.7.4-31. 投与 16 週時までの曝露期間（Safety_DB_M 集団）：M16-045 試験.....51
表 2.7.4-32. 投与 16 週時までの青少年被験者集団の曝露期間（Safety_DB_M 集団）：M16-045 試験.....51
表 2.7.4-33. 投与 16 週時までの成人被験者集団の曝露期間（Safety_DB_M 集団）：M16-045 試験.....52
表 2.7.4-34. 投与 52 週時データカットオフまでの曝露期間（ALL_UPA_M 集団）：M16-045 試験.....53
表 2.7.4-35. 投与 52 週時データカットオフまでの青少年被験者集団の曝露期間（ALL_UPA_M 集団）：M16-045 試験.....54

表 2.7.4-36. 投与 52 週時データカットオフまでの成人被験者集団の曝露期間（ALL_UPA_M 集団）：M16-045 試験 55
表 2.7.4-37. 投与 16 週時までの曝露期間（Safety_DB_M 集団）：M16-047 試験 56
表 2.7.4-38. 投与 16 週時までの青少年被験者集団の曝露期間（Safety_DB_M 集団）：M16-047 試験 56
表 2.7.4-39. 投与 16 週時までの成人被験者集団の曝露期間（Safety_DB_M 集団）：M16-047 試験 57
表 2.7.4-40. 投与 52 週時データカットオフまでの曝露期間（ALL_UPA_M 集団）：M16-047 試験 58
表 2.7.4-41. 投与 52 週時データカットオフまでの青少年被験者集団の曝露期間（ALL_UPA_M 集団）：M16-047 試験 59
表 2.7.4-42. 投与 52 週時データカットオフまでの成人被験者集団の曝露期間（ALL_UPA_M 集団）：M16-047 試験 60
表 2.7.4-43. 投与 16 週時までの曝露期間及び曝露期間別の被験者割合（Safety_DB 集団）：M17-377 試験 61
表 2.7.4-44. 投与 16 週時までの青少年被験者集団の曝露期間及び曝露期間別の被験者割合（Safety_DB 集団）：M17-377 試験 62
表 2.7.4-45. 投与 16 週時までの成人被験者集団の曝露期間及び曝露期間別の被験者割合（Safety_DB 集団）：M17-377 試験 63
表 2.7.4-46. 投与 24 週時データカットオフまでの曝露期間及び曝露期間別の被験者割合（ALL UPA 集団）：M17-377 試験 64
表 2.7.4-47. 投与 24 週時データカットオフまでの青少年被験者集団の曝露期間及び曝露期間別の被験者割合（ALL UPA 集団）：M17-377 試験 65
表 2.7.4-48. 投与 24 週時データカットオフまでの成人被験者集団の曝露期間及び曝露期間別の被験者割合（ALL UPA 集団）：M17-377 試験 66
表 2.7.4-49. 投与 52 週時データカットオフまでの曝露期間及び曝露期間別の被験者割合（ALL UPA 集団）：M17-377 試験 67
表 2.7.4-50. 投与 52 週時データカットオフまでの青少年被験者集団の曝露期間及び曝露期間別の被験者割合（ALL UPA 集団）：M17-377 試験 68
表 2.7.4-51. 投与 52 週時データカットオフまでの成人被験者集団の曝露期間及び曝露期間別の被験者割合（ALL UPA 集団）：M17-377 試験 69
表 2.7.4-52. 第 1 ピリオド（投与 16 週時まで）の曝露期間（Safety 1 集団）：M16-048 試験 70
表 2.7.4-53. 第 2 ピリオド（投与 16 週時終了後から投与 88 週［最終評価］時まで）の曝露期間（Safety 2 集団）：M16-048 試験 70
表 2.7.4-54. プラセボ対照併合解析集団の有害事象の概要（全体集団） 77
表 2.7.4-55. プラセボ対照併合解析集団の有害事象の概要（日本人集団） 78

表 2.7.4-56. プラセボ対照併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の有害事象の概要（全体集団） 80
表 2.7.4-57. プラセボ対照併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の有害事象の概要（日本人集団） 82
表 2.7.4-58. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の有害事象の概要（全体集団及び日本人集団） 87
表 2.7.4-59. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの有害事象の概要（全体集団及び日本人集団） 88
表 2.7.4-60. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の 100 人年あたりの有害事象の概要（全体集団及び日本人集団） 91
表 2.7.4-61. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の有害事象の概要（全体集団及び日本人集団，更新時） 96
表 2.7.4-62. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの有害事象の概要（全体集団及び日本人集団，更新時） 97
表 2.7.4-63. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の 100 人年あたりの有害事象の概要（全体集団及び日本人集団，更新時） 99
表 2.7.4-64. 投与 16 週時までの有害事象の概要（Safety_DB_M 集団）：M16-045 試験 102
表 2.7.4-65. 投与 16 週時までの青少年被験者集団の有害事象の概要（Safety_DB_M 集団）：M16-045 試験 103
表 2.7.4-66. 投与 16 週時までの成人被験者の有害事象の概要（Safety_DB_M 集団）：M16-045 試験 104
表 2.7.4-67. 投与 52 週時までの有害事象の概要（ALL_UPA_M 集団）：M16-045 試験 105
表 2.7.4-68. 投与 52 週時までの青少年被験者集団の有害事象の概要（ALL_UPA_M 集団）：M16-045 試験 106
表 2.7.4-69. 投与 52 週時までの成人被験者の有害事象の概要（ALL_UPA_M 集団）：M16-045 試験 107
表 2.7.4-70. 投与 52 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの有害事象の概要（ALL_UPA_M 集団）：M16-045 試験 108
表 2.7.4-71. 投与 52 週時データカットオフまでの青少年被験者集団の 100 人年あたりの有害事象の概要（ALL_UPA_M 集団）：M16-045 試験 109
表 2.7.4-72. 投与 52 週時データカットオフまでの成人被験者集団の 100 人年あたりの有害事象の概要（ALL_UPA_M 集団）：M16-045 試験 110
表 2.7.4-73. 投与 16 週時までの有害事象の概要（Safety_DB_M 集団）：M16-047 試験 112

表 2.7.4-74. 投与 16 週時までの青少年被験者集団の有害事象の概要（Safety_DB_M 集団）：M16-047 試験 113
表 2.7.4-75. 投与 16 週時までの成人被験者集団の有害事象の概要（Safety_DB_M 集団）：M16-047 試験 114
表 2.7.4-76. 投与 52 週時までの有害事象の概要（ALL_UPA_M 集団）：M16-047 試験 115
表 2.7.4-77. 投与 52 週時までの青少年被験者集団の有害事象の概要（ALL_UPA_M 集団）：M16-047 試験 116
表 2.7.4-78. 投与 52 週時までの成人被験者の有害事象の概要（ALL_UPA_M 集団）：M16-047 試験 117
表 2.7.4-79. 投与 52 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの有害事象の概要（ALL_UPA_M 集団）：M16-047 試験 118
表 2.7.4-80. 投与 52 週時データカットオフまでの青少年被験者集団の 100 人年あたりの有害事象の概要（ALL_UPA_M 集団）：M16-047 試験 119
表 2.7.4-81. 投与 52 週時データカットオフまでの成人被験者集団の 100 人年あたりの有害事象の概要（ALL_UPA_M 集団）：M16-047 試験 120
表 2.7.4-82. 投与 16 週時までの全体集団及び青少年被験者集団の有害事象の概要（Safety DB 集団）：M17-377 試験 122
表 2.7.4-83. 投与 16 週時までの成人被験者集団の有害事象の概要（Safety DB 集団）：M17-377 試験 123
表 2.7.4-84. 投与 24 週時データカットオフまでの全体集団及び青少年被験者集団の有害事象の概要（ALL UPA 集団）：M17-377 試験 124
表 2.7.4-85. 投与 24 週時データカットオフまでの成人被験者集団の有害事象の概要（ALL UPA 集団）：M17-377 試験 125
表 2.7.4-86. 投与 24 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの有害事象の概要（ALL UPA 集団）：M17-377 試験 126
表 2.7.4-87. 投与 24 週時データカットオフまでの青少年被験者集団の 100 人年あたりの有害事象の概要（ALL UPA 集団）：M17-377 試験 127
表 2.7.4-88. 投与 24 週時データカットオフまでの成人被験者集団の 100 人年あたりの有害事象の概要（ALL UPA 集団）：M17-377 試験 128
表 2.7.4-89. 投与 52 週時データカットオフまでの全体集団及び青少年被験者集団の有害事象の概要（ALL UPA 集団）：M17-377 試験 130
表 2.7.4-90. 投与 52 週時データカットオフまでの成人被験者集団の有害事象の概要（ALL UPA 集団）：M17-377 試験 131
表 2.7.4-91. 投与 52 週時データカットオフまでの全体集団及び青少年被験者集団の 100 人年あたりの有害事象の概要（ALL UPA 集団）：M17-377 試験 133
表 2.7.4-92. 投与 52 週時データカットオフまでの成人被験者集団の 100 人年あたりの有害事象の概要（ALL UPA 集団）：M17-377 試験 134

表 2.7.4-93. 第 1 ピリオド（投与 16 週時まで）の有害事象の概要（Safety 1 集団）：M16-048 試験 135
表 2.7.4-94. 第 2 ピリオド（投与 16 週時終了後から投与 88 週［最終評価］時まで）の有害事象の概要（Safety 2 集団）：M16-048 試験 136
表 2.7.4-95. 全期間（投与 88 週［最終評価］時まで）の有害事象の概要（Safety 1 及び Safety 2 集団）：M16-048 試験 137
表 2.7.4-96. 全期間（投与 88 週［最終評価］時まで）の 100 人年あたりの有害事象の概要（Safety 1 集団及び Safety 2 集団）：M16-048 試験 138
表 2.7.4-97. 投与 16 週時までの発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）の基本語別の集計結果（Safety_DB_M 集団）：M16-045 試験 149
表 2.7.4-98. 投与 16 週時までの発現割合が高かった青少年被験者集団の有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）の基本語別の集計結果（Safety_DB_M 集団）：M16-045 試験 150
表 2.7.4-99. 投与 16 週時までの発現割合が高かった成人被験者集団の有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）の基本語別の集計結果（Safety_DB_M 集団）：M16-045 試験 151
表 2.7.4-100. 投与 52 週時データカットオフまでの発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）の基本語別の集計結果（ALL_UPA_M 集団）：M16-045 試験 153
表 2.7.4-101. 投与 52 週時データカットオフまでの発現割合が高かった青少年被験者集団の有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）の基本語別の集計結果（ALL_UPA_M 集団）：M16-045 試験 154
表 2.7.4-102. 投与 52 週時データカットオフまでの発現割合が高かった成人被験者集団の有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）の基本語別の集計結果（ALL_UPA_M 集団）：M16-045 試験 156
表 2.7.4-103. 投与 16 週時までの発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）の基本語別の集計結果（Safety_DB_M 集団）：M16-047 試験 158
表 2.7.4-104. 投与 16 週時までの発現割合が高かった青少年被験者集団の有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）の基本語別の集計結果（Safety_DB_M 集団）：M16-047 試験 159
表 2.7.4-105. 投与 16 週時までの発現割合が高かった成人被験者集団の有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）の基本語別の集計結果（Safety_DB_M 集団）：M16-047 試験 160
表 2.7.4-106. 投与 52 週時データカットオフまでの発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）の基本語別の集計結果（ALL_UPA_M 集団）：M16-047 試験 162

表 2.7.4-107. 投与 52 週時データカットオフまでの発現割合が高かった青少年被験者集団の有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）の基本語別の集計結果（ALL_UPA_M 集団）：M16-047 試験 163
表 2.7.4-108. 投与 52 週時データカットオフまでの発現割合が高かった成人被験者集団の有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）の基本語別の集計結果（ALL_UPA_M 集団）：M16-047 試験..... 165
表 2.7.4-109. 投与 16 週時までの発現割合が高かった有害事象（全 UPA 投与群で 5 名以上に発現）の基本語別の集計結果（Safety DB 集団）：M17-377 試験 167
表 2.7.4-110. 投与 16 週時までの発現割合が高かった成人被験者集団の有害事象（全 UPA 投与群で 5 名以上に発現）の基本語別の集計結果（Safety DB 集団）：M17-377 試験..... 167
表 2.7.4-111. 投与 24 週時データカットオフまでの発現割合が高かった有害事象（全 UPA 投与群で発現割合 2%以上）の基本語別の集計結果（ALL UPA 集団）：M17-377 試験 169
表 2.7.4-112. 投与 24 週時データカットオフまでの発現割合が高かった成人被験者集団の有害事象（全 UPA 投与群で発現割合 2%以上）の基本語別の集計結果（ALL UPA 集団）：M17-377 試験 170
表 2.7.4-113. 投与 52 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかの UPA 投与群で 2 件 / 100 人年以上）の基本語別の集計結果（ALL UPA 集団）：M17-377 試験 172
表 2.7.4-114. 第 1 ピリオド（投与 16 週時まで）の発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）の基本語別の集計結果（Safety 1 集団）：M16-048 試験..... 174
表 2.7.4-115. 第 2 ピリオド（投与 16 週時終了後から投与 88 週［最終評価］時又はレスキュー治療切替え前まで）の発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）の基本語別の集計結果（Safety 2 集団）：M16-048 試験 176
表 2.7.4-116. 全期間（投与 88 週［最終評価］時まで）の発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）の基本語別の集計結果（Safety 1 集団及び Safety 2 集団）：M16-048 試験..... 178
表 2.7.4-117. 全期間（投与 88 週［最終評価］時まで）の 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現件数 5 件以上）の基本語別の集計結果（Safety 1 集団及び Safety 2 集団）：M16-048 試験 179
表 2.7.4-118. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の死亡に至った有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（全体集団及び日本人集団） 189

表 2.7.4-119. 投与 52 週時データカットオフまでの死亡に至った有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（ALL_UPA_M 集団）：M16-045 試験 190
表 2.7.4-120. 投与 52 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの死亡に至った有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（ALL_UPA_M 集団）：M16-045 試験 190
表 2.7.4-121. 投与 52 週時データカットオフまでの死亡に至った有害事象の一覧表（ALL_UPA_M 集団）：M16-045 試験 191
表 2.7.4-122. 全期間（投与 88 週［最終評価］時まで）の死亡に至った有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（Safety 1 集団及び Safety 2 集団）：M16-048 試験 194
表 2.7.4-123. 全期間（投与 88 週［最終評価］時まで）の 100 人年あたりの死亡に至った有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（Safety 1 集団及び Safety 2 集団）：M16-048 試験 195
表 2.7.4-124. プラセボ対照併合解析集団の重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（全体集団及び日本人集団） 197
表 2.7.4-125. プラセボ対照併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（全体集団及び日本人集団） 204
表 2.7.4-126. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（全体集団及び日本人集団） 212
表 2.7.4-127. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（全体集団及び日本人集団） 224
表 2.7.4-128. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（全体集団及び日本人集団，更新時） 235
表 2.7.4-129. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（全体集団及び日本人集団，更新時） 250
表 2.7.4-130. 投与 16 週時までの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（Safety_DB_M 集団）：M16-045 試験 264
表 2.7.4-131. 投与 16 週時までの青少年被験者集団の重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（Safety_DB_M 集団）：M16-045 試験 265
表 2.7.4-132. 投与 16 週時までの成人被験者集団の重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（Safety_DB_M 集団）：M16-045 試験 266

表 2.7.4-133. 投与 52 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（ALL UPA_M 集団）：M16-045 試験 268
表 2.7.4-134. 投与 52 週時データカットオフまでの青少年被験者集団の重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（ALL UPA_M 集団）：M16-045 試験 274
表 2.7.4-135. 投与 52 週時データカットオフまでの成人被験者集団の重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（ALL UPA_M 集団）：M16-045 試験 275
表 2.7.4-136. 投与 52 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（ALL UPA_M 集団）：M16-045 試験 281
表 2.7.4-137. 投与 52 週時データカットオフまでの青少年被験者集団の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（ALL UPA_M 集団）：M16-045 試験 287
表 2.7.4-138. 投与 52 週時データカットオフまでの成人被験者集団の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（ALL UPA_M 集団）：M16-045 試験 288
表 2.7.4-139. 投与 16 週時までの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（Safety_DB_M 集団）：M16-047 試験 293
表 2.7.4-140. 投与 16 週時までの成人被験者集団の重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（Safety_DB_M 集団）：M16-047 試験 295
表 2.7.4-141. 投与 52 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（ALL UPA_M 集団）：M16-047 試験 298
表 2.7.4-142. 投与 52 週時データカットオフまでの青少年被験者集団の重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（ALL UPA_M 集団）：M16-047 試験 304
表 2.7.4-143. 投与 52 週時データカットオフまでの成人被験者集団の重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（ALL UPA_M 集団）：M16-047 試験 305
表 2.7.4-144. 投与 52 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（ALL UPA_M 集団）：M16-047 試験 312
表 2.7.4-145. 投与 52 週時データカットオフまでの青少年被験者集団の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（ALL UPA_M 集団）：M16-047 試験 318

表 2.7.4-146. 投与 52 週時データカットオフまでの成人被験者集団の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（ALL UPA_M 集団）：M16-047 試験 319
表 2.7.4-147. 投与 16 週時までの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（Safety_DB 集団）：M17-377 試験 325
表 2.7.4-148. 投与 16 週時までの成人被験者集団の重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（Safety_DB 集団）：M17-377 試験 327
表 2.7.4-149. 投与 24 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（ALL UPA 集団）：M17-377 試験 328
表 2.7.4-150. 投与 24 週時データカットオフまでの成人被験者集団の重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（ALL UPA 集団）：M17-377 試験 329
表 2.7.4-151. 投与 24 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（ALL UPA 集団）：M17-377 試験 330
表 2.7.4-152. 投与 24 週時データカットオフまでの成人被験者集団の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（ALL UPA 集団）：M17-377 試験 331
表 2.7.4-153. 投与 52 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（ALL UPA 集団）：M17-377 試験 332
表 2.7.4-154. 投与 52 週時データカットオフまでの青少年被験者集団の重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（ALL UPA 集団）：M17-377 試験 333
表 2.7.4-155. 投与 52 週時データカットオフまでの成人被験者集団の重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（ALL UPA 集団）：M17-377 試験 334
表 2.7.4-156. 投与 52 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（ALL UPA 集団）：M17-377 試験 335
表 2.7.4-157. 投与 52 週時データカットオフまでの青少年被験者集団の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（ALL UPA 集団）：M17-377 試験 336
表 2.7.4-158. 投与 52 週時データカットオフまでの成人被験者集団の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（ALL UPA 集団）：M17-377 試験 337
表 2.7.4-159. 第 1 ピリオド（投与 16 週時まで）の重篤な有害事象の基本語別の集計結果（Safety 1 集団）：M16-048 試験 338
表 2.7.4-160. 全期間（投与 88 週［最終評価］時まで）の重篤な有害事象の基本語別の集計結果（Safety 1 集団及び Safety 2 集団）：M16-048 試験 339

表 2.7.4-161. 全期間（投与 88 週［最終評価］時まで）の 100 人年あたりの重篤な有害事象の基本語別の集計結果（Safety 1 集団及び Safety 2 集団）：M16-048 試験 341
表 2.7.4-162. 国際共同治験で報告された自殺念慮及び自殺行動 347
表 2.7.4-163. 国際共同治験で報告された非重篤な自殺念慮及び自殺行為の事象一覧 350
表 2.7.4-164. 国際共同治験併合解析のプラセボ対照期間で報告されたうつ病関連事象の発現割合 352
表 2.7.4-165. 国際共同治験で報告された網膜剥離の事象 356
表 2.7.4-166. プラセボ対照併合解析集団の特に注目すべき有害事象の発現割合（全体集団） 362
表 2.7.4-167. プラセボ対照併合解析集団の特に注目すべき有害事象の発現割合（日本人集団） 363
表 2.7.4-168. プラセボ対照併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の特に注目すべき有害事象の発現割合（全体集団） 364
表 2.7.4-169. プラセボ対照併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の特に注目すべき有害事象の発現割合（日本人集団） 368
表 2.7.4-170. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の特に注目すべき有害事象の発現割合（全体集団及び日本人集団） 372
表 2.7.4-171. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの特に注目すべき有害事象の発現率（全体集団及び日本人集団） 373
表 2.7.4-172. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の特に注目すべき有害事象の発現割合（全体集団及び日本人集団，更新時） 375
表 2.7.4-173. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの特に注目すべき有害事象の発現率（全体集団及び日本人集団，更新時） 376
表 2.7.4-174. プラセボ対照併合解析集団の重篤な感染症の発現割合（全体集団及び日本人集団） 380
表 2.7.4-175. プラセボ対照併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の重篤な感染症の発現割合（全体集団及び日本人集団） 381
表 2.7.4-176. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの重篤な感染症の発現率（全体集団及び日本人集団） 387
表 2.7.4-177. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の 100 人年あたりの重篤な感染症の発現率（全体集団及び日本人集団） 390
表 2.7.4-178. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの重篤な感染症の発現率（全体集団及び日本人集団，更新時） 397

表 2.7.4-179. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の 100 人年あたりの重篤な感染症の発現率（全体集団及び日本人集団，更新時）.....400
表 2.7.4-180. プラセボ対照併合解析集団の帯状疱疹の発現割合（全体集団及び日本人集団）.....415
表 2.7.4-181. プラセボ対照併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の帯状疱疹の発現割合（全体集団及び日本人集団）.....416
表 2.7.4-182. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率（全体集団及び日本人集団）.....421
表 2.7.4-183. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率（全体集団及び日本人集団）.....422
表 2.7.4-184. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率（全体集団及び日本人集団，更新時）.....427
表 2.7.4-185. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率（全体集団及び日本人集団，更新時）.....428
表 2.7.4-186. 悪性腫瘍の検索基準及び目的.....432
表 2.7.4-187. 投与 16 週時までの青少年被験者集団の身長のベースラインからの変化（Safety_DB 集団）：M17-377 試験.....519
表 2.7.4-188. 投与 24 週時データカットオフまでの青少年被験者集団の身長のベースラインからの変化（ALL UPA 集団）：M17-377 試験.....519
表 2.7.4-189. 投与 52 週時データカットオフまでの青少年被験者集団の身長のベースラインからの変化（ALL UPA 集団）：M17-377 試験.....529
表 2.7.4-190. 投与 16 週時までの有害事象の概要の全体集団及び日本人集団の比較（Safety_DB_M 集団，全体集団及び日本人集団）：M16-045 試験.....541
表 2.7.4-191. 投与 52 週時データカットオフまでの有害事象の概要の全体集団及び日本人集団の比較（ALL_UPA_M 集団，全体集団及び日本人集団）：M16-045 試験.....543
表 2.7.4-192. 投与 52 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの有害事象の概要の全体集団及び日本人集団の比較（ALL_UPA_M 集団，全体集団及び日本人集団）：M16-045 試験.....544
表 2.7.4-193. 投与 16 週時までの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（Safety_DB_M 集団，日本人集団）：M16-045 試験.....546
表 2.7.4-194. 投与 52 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（ALL_UPA_M 集団，日本人集団）：M16-045 試験.....547

表 2.7.4-195. 投与 52 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（ALL_UPA_M 集団，日本人集団）：M16-045 試験 548
表 2.7.4-196. 投与 16 週時までの有害事象の概要の全体集団及び日本人集団の比較（Safety_DB_M 集団，全体集団及び日本人集団）：M16-047 試験 552
表 2.7.4-197. 投与 52 週時データカットオフまでの有害事象の概要の全体集団及び日本人集団の比較（ALL_UPA_M 集団，全体集団及び日本人集団）：M16-047 試験 554
表 2.7.4-198. 投与 52 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの有害事象の概要の全体集団及び日本人集団の比較（ALL_UPA_M 集団，全体集団及び日本人集団）：M16-047 試験 555
表 2.7.4-199. 投与 16 週時までの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（Safety_DB_M 集団，日本人集団）：M16-047 試験 557
表 2.7.4-200. 投与 52 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（ALL_UPA_M 集団，日本人集団）：M16-047 試験 558
表 2.7.4-201. 投与 52 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（ALL_UPA_M 集団，日本人集団）：M16-047 試験 559

図一覧

図 2.7.4-1. 投与 24 週時データカットオフまでの青少年被験者集団の成長（身長）（Safety_A 集団）：M17-377 試験 521
図 2.7.4-2. 投与 52 週時データカットオフまでの青少年被験者集団の成長（身長）（Safety_A 集団）：M17-377 試験 531

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）
ABT-494	upadacitinib	ウパダシチニブ
ADerm-IS	Atopic Dermatitis Impact Scale	アトピー性皮膚炎の影響の評価尺度
AE	adverse event	有害事象
ALL_UPA	all upadacitinib treatment group	全ウパダシチニブ投与集団
ALL_UPA_M	all upadacitinib treatment group for main study	主試験の全ウパダシチニブ投与集団
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
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 theplasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
BCC	basal cell carcinoma	基底細胞癌
BE period	blind extension period	盲検継続投与期
bHCG	β human chorionic gonadotropin	β ヒト絨毛性ゴナドトロピン
BMI	body mass index	体容量指数
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CAC	Cardiovascular Adjudication Committee	心血管事象判定委員会
CI	confidential interval	信頼区間
Cmax	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CMQ	company MedDRA query	–
CPK	creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CSR	clinical study report	総括報告書
CTC	Common Toxicity Criteria	共通毒性規準
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CTCL	cutaneous t cell lymphoma	皮膚 T 細胞性リンパ腫
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
DB Period	double-blind treatment period	二重盲検期
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
eDISH	evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity	薬剤に関連する重篤な肝毒性
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過率
EORTC	The European Organisation for Research and Treatment of Cancer	欧州がん研究治療機構
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FSH	follicle-stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale	一般外来患者用不安抑うつテスト

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）
HBc	hepatitis B core	B 型肝炎ウイルスコア
HBs	hepatitis B surface	B 型肝炎ウイルス表面
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HDL-C	high-density lipoprotein cholesterol	高比重リポ蛋白コレステロール
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
hsCRP	high-sensitivity C Reactive Protein	高感度 C-反応性タンパク
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IL	interleukin	インターロイキン
INR	international normalized ratio	国際標準化比
ISS	integrated summary of safety	–
JAK	janus kinase	ヤヌスキナーゼ
LDL-C	low-density lipoprotein cholesterol	低比重リポ蛋白コレステロール
LS	least square	最小二乗
MACE	major adverse cardiac event	主要心血管事象
Max	maximum	最大値
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MF	mycosis fungoides	菌状息肉症
Min	minimum	最小値
MTX	methotrexate	メトトレキサート
NCI	National Cancer Institute	（米）国立がん研究所
NIS	Nationwide Inpatient Sample	全米入院情報抽出データベース
NMSC	non-melanoma skin cancer	非黒色腫皮膚癌
OATP	organicanion transporting polypeptide	有機アニオントランスポーター
OL period	open-label period	非盲検長期継続投与期
PBO	placebo	プラセボ
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PT	preferred term	基本語
PY	patient-year	人年
QD	once daily	1 日 1 回
Q1	first percentile	第一四分位数
Q3	third percentile	第三四分位数
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸

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）
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
Safety_A	safety for adolescents	青少年の安全性解析対象集団
Safety_BE	safety in blind extension period	盲検継続投与期の安全性解析対象集団
Safety_BE_M	safety in blind extension period for main study	主試験の盲検継続投与期の安全性解析対象集団
Safety_BE / OL	safety in blind extension and open-label periods	盲検継続投与期及び非盲検長期継続投与期の安全性解析対象集団
Safety_DB	safety in double-blind period	二重盲検投与期の安全性解析対象集団
Safety_DB_M	safety in double-blind period for main study	主試験の二重盲検投与期の安全性解析対象集団
SCC	squamous cell carcinoma	扁平上皮癌
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results	-
SMQ	standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
TB	tuberculosis	結核
TBNK	T cell / B cell / NK cell	T 細胞 / B 細胞 / NK 細胞
TCS	topical corticosteroids	副腎皮質ステロイド外用薬
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に発現した有害事象
ULN	upper limit of normal	基準値上限
UPA	upadacitinib	ウパダシチニブ
WHO	World Health Organization	世界保健機関

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性の評価に用いた臨床試験

本承認申請は，日本国内での「中等症から重症のアトピー性皮膚炎」の追加効能・効果取得を目的としているため，本概要では日本人を含むアトピー性皮膚炎患者を対象とした試験から得られたデータに基づき ABT-494（以下「ウパダシチニブ」）の安全性を評価した。

アトピー性皮膚炎患者を対象としたウパダシチニブの安全性の評価には，第 III 相の 3 試験，第 IIb 相の 1 試験及び第 I 相の 1 試験を用いた。安全性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.4-1 に示す（各臨床試験の要約を 2.7.3.2 項に示した）。

安全性の評価に用いた評価資料は，アトピー性皮膚炎患者を対象とした日本を含む国際共同第 III 相比較試験の M16-045 試験（5.3.5.1-1 項［16 週時報告書］及び 5.3.5.1-1-2 項［52 週時報告書］）及び M16-047 試験（5.3.5.1-3 項［16 週時報告書］及び 5.3.5.1-3-2 項［52 週時報告書］），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］及び 5.3.5.1-5-2 項［52 週時報告書］），並びに日本を含む国際共同第 IIb 相比較試験の M16-048 試験（5.3.5.1-6 項）の 4 試験とした。M16-045 試験，M16-047 試験及び M17-377 試験では，成人に加え青少年の安全性を評価した。日本を含む国際共同試験である M16-045 試験及び M16-047 試験では，日本人部分集団の安全性も評価した。本承認申請時点で，第 III 相試験である 3 試験はいずれも実施中であるが，第 IIb 相試験である M16-048 試験は完了している。

また，本概要では，健康被験者を対象とした海外第 I 相試験（日本人を含まない）である M20-017 試験（5.3.1.2-1 項）（参考資料）で報告された死亡及び重篤な有害事象についても説明する。本試験は完了している。

申請時（2020 年 10 月 28 日付）には，M16-045 試験及び M16-047 試験では投与 16 週時まで，M17-377 試験では投与 24 週時までのデータを基に中間解析を行い，総括報告書を作成して提出した。申請後の更新時（以下，更新時）には，これらの試験の投与 52 週時までのデータが得られた後，当該データを基に中間解析を行い，総括報告書を作成して情報を更新した。

表 2.7.4-1. 安全性評価に用いた臨床試験の一覧

評価／ 参考資料	試験番号 資料番号	国内／ 海外試験	対象患者	試験の相	比較／ 非盲検試験	試験の進行状況 報告書の種類
第 III 相比較試験						
評価資料	M16-045 5.3.5.1-1 （16 週時報告書） 5.3.5.1-1-2 （52 週時報告書） 5.3.5.1-2 （日本人集団[a]， 16 週時報告書） 5.3.5.1-2-2 （日本人集団[a]， 52 週時報告書）	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／ 二重盲検投与期：投与 16 週時まで 盲検継続投与期：～投与 260 週時まで	継続中 中間報告書 （16 週時報告書， データカットオフ日： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日[b]， 52 週時報告書， データカットオフ日： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）
評価資料	M16-047 5.3.5.1-3 （16 週時報告書） 5.3.5.1-3-2 （52 週時報告書） 5.3.5.1-4 （日本人集団[a]， 16 週時報告書） 5.3.5.1-4-2 （日本人集団[a]， 52 週時報告書）	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／ 二重盲検投与期：投与 16 週時まで 盲検継続投与期：～投与 260 週時まで	継続中 中間報告書 （16 週時報告書， データカットオフ日： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日[c]， 52 週時報告書， データカットオフ日： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

22

評価／ 参考資料	試験番号 資料番号	国内／ 海外試験	対象患者	試験の相	比較／ 非盲検試験	試験の進行状況 報告書の種類
評価資料	M17-377 5.3.5.1-5 （24 週時報告書） 5.3.5.1-5-2 （52 週時報告書）	国内試験	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／ 二重盲検投与期：投与 16 週時まで 盲検継続投与期：～投与 52 週時まで 非盲検長期継続投与期：～投与 160 週時まで	継続中 中間報告書 （24 週時報告書， データカットオフ日： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日， 52 週時報告書， データカットオフ日： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）
第 II 相比較試験						
評価資料	M16-048 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／ 第 1 ピリオド（二重盲検）：投与 16 週時まで 第 2 ピリオド（盲検）：～投与 88 週時まで	完了 完全な報告書
第 I 相試験						
参考資料	M20-017 5.3.1.2-1	海外試験	成人の健康被験者	第 I 相	非盲検試験	完了 完全な報告書

申請時の本概要では，M16-048 試験では投与 16 週時（第 1 ピリオド［プラセボ対照期間］）まで及び投与 88 週時（第 2 ピリオド）までの全期間のデータを，M16-045 試験及び M16-047 試験では投与 16 週時（プラセボ対照期間）までのデータを，M17-377 試験では投与 16 週時（プラセボ対照期間）まで及び投与 24 週時データカットオフまでのデータを示した。M20-017 試験では全期間の重篤な有害事象及び死亡データを示した。申請後更新時には，M16-045 試験，M16-047 試験及び M17-377 試験では投与 52 週時データカットオフまでのデータを追加した。なお，各試験のデータカットオフまでのデータには，各データカットオフまでに入手できたそれぞれの評価時点を超えるすべてのデータを含めた。
なお，本概要では，本承認申請用の臨床試験データパッケージには含めていない M18-891 試験のデータも用いて安全性併合解析を実施した。M18-891 試験は日本を除く 23 ヵ国で実施した海外第 III 相比較試験であり，試験デザイン及び解析手法は M16-045 試験と同様である。

a. 治験実施医療機関が所在する国に基づいて設定した。
b. 3 名の被験者の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日後に得られた投与 16 週時（治験薬投与開始後 140 日以内）までのデータを含めた。
c. 5 名の被験者の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日後に得られた投与 16 週時（治験薬投与開始後 140 日以内）までのデータを含めた。

2.7.4.1.1.2 安全性に関する評価方法

2.7.4.1.2.1 解析対象

2.7.4.1.2.1.1 併合解析の解析対象集団

アトピー性皮膚炎患者を対象としたウパダシチニブの安全性評価では，個々の試験に加え，日本申請用の安全性併合解析として 2 種類の併合解析対象集団を設定し，評価した。申請時の安全性併合解析の解析結果は integrated summary of safety（以下「ISS」）（5.3.5.3-1 項）に示した。更新時の安全性併合解析の解析結果は Updated ISS（5.3.5.3-1-2 項）に示した。

本申請用の安全性併合解析には，プラセボ対照比較試験であり，プラセボ対照期間以降に長期継続投与期間が設定された 4 つの第 III 相試験（M16-045 試験，M16-047 試験，M17-377 試験及び M18-891 試験），並びに 1 つの第 IIb 相試験（M16-048 試験）を用いた。

本安全性併合解析に加えた M18-891 試験は，海外試験であるため本承認申請用の臨床試験データパッケージ（2.5.1.6 項）には含めていない。M18-891 試験は日本を除く 23 ヵ国で実施した海外第 III 相比較試験であり，試験デザイン及び解析手法は M16-045 試験と同様である。Updated ISS で併合した試験は申請時と同一とした。

ISS に含めた各試験のデータカットオフ日は，以下のとおりとした（各試験の総括報告書のデータカットオフ日については，表 2.7.4-1 参照）。

- M16-045 試験（申請時：投与 16 週時，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，更新時：投与 52 週時，総括報告書のデータカットオフ日と同日）
- M16-047 試験（申請時：投与 16 週時，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，更新時：投与 52 週時，総括報告書のデータカットオフ日と同日）
- M17-377 試験（申請時：投与 24 週時，総括報告書のデータカットオフ日と同日，更新時：投与 52 週時，総括報告書のデータカットオフ日と同日）
- M16-048 試験（申請時：全期間［88 週］，全データを使用）
- M18-891 試験（申請時及び更新時：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）
  更新時の安全性併合解析では，長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団のみ更新したため，M16-048 試験データを用いなかった。

安全性併合解析対象集団の構成及び定義を表 2.7.4-2 に示す。

プラセボ対照併合解析集団では，ウパダシチニブ（以下「UPA」）15 mg 併合群及び UPA 30 mg 併合群をプラセボ（以下「PBO」）併合群と比較した 16 週時までの短期安全性を，長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団では，その後の継続投与期間を含めたウパダシチニブ投与の長期安全性を評価した。

表 2.7.4-2. 安全性併合解析対象集団の構成及び定義

解析対象集団	解析集団	評価期間	併合した試験	併合群	併合群の比較 [b]
プラセボ対照併合解析集団	日本人集団 [c] 全体集団	短期 （16 週間）	M16-045（第 III 相） M16-047（第 III 相） M17-377（第 III 相） M16-048（第 IIb 相） M18-891（第 III 相）	UPA 15 mg 併合群 UPA 30 mg 併合群 PBO 併合群	UPA 15 mg 併合群 PBO 併合群の比較 UPA 30 mg 併合群と PBO 併合群の比較
長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団 [a]	日本人集団 [c] 全体集団	長期 （全曝露）	M16-045（第 III 相） M16-047（第 III 相） M17-377（第 III 相） M18-891（第 III 相）	UPA 15 mg 併合群 UPA 30 mg 併合群	N / A

PBO = プラセボ，UPA = ウパダシチニブ

a. ウパダシチニブの投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。

b. 有害事象及び特に注目すべき有害事象の概観，並びに臨床検査値の異常で比較した併合群

c. 治験実施医療機関が所在する国に基づいて設定した（海外試験である M18-891 試験のデータは含まれていない）。

25

2.7.4.1.1.2.1.2 個々の試験の解析対象集団

個々の試験の安全性の評価に用いた解析対象集団とその定義を表 2.7.4-3 に示す。また，M16-045 試験，M16-047 試験及び M17-377 試験では，青少年被験者集団（18 歳未満）による部分集団解析も実施した。

表 2.7.4-3. 安全性の臨床評価データパッケージとした各臨床試験の解析対象集団と定義

試験番号	解析対象集団	定義
M16-045	安全性解析対象集団	Safety_DB は，二重盲検投与期の試験全体で治験薬投与を 1 回以上受けたすべてのランダム化被験者から構成される。Safety_BE は，盲検継続投与期の試験全体で治験薬投与を 1 回以上受けたすべてのランダム化被験者から構成される。 Safety_DB_M は，主試験の二重盲検投与期に治験薬投与を 1 回以上受けたすべてのランダム化被験者から構成される。Safety_BE_M は，主試験の盲検継続投与期に治験薬投与を 1 回以上受けたすべてのランダム化被験者から構成される。 いずれの安全性解析においても，ランダム化にかかわらず，受けた治験薬投与に従って被験者を解析する。
	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。 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	安全性解析対象集団	ランダム化され治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者。二重盲検投与期では，ランダム化され治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含む（Safety_DB）。盲検継続投与期及び非盲検長期継続投与期では，二重盲検投与期終了後に治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含む（Safety_BE / OL）。 青少年の安全性解析対象集団は，ランダム化され治験薬投与を 1 回以上受けたすべての青少年被験者（Safety_A）。 いずれの安全性解析においても，実際に投与された治験薬に基づき解析する。
	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。
M16-048	安全性解析対象集団	治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。第 1 ピリオドでは，第 1 ピリオドでランダム化され治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とする（Safety 1）。第 2 ピリオドでは，第 2 ピリオドの登録時にランダム化され，第 2 ピリオドで治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とする（Safety 2）。実際に投与された治験薬に基づき解析する。

A = 青少年，BE = 盲検継続投与期，DB = 二重盲検投与期，M = 主試験，OL = 非盲検長期継続投与期

2.7.4.1.1.2.1.3 日本人部分集団

M16-045 試験及び M16-047 試験は日本人を含む国際共同第 III 相比較試験であり，各試験に組み入れられた日本人被験者を対象に部分集団解析を実施した（M16-045 試験の日本人集団解析結果 5.3.5.1-2 項［16 週時］及び 5.3.5.1-2-2 項［52 週時］，並びに M16-047 試験の日本人集団解析結果 5.3.5.1-4 項［16 週時］及び 5.3.5.1-4-2 項［52 週時］）。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。

2.7.4.1.1.2.2 有害事象

本承認申請に用いた併合解析は，個々の試験で定義した安全性解析対象集団（表 2.7.4-3）に基づき，解析対象となる期間に治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を対象として実施した。いずれの評価でも実際に投与された治験薬に基づき解析している。

2.7.4.1.1.2.2.1 安全性併合解析

安全性併合解析については，全体集団及び日本人部分集団の解析結果を併せて示した。また，青少年被験者集団（18 歳未満）による部分集団解析も実施した。

治験薬投与下の有害事象は，治験薬（ウパダシチニブ又はプラセボ）投与開始日以降かつ投与終了後 30 日までに発現した又は重症度が悪化した有害事象と定義し，特に記載の無い限り，治験薬投与下の有害事象を示した。なお，二重盲検期間後にプラセボからウパダシチニブ 15 mg / 30 mg に切り替えた場合，ウパダシチニブの投与開始後に発現した有害事象は，ウパダシチニブ投与下の有害事象として取り扱った。同様に，プラセボ投与時に発現した有害事象は，ウパダシチニブ投与下の有害事象としてカウントしなかった。有害事象は（米）国立がん研究所（以下「NCI」）の有害事象共通用語規準（以下「CTCAE」）（各試験で用いた版番号については表 2.7.4-6 を参照）に基づいて分類した。本申請の安全性併合解析に用いた解析手法を以下に示す。なお，欠測値の補完は行わなかった。

プラセボ対照併合解析

アトピー性皮膚炎被験者を対象としたプラセボ対照併合解析には，全 5 試験（M16-045 試験，M16-047 試験，M17-377 試験，M16-048 試験及び M18-891 試験）の投与 16 週までのデータを用いた。

- UPA 15 mg 群：ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回（投与 1 日目～投与 16 週時）
- UPA 30 mg 群：ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回（投与 1 日目～投与 16 週時）
- PBO 群：プラセボ（投与 1 日目～投与 16 週時）

UPA 15 mg 併合群，UPA 30 mg 併合群及び PBO 併合群で構成されるプラセボ対照併合解析集団（いずれも 1 日 1 回，16 週間投与）を用いて，ウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg とプラセボを比較した。試験を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 解析による調整を行った。ウパダシチニブの 2 用量間での統計学的な比較は行わなかった。

有害事象コーディング辞書として ICH 国際医薬用語集（以下「MedDRA」）Version 22.1 を用い，器官別大分類（以下「SOC」）別及び基本語別の有害事象を投与群別に集計した。投与群別に，各来院時の臨床検査値及びバイタルサインのベースラインからの変化量，並びに臨床検査値及びバイタルサインの重要な異常に該当した被験者数及びその割合を算出した。

短期安全性の解析では，主に有害事象の発現割合を用いて有害事象を評価した。また，有害事象の集計では，100 人年あたりの有害事象の発現率（件 / 100 人年）及び 100 人年あたりの有害事象の発現率（名 / 100 人年）も算出した。100 人年あたりの有害事象の発現率（件 / 100 人年）の算出では，分母は総曝露期間，分子は有害事象発現件数とし，同一被験者が同一の有害事象を複数回発現した場合，それぞれの発現をカウントした。100 人年あたりの有害事象の発現率（名 / 100 人年）の算出では，分母は最初の有害事象が発現するまでの総曝露期間，分子は有害事象発現被験者数とした。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析

アトピー性皮膚炎被験者を対象とした長期併合解析には，UPA 15 mg 併合群（長期，第 III 相試験全 4 試験［M16-045 試験，M16-047 試験，M17-377 試験及び M18-891 試験］）及び UPA 30 mg 併合群（長期，第 III 相試験全 4 試験［M16-045 試験，M16-047 試験，M17-377 試験及び M18-891 試験］）の解析結果で構成される長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団を用いて，ウパダシチニブの長期安全性を検討した。

UPA 15 mg 併合群及び UPA 30 mg 併合群には，各第 III 相試験開始時に UPA 15 mg 又は 30 mg にランダム化された被験者，試験開始時にはプラセボにランダム化されたが，投与 16 週時に UPA 15 mg 又は UPA 30 mg に再ランダム化された被験者を含め，第 III 相 M16-045 試験，M16-047 試験，M17-377 試験及び M18-891 試験でウパダシチニブの投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。M16-045 試験，M16-047 試験，M17-377 試験及び M18-891 試験ではウパダシチニブによるレスキュー治療への切替えを許容しなかった。いずれも，ウパダシチニブ投与開始後の有害事象を解析対象とした。

＜UPA 15 mg 併合群＞

- UPA 15 mg / UPA 15 mg 群：
  ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回（投与 1 日目～投与 16 週時）
  → ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回（投与 16 週時以降）
- PBO / UPA 15 mg 群：
  プラセボ（投与 1 日目～投与 16 週時）
  → ウパダシチニブ 15 mg 1 日 1 回（投与 16 週時以降）

＜UPA 30 mg 併合群＞

- UPA 30 mg / UPA 30 mg 群：
  ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回（投与 1 日目～投与 16 週時）
  → ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回（投与 16 週時以降）
- PBO / UPA 30 mg 群：
  プラセボ（投与 1 日目～投与 16 週時）
  →ウパダシチニブ 30 mg 1 日 1 回（投与 16 週時以降）

有害事象の集計では，有害事象の発現割合に加え，100 人年あたりの有害事象の発現率（件 / 100 人年）及び 100 人年あたりの有害事象の発現率（名 / 100 人年）を算出した。長期安全性の解析では，投与群の変更等に伴うウパダシチニブの全曝露期間の相違を鑑み，主に 100 人年あたりの有害事象の発現率（件 / 100 人年）を用いて有害事象を評価した。100 人年あたりの有害事象の発現率（名 / 100 人年）は，一般的に一回のみ生じる事象や相互に関連する事象（すなわち，死亡，悪性腫瘍［疑いも含む］，悪性腫瘍，非黒色腫皮膚癌，リンパ腫及び判定された心血管事象）に対して用いた。特定の特に注目すべき有害事象（重篤な感染症，日和見感染，非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍，非黒色腫皮膚癌，帯状疱疹，判定された主要心血管事象，及び判定された血栓症）及び死亡に対して，初回発現までの期間の傾向を検討するため，3，6，12，18 及び 24 ヵ月の Kaplan-Meier 推定値を算出し，プロットした。

特に注目すべき有害事象の定義を表 2.7.4-4 に示す。

表 2.7.4-4. 特に注目すべき有害事象の定義

特に注目すべき有害事象	MedDRA 検索式	検索基準
重篤な感染症	CMQ	Infection「感染症」– Subset for SAEs
結核及び帯状疱疹を除く日和見感染	CMQ	Opportunistic Infection excluding tuberculosis and herpes zoster「結核及び帯状疱疹を除く日和見感染」
悪性腫瘍（疑いも含む）	SMQ（狭域）	Malignancies「悪性疾患」
悪性腫瘍	SMQ	Malignant Tumours「悪性腫瘍」
非黒色腫皮膚癌	SMQ（狭域）	Skin Malignant tumours「悪性皮膚腫瘍」(Narrow SMQ) removing Melanoma「黒色腫」 CMQ
非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍		Malignant Tumours「悪性腫瘍」SMQ and removing NMSC output
リンパ腫	SMQ	Malignant Lymphomas「悪性リンパ腫」
肝障害	SMQ（狭域）	Drug Related Hepatic Disorders - Comprehensive Search「薬剤に関連する肝障害 - 包括的検索」
判定された消化管穿孔	Output from Medical review of Events identified by the "Gastrointestinal Perforation「消化管穿孔」" SMQ（狭域）	
貧血	CMQ	Non-Hemolytic and Non-Aplastic Anemias「非溶血性及び非再生不良性貧血」
好中球減少症	CMQ	Hematological Toxicity – Neutropenia「血液学的毒性 – 好中球減少症」
リンパ球減少症	CMQ	Hematological Toxicity – Lymphopenia「血液学的毒性 – リンパ球減少症」
帯状疱疹	CMQ	Herpes Zoster「帯状疱疹」
クレアチンホスホキナーゼ増加	PT	Search only for the PT of Blood creatine phosphokinase increased「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」
腎機能障害	SMQ（狭域）	Acute Renal Failure「急性腎不全」
活動性結核	CMQ	Active tuberculosis「活動性結核」
判定された心血管事象	Output from CAC	
主要心血管事象 [a]		
その他の判定された心血管事象		
死亡（原因未特定 / 不明）		

特に注目すべき有害事象	MedDRA 検索式	検索基準
判定された血栓症	Output from CAC	
静脈血栓塞栓症 [b]		
その他の静脈血栓症		
動脈血栓塞栓症（非心臓性，非神経性）		

CAC =心血管事象判定委員会，CMQ = company MedDRA query，NMSC = 非黒色腫皮膚癌，PT = 基本語，SAE = 重篤な有害事象，SMQ = standardized MedDRA query

a. 主要心血管事象は，心血管事象による死亡，非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中と定義した。

b. 静脈血栓塞栓症には，深部静脈血栓症及び肺塞栓症（致死性及び非致死性）を含めた。

2.7.4.1.1.2.2.2 個々の試験の有害事象

個々の試験の有害事象の収集時期及び治験薬投与下で発現した有害事象の定義を表 2.7.4-5 に，重症度の定義を表 2.7.4-6 に，因果関係の定義を表 2.7.4-7 に，重篤な有害事象の定義を表 2.7.4-8 に，並びに有害事象コーディング辞書（MedDRA Version）及び有害事象和訳辞書を表 2.7.4-9 に示す。

表 2.7.4-5 各試験の有害事象の収集時期及び治験薬投与下で発現した有害事象の定義

試験番号	有害事象の収集時期	治験薬投与下で発現した有害事象の定義
M16-045	重篤な有害事象，及び本治験実施計画書の手順と関連した有害事象（非重篤）は，被験者の同意を文書で取得した時点から治験薬の投与開始まで調査する。治験薬の投与開始から最終投与日の 30 日後まで，調査結果か，被験者の自発報告であるかにかかわらずすべての有害事象と重篤な有害事象の調査を行う。治験薬最終投与日の 30 日後から治験薬投与後の期間を通じて，治験継続中に自発報告される重篤な有害事象をすべて収集する（非重篤な有害事象は収集しない）。	治験薬投与後に発現した有害事象は，治験薬投与開始以降治験薬最終投与の 30 日後までに発現した又は重症度が悪化した有害事象と定義する。
M16-047	M16-045 試験と同一	M16-045 試験と同一
M17-377	M16-045 試験と同一	M16-045 試験と同一
M16-048	M16-045 試験と同一	M16-045 試験と同一

表 2.7.4-6. 各試験の有害事象の重症度の定義

試験番号	重症度の定義
M16-045	治験責任（担当）医師は，NCI の CTCAE 第 5.0 版に従って各有害事象の重症度を評価する。 報告された事象の評価基準が提供されない場合は，以下のように評価する。 Grade 1（軽度）：無症候性の，若しくは軽度な症状。臨床所見又は診断所見のみ。介入の必要はない。 Grade 2（中等度）：最小限の，局所の，若しくは非侵襲的介入が必要である。年齢に応じた手段的日常生活動作の制限。 Grade 3（重度又は医学的に重大であるが，直ちに生命を脅かすものではない）：入院又は入院の延長が必要である。機能障害。セルフケア日常生活動作（入浴，着衣及び脱衣，摂食，排泄，服薬のことで，寝たきりでない）の制限 Grade 4（生命を脅かす）：緊急介入が必要である。 Grade 5（有害事象関連の死亡） なお，本概要で示す有害事象の概要表及び重症度別の有害事象の集計表では，Grade 3～5 の事象を重症の有害事象（Severe AE）として集計した。
M16-047	M16-045 試験と同一
M17-377	治験責任（担当）医師は，NCI の CTCAE 第 4.03 版に従って各有害事象の重症度を評価する。 報告された事象の評価基準が提供されない場合は，以下のように評価する。 Grade 1（軽度）：無症候性の，若しくは軽度な症状。臨床所見又は診断所見のみ。介入の必要はない。 Grade 2（中等度）：最小限の，局所の，若しくは非侵襲的介入が必要である。年齢に応じた手段的日常生活動作の制限。 Grade 3（重度又は医学的に重大であるが，直ちに生命を脅かすものではない）：入院又は入院の延長が必要である。機能障害。セルフケア日常生活動作（入浴，着衣及び脱衣，摂食，排泄，服薬のことで，寝たきりでない）の制限 Grade 4（生命を脅かす）：緊急介入が必要である。 Grade 5（有害事象関連の死亡） なお，本概要で示す有害事象の概要表及び重症度別の有害事象の集計表では，Grade 3～5 の事象を重症の有害事象（Severe AE）として集計した。
M16-048	M17-377 試験と同一

AE = 有害事象，CTCAE = 有害事象共通毒性規準，NCI = （米）国立がん研究所

表 2.7.4-7. 各試験の有害事象の因果関係の定義

試験番号	因果関係の定義
M16-045	治験責任（担当）医師は，以下の定義を用いて，有害事象と治験薬との因果関係を評価する。 関連あり（Reasonable possibility）：有害事象の発現時期，生物学的妥当性，臨床的判断，潜在的代替要因を含む要因を考慮した上で，因果関係を示唆する十分な証拠（情報）がある。 関連なし（No reasonable possibility）：有害事象の発現時期，生物学的妥当性，臨床的判断，潜在的代替要因を含む要因を考慮した上で，因果関係を示唆する証拠（情報）は不十分である。 因果関係評価では，治験薬に関連ありと評価された事象を，「関連あり」とみなす。治験薬に関連なしと評価された事象を，「関連なし」とみなす。因果関係が報告されなかった有害事象又は評価不能と判定された有害事象は，「関連あり」として取り扱う。 なお，治験責任医師が重篤な有害事象を「関連なし」と評価する場合は，「その他」の原因を示さなければならない。
M16-047	M16-045 試験と同一
M17-377	M16-045 試験と同一
M16-048	M16-045 試験と同一

表 2.7.4-8. 各試験の重篤な有害事象の定義

試験番号	重篤な有害事象の定義
M16-045	・被験者の死亡：被験者が死亡した事象 ・生命を脅かすもの：適切な処置をしなければ患者を死の危険にさらしていたと治験責任（担当）医師が判断した事象。その事象がもっと重症なものであった場合，死に至ったかもしれないという仮定的な意味ではない。 ・入院又は入院期間の延長：期間の長短にかかわらず，被験者を入院又は入院中についてはその期間延長に至らしめた事象。救急救命室や外来措置となった事象はこれに該当しない。 ・先天性異常：出産時又は出産後に認められた奇形，あるいは胎児死亡に至った事象。 ・永続的又は顕著な障害 / 機能不全：被験者の日常生活の活動に支障をきたす永続的又は顕著な障害 / 機能不全。医学的重要性が比較的低い事象，例えば頭痛，嘔気，嘔吐，下痢，インフルエンザ又は足首の捻挫などの突発的な外傷などは該当しない。 ・重篤な転帰を防ぐために内科的，又は外科的処置を必要とする医学的に重要な事象：直ちに生命を脅かさない，あるいは死に至らない，又は入院が必要とはならない場合でも，医学的判断から被験者を臨床上好ましくない状態に至らしめる事象，あるいは上記の転帰（死亡，生命を脅かすもの，入院又は入院期間の延長，先天性の異常，永続的又は顕著な障害 / 機能不全）に至らないように医学的又は外科的処置を必要とする事象。更に，自然流産，人工流産，死産はすべて医学的に重要な事象とする。これには救急救命室又は自宅にて集中治療を必要とするアレルギー性気管支痙攣，入院には至らない悪液質又は痙攣，あるいは薬物依存又は薬物乱用が該当する。
M16-047	M16-045 試験と同一
M17-377	M16-045 試験と同一
M16-048	M16-045 試験と同一

表 2.7.4-9. 各試験の有害事象コーディング辞書（MedDRA Version）及び有害事象和訳辞書

試験番号	有害事象コーディング辞書（MedDRA Version）	有害事象和訳辞書
M16-045	MedDRA Version 22.1[a]	MedDRA/J
M16-047	MedDRA Version 22.1[a]	MedDRA/J
M17-377	MedDRA Version 22.1[a]	MedDRA/J
M16-048	MedDRA Version 21.1	MedDRA/J

MedDRA = ICH 国際医薬用語集

a. 申請後更新時の解析でも，同一のバージョンを使用した。

2.7.4.1.1.2.3 臨床検査

臨床検査値は，測定時点で実際に投与されていた治験薬に基づき，ベースラインからの変化量，並びに重症度（Grade）の悪化及び臨床的に重要な異常（肝機能検査値異常含む）が認められた被験者数及び割合を要約した。安全性併合解析集団では，補足的な解析として薬剤に関連する重篤な肝毒性（以下「eDISH」）プロットなどを作成した。

2.7.4.1.1.2.3.1 測定項目

各試験の臨床検査測定項目を表 2.7.4-10 に示す。

表 2.7.4-10. 各試験の臨床検査測定項目

試験番号	血液学的検査	血液生化学検査	尿検査	その他の臨床検査
M16-045	ヘマトクリット，ヘモグロビン，赤血球数，白血球数，好中球，桿状核球，リンパ球，単球，好塩基球，好酸球，血小板数	BUN，クレアチニン，総ビリルビン，INR（反映検査のみ），アルブミン，ALT，AST，ALP，CPK，Na，K，Cl，重炭酸塩，Ca，無機リン，尿酸，コレステロール，LDL-C，HDL-C，総蛋白，血糖，中性脂肪	比重，ケトン体，pH，蛋白，潜血，糖，ウロビリノーゲン，ビリルビン，白血球，亜硝酸塩，顕微鏡検査（必要に応じて）	血清妊娠検査（bHCG），HBs 抗原，HBs 抗体，HBc 抗体，HBV DNA PCR（反映検査のみ），HCV 抗体，HCV RNA（反映検査のみ），クォンティフェロン®TB ゴールド検査，hsCRP，HIV 抗体，FSH，尿妊娠検査，薬物尿検査，総 IgE
M16-047	M16-045 試験と同一	M16-045 試験と同一	M16-045 試験と同一	M16-045 試験と同一
M17-377	M16-045 試験と同一	M16-045 試験と同一	M16-045 試験と同一	血清妊娠検査，HBs 抗原，HBs 抗体，HBc 抗体，HBV DNA PCR（反映検査のみ），HCV 抗体，HCV RNA（反映検査のみ），クォンティフェロン®TB ゴールド検査，hsCRP，HIV 検査，β-D-グルカン，FSH，尿妊娠検査，薬物尿検査，総 IgE，TBNK
M16-048	M16-045 試験と同一	M16-045 試験と同一	M16-045 試験と同一	血清妊娠検査（bHCG），HBs 抗原，HBs 抗体，HBc 抗体，HBV DNA PCR（反映検査のみ），HCV 抗体，HCV RNA（反映検査のみ），クォンティフェロン®TB ゴールド検査，hsCRP，HIV 抗体，FSH，尿妊娠検査

ALP = アルカリホスファターゼ，ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，bHCG = β ヒト絨毛性ゴナドトロピン，BUN =血中尿素窒素，CPK = クレアチンホスホキナーゼ，DNA =デオキシリボ核酸，FSH = 卵胞刺激ホルモン，HBs = B 型肝炎ウイルス表面，HBc = B 型肝炎ウイルスコア，HBV = B 型肝炎ウイルス，HCV = C 型肝炎ウイルス，HDL-C = 高比重リポ蛋白コレステロール，HIV = ヒト免疫不全ウイルス，hsCRP = 高感度 C-反応性蛋白，Ig = 免疫グロブリン，INR = 国際標準化比，LDL-C = 低比重リポ蛋白コレステロール，PCR = ポリメラーゼ連鎖反応，RNA =リボ核酸，TB = 結核，TBNK = T 細胞 / B 細胞 / NK 細胞

35

2.7.4.1.1.2.3.2 重要な異常の基準

各試験の重要な異常の基準を表 2.7.4-11 に示す。

表 2.7.4-11. 各試験の重要な異常の基準

試験番号	重要な異常の基準
M16-045	臨床検査データについて NCI CTC に基づき Grade 0～4 に分類し，Grade 3 以上に該当した場合を臨床的に重要な異常と判断した。
M16-047	M16-045 試験と同一
M17-377	M16-045 試験と同一
M16-048	臨床検査データについて NCI CTC に基づき Grade 0～4 に分類し，Grade 2 以上に該当した場合を臨床的に重要な異常と判断した。

CTC = 共通毒性規準，NCI = （米）国立がん研究所

2.7.4.1.1.2.3.3 バイタルサイン

バイタルサインは，測定時点で実際に投与されていた治験薬に基づき，ベースラインからの変化量並びに臨床的に重要な異常が認められた被験者数及び割合を要約した。

各試験のバイタルサインの測定項目を表 2.7.4-12 に示す。

表 2.7.4-12. 各試験のバイタルサインの測定項目

試験番号	バイタルサイン	タナーステージ
M16-045	拡張期及び収縮期血圧，脈拍数，呼吸数，体温	タナーステージは身体的発育を評価するために臨床診療や臨床試験で使用されるバリデートされた測定法である。タナースケールでは，乳房や性器の大きさ，精巣の容量，陰毛の発生状況など，第一次及び第二次性徴に基づいた発育の物理的測定値を定義する。 本治験では，スクリーニング来院時に 18 歳未満（12～17 歳）の被験者をタナーステージで評価してベースラインとし，本治験を通じてこれらの被験者の評価を継続する。被験者が両分類でタナーステージ 5 に達した場合，その後のその被験者のタナーステージ評価は不要となる。
M16-047	M16-045 試験と同一	M16-045 試験と同一
M17-377	M16-045 試験と同一	M16-045 試験と同一
M16-048	M16-045 試験と同一	-

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 安全性併合解析

プラセボ対照併合解析集団

全体集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の曝露状況を表 2.7.4-13（曝露期間）及び表 2.7.4-15（曝露期間別の被験者割合）に示す。

全体集団では，合計 1987 名（UPA 15 mg 併合群：990 名，UPA 30 mg 併合群：997 名）がウパダシチニブの投与を，992 名がプラセボの投与を受けた。曝露期間の平均値は，UPA 15 mg 併合群 110.2 日，UPA 30 mg 併合群 110.1 日及び PBO 併合群 103.9 日であった。12 週間以上治験薬の投与を受けた被験者は，UPA 15 mg 併合群で 959 名（96.9%），UPA 30 mg 併合群で 962 名（96.5%）及び PBO 併合群で 891 名（89.8%）であった。いずれの併合群でもほとんどの被験者が 12 週間以上の治験薬投与を受けた。UPA 投与群間で曝露状況は同様であった。PBO 併合群では，UPA 併合群より治験薬投与を中止する被験者が多かった。

日本人部分集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の日本人集団の曝露状況を表 2.7.4-14（曝露期間）及び表 2.7.4-15（曝露期間別の被験者割合）に示す。

日本人集団では，合計 252 名（UPA 15 mg 併合群：125 名，UPA 30 mg 併合群：127 名）がウパダシチニブの投与を，124 名がプラセボの投与を受けた。曝露期間の平均値は，UPA 15 mg 併合群 110.6 日，UPA 30 mg 併合群 109.2 日及び PBO 併合群 105.6 日であった。12 週間以上治験薬の投与を受けた被験者は，UPA 15 mg 併合群で 123 名（98.4%），UPA 30 mg 併合群で 123 名（96.9%）及び PBO 併合群で 115 名（92.7%）であった。日本人部分集団の曝露状況は，全体集団と同様であった。

表 2.7.4-13. プラセボ対照併合解析集団の曝露期間（全体集団）

	Overall							
Treatment	**N**	**Mean**	**SD**	**Median**	**Min**	**Q1**	**Q3**	**Max**
Placebo	992	103.9	26.67	112.0	1	110.0	113.0	190
UPA 15 mg QD	990	110.2	13.06	112.0	8	111.0	113.0	193
UPA 30 mg QD	997	110.1	13.23	112.0	1	111.0	113.0	163

Max = maximum, Min = minimum, Q1 = first percentile, Q3 = third percentile, QD = once daily, SD = standard deviation, UPA = upadacitinib.

相互参照：ISS Table 2.3 1.3.1

表 2.7.4-14. プラセボ対照併合解析集団の曝露期間（日本人集団）

	Japan							
Treatment	**N**	**Mean**	**SD**	**Median**	**Min**	**Q1**	**Q3**	**Max**
Placebo	124	105.6	22.98	112.0	5	111.0	112.0	117
UPA 15 mg QD	125	110.6	9.86	112.0	13	112.0	112.0	115
UPA 30 mg QD	127	109.2	14.23	112.0	15	111.0	113.0	116

Max = maximum, Min = minimum, Q1 = first percentile, Q3 = third percentile, QD = once daily, SD = standard deviation, UPA = upadacitinib.

相互参照：ISS Table 2.3 1.3.1 J

表 2.7.4-15. プラセボ対照併合解析集団の曝露期間別の被験者割合（全体集団及び日本人集団）

Days	Japan			Overall		
		Active			Active	
	Placebo (N=124) n (%)	UPA 15 mg QD (N=125) n (%)	UPA 30 mg QD (N=127) n (%)	Placebo (N=992) n (%)	UPA 15 mg QD (N=990) n (%)	UPA 30 mg QD (N=997) n (%)
>= 4 Weeks (28 Days)	118 (95.2)	124 (99.2)	125 (98.4)	938 (94.6)	983 (99.3)	990 (99.3)
>= 12 Weeks (84 Days)	115 (92.7)	123 (98.4)	123 (96.9)	891 (89.8)	959 (96.9)	962 (96.5)

QD = once daily, UPA = upadacitinib.
相互参照：ISS Table 2.3　1.3.2

青少年被験者の全体集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の青少年被験者の曝露状況を表 2.7.4-16（曝露期間）及び表 2.7.4-18（曝露期間別の被験者割合）に示す。

青少年被験者の全体集団では，合計 248 名（UPA 15 mg 併合群：124 名，UPA 30 mg 併合群：124 名）がウパダシチニブの投与を，124 名がプラセボの投与を受けた。曝露期間の平均値は，UPA 15 mg 併合群 111.0 日，UPA 30 mg 併合群 111.6 日及び PBO 併合群 105.8 日であった。12 週間以上治験薬の投与を受けた被験者は，UPA 15 mg 併合群で 122 名（98.4%），UPA 30 mg 併合群で 122 名（98.4%）及び PBO 併合群で 114 名（91.9%）であった。青少年被験者の曝露状況は，全体集団と同様であった。

青少年被験者の日本人部分集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の青少年被験者の日本人部分集団の曝露状況を表 2.7.4-17（曝露期間）及び表 2.7.4-18（曝露期間別の被験者割合）に示す。

青少年被験者の日本人部分集団では，合計 23 名（UPA 15 mg 併合群：11 名，UPA 30 mg 併合群：12 名）がウパダシチニブの投与を，10 名がプラセボの投与を受けた。曝露期間の平均値は，UPA 15 mg 併合群 112.0 日，UPA 30 mg 併合群 111.5 日及び PBO 併合群 112.1 日であった。いずれの併合群でも，すべての被験者が 12 週間以上にわたり治験薬の投与を受けた。

表 2.7.4-16. プラセボ対照併合解析集団の青少年被験者の曝露期間（全体集団）

	Overall							
Treatment	**N**	**Mean**	**SD**	**Median**	**Min**	**Q1**	**Q3**	**Max**
Placebo	124	105.8	24.14	112.0	3	111.0	113.0	155
UPA 15 mg QD	124	111.0	10.09	112.0	28	112.0	113.0	131
UPA 30 mg QD	124	111.6	11.77	112.0	1	111.0	114.0	140

Max = maximum, Min = minimum, Q1 = first percentile, Q3 = third percentile, QD = once daily, SD = standard deviation, UPA = upadacitinib.

相互参照：ISS Table 2.3 1.4.1

表 2.7.4-17. プラセボ対照併合解析集団の青少年被験者の曝露期間（日本人集団）

	Japan							
Treatment	**N**	**Mean**	**SD**	**Median**	**Min**	**Q1**	**Q3**	**Max**
Placebo	10	112.1	1.66	112.0	109	111.0	113.0	115
UPA 15 mg QD	11	112.0	0.77	112.0	110	112.0	112.0	113
UPA 30 mg QD	12	111.5	1.57	112.0	109	110.5	112.5	114

Max = maximum, Min = minimum, Q1 = first percentile, Q3 = third percentile, QD = once daily, SD = standard deviation, UPA = upadacitinib.

相互参照：ISS Table 2.3 1.4.1 J

表 2.7.4-18. プラセボ対照併合解析集団の青少年被験者の曝露期間別の被験者割合（全体集団及び日本人集団）

Days	Japan			Overall		
		Active			Active	
	Placebo (N=10) n (%)	UPA 15 mg QD (N=11) n (%)	UPA 30 mg QD (N=12) n (%)	Placebo (N=124) n (%)	UPA 15 mg QD (N=124) n (%)	UPA 30 mg QD (N=124) n (%)
>= 4 Weeks (28 Days)	10 (100)	11 (100)	12 (100)	118 (95.2)	124 (100)	123 (99.2)
>= 12 Weeks (84 Days)	10 (100)	11 (100)	12 (100)	114 (91.9)	122 (98.4)	122 (98.4)

QD = once daily, UPA = upadacitinib.
相互参照：ISS Table 2.3　1.4.2

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

全体集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の曝露状況を表 2.7.4-19（曝露期間）及び表 2.7.4-21（曝露期間別の被験者割合）に示す。

全体集団では，合計 2749 名（UPA 15 mg 併合群：1371 名，UPA 30 mg 併合群：1378 名）がウパダシチニブの投与を受けた。曝露期間の平均値は，UPA 15 mg 併合群 254.4 日及び UPA 30 mg 併合群 258.2 日であった。24 週間以上治験薬の投与を受けた被験者は，UPA 15 mg 併合群で 1076 名（78.5%）及び UPA 30 mg 併合群で 1084 名（78.7%），52 週間（約 1 年）以上治験薬の投与を受けた被験者は，UPA 15 mg 併合群で 253 名（18.5%）及び UPA 30 mg 併合群で 267 名（19.4%）であった。曝露状況は UPA 併合群間で同様であった。

日本人部分集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の日本人集団の曝露状況を表 2.7.4-20（曝露期間）及び表 2.7.4-21（曝露期間別の被験者割合）に示す。

日本人集団では，合計 358 名（UPA 15 mg 併合群：177 名，UPA 30 mg 併合群：181 名）がウパダシチニブの投与を受けた。曝露期間の平均値は，UPA 15 mg 併合群 280.3 日及び UPA 30 mg 併合群 277.1 日であった。24 週間以上治験薬の投与を受けた被験者は，UPA 15 mg 併合群で 152 名（85.9%）及び UPA 30 mg 併合群で 151 名（83.4%），52 週間（約 1 年）以上治験薬の投与を受けた被験者は，UPA 15 mg 併合群で 42 名（23.7%）及び UPA 30 mg 併合群で 44 名（24.3%）であった。日本人部分集団の曝露期間は，全体集団よりも長かった。UPA 併合群間で曝露状況は同様であり，全体集団と一貫していた。

表 2.7.4-19. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の曝露期間（全体集団）

	Overall							
Treatment	**N**	**Mean**	**SD**	**Median**	**Min**	**Q1**	**Q3**	**Max**
UPA 15 mg QD	1371	254.4	118.70	241.0	1	175.0	330.0	645
UPA 30 mg QD	1378	258.2	120.69	246.0	1	176.0	336.0	645

Max = maximum, Min = minimum, Q1 = first percentile, Q3 = third percentile, QD = once daily, SD = standard deviation, UPA = upadacitinib.

相互参照：ISS Table 2.3　2.3.1

表 2.7.4-20. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の曝露期間（日本人集団）

	Japan							
Treatment	**N**	**Mean**	**SD**	**Median**	**Min**	**Q1**	**Q3**	**Max**
UPA 15 mg QD	177	280.3	127.82	256.0	13	185.0	351.0	589
UPA 30 mg QD	181	277.1	137.75	256.0	15	181.0	355.0	597

Max = maximum, Min = minimum, Q1 = first percentile, Q3 = third percentile, QD = once daily, SD = standard deviation, UPA = upadacitinib.

相互参照：ISS Table 2.3　2.3.1　J

表 2.7.4-21. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の曝露期間別の被験者割合（全体集団及び日本人集団）

Days	Japan		Overall	
	UPA 15 mg QD (N=177) n (%)	UPA 30 mg QD (N=181) n (%)	UPA 15 mg QD (N=1371) n (%)	UPA 30 mg QD (N=1378) n (%)
>= 4 Weeks (28 Days)	176 (99.4)	179 (98.9)	1361 (99.3)	1370 (99.4)
>= 12 Weeks (84 Days)	168 (94.9)	168 (92.8)	1279 (93.3)	1286 (93.3)
>= 24 Weeks (168 Days)	152 (85.9)	151 (83.4)	1076 (78.5)	1084 (78.7)
>= 36 Weeks (252 Days)	93 (52.5)	93 (51.4)	640 (46.7)	666 (48.3)
>= 48 Weeks (336 Days)	54 (30.5)	54 (29.8)	329 (24.0)	346 (25.1)
>= 52 Weeks (364 Days)	42 (23.7)	44 (24.3)	253 (18.5)	267 (19.4)
>= 72 Weeks (504 Days)	16 (9.0)	15 (8.3)	41 (3.0)	42 (3.0)
>= 104 Weeks (728 Days)	0	0	0	0
>= 130 Weeks (910 Days)	0	0	0	0

QD = once daily, UPA = upadacitinib.

相互参照：ISS Table 2.3　2.3.2

青少年被験者の全体集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の曝露状況を表 2.7.4-22（曝露期間）及び表 2.7.4-24（曝露期間別の被験者割合）に示す。

青少年被験者の全体集団では，合計 361 名（UPA 15 mg 併合群：181 名，UPA 30 mg 併合群：180 名）がウパダシチニブの投与を受けた。曝露期間の平均値は，UPA 15 mg 併合群 267.4 日及び UPA 30 mg 併合群 272.1 日であった。24 週間以上治験薬の投与を受けた被験者は，UPA 15 mg 併合群で 150 名（82.9%）及び UPA 30 mg 併合群で 146 名（81.1%），52 週間（約 1 年）以上治験薬の投与を受けた被験者は，UPA 15 mg 併合群で 40 名（22.1%）及び UPA 30 mg 併合群で 47 名（26.1%）であった。全体集団と同様に，青少年被験者の全体集団でも UPA 併合群間で曝露状況は同様であった。

青少年被験者の日本人部分集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の日本人部分集団の曝露状況を表 2.7.4-23（曝露期間）及び表 2.7.4-24（曝露期間別の被験者割合）に示す。

青少年被験者の日本人部分集団では，合計 32 名（UPA 15 mg 併合群：16 名，UPA 30 mg 併合群：16 名）がウパダシチニブの投与を受けた。曝露期間の平均値は，UPA 15 mg 併合群 266.7 日及び UPA 30 mg 併合群 257.0 日であった。24 週間以上治験薬の投与を受けた被験者は，UPA 15 mg 併合群で 15 名（93.8%）及び UPA 30 mg 併合群で 13 名（81.3%），52 週間（約 1 年）以上治験薬の投与を受けた被験者は，UPA 15 mg 併合群で 4 名（25.0%）及び UPA 30 mg 併合群で

3 名（18.8%）であった。青少年被験者の全体集団と同様に，青少年被験者の日本人部分集団でも UPA 併合群間で曝露状況は同様であった。

表 2.7.4-22. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の曝露期間（全体集団）

	Overall							
Treatment	**N**	**Mean**	**SD**	**Median**	**Min**	**Q1**	**Q3**	**Max**
UPA 15 mg QD	181	267.4	116.13	254.0	28	183.0	352.0	611
UPA 30 mg QD	180	272.1	123.45	261.5	1	179.0	367.5	604

Max = maximum, Min = minimum, Q1 = first percentile, Q3 = third percentile, QD = once daily, SD = standard deviation, UPA = upadacitinib.

相互参照：ISS Table 2.3　2.4.1

表 2.7.4-23. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の曝露期間（日本人集団）

	Japan							
Treatment	**N**	**Mean**	**SD**	**Median**	**Min**	**Q1**	**Q3**	**Max**
UPA 15 mg QD	16	266.7	72.29	253.0	153	229.0	325.5	375
UPA 30 mg QD	16	257.0	120.37	247.0	60	183.0	315.5	562

Max = maximum, Min = minimum, Q1 = first percentile, Q3 = third percentile, QD = once daily, SD = standard deviation, UPA = upadacitinib.

相互参照：ISS Table 2.3　2.4.1_J

表 2.7.4-24. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の曝露期間別の被験者割合（全体集団及び日本人集団）

Days	Japan UPA 15 mg QD (N=16) n (%)	Japan UPA 30 mg QD (N=16) n (%)	Overall UPA 15 mg QD (N=181) n (%)	Overall UPA 30 mg QD (N=180) n (%)
>= 4 Weeks (28 Days)	16 (100)	16 (100)	181 (100)	178 (98.9)
>= 12 Weeks (84 Days)	16 (100)	15 (93.8)	173 (95.6)	170 (94.4)
>= 24 Weeks (168 Days)	15 (93.8)	13 (81.3)	150 (82.9)	146 (81.1)
>= 36 Weeks (252 Days)	8 (50.0)	8 (50.0)	91 (50.3)	98 (54.4)
>= 48 Weeks (336 Days)	4 (25.0)	3 (18.8)	54 (29.8)	56 (31.1)
>= 52 Weeks (364 Days)	4 (25.0)	3 (18.8)	40 (22.1)	47 (26.1)
>= 72 Weeks (504 Days)	0	1 (6.3)	3 (1.7)	4 (2.2)
>= 104 Weeks (728 Days)	0	0	0	0
>= 130 Weeks (910 Days)	0	0	0	0

QD = once daily, UPA = upadacitinib.

相互参照：ISS Table 2.3　2.4.2

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

全体集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の曝露状況を表 2.7.4-25（曝露期間）及び表 2.7.4-27（曝露期間別の被験者割合）に示す。

全体集団では，合計 2752 名（UPA 15 mg 併合群：1372 名，UPA 30 mg 併合群：1380 名）がウパダシチニブの投与を受けた。曝露期間の平均値は，UPA 15 mg 併合群 374.6 日及び UPA 30 mg 併合群 382.8 日であった。24 週間以上治験薬の投与を受けた被験者は，UPA 15 mg 併合群で 1201 名（87.5%）及び UPA 30 mg 併合群で 1214 名（88.0%），52 週間（約 1 年）以上治験薬の投与を受けた被験者は，UPA 15 mg 併合群で 776 名（56.6%）及び UPA 30 mg 併合群で 823 名（59.6%）であった。曝露状況は UPA 併合群間で同様であった。

日本人部分集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の日本人集団の曝露状況を表 2.7.4-26（曝露期間）及び表 2.7.4-27（曝露期間別の被験者割合）に示す。

日本人集団では，合計 358 名（UPA 15 mg 併合群：177 名，UPA 30 mg 併合群：181 名）がウパダシチニブの投与を受けた。曝露期間の平均値は，UPA 15 mg 併合群 465.3 日及び UPA 30 mg 併合群 460.7 日であった。24 週間以上治験薬の投与を受けた被験者は，UPA 15 mg 併合群で 174 名（98.3%）及び UPA 30 mg 併合群で 171 名（94.5%），52 週間（約 1 年）以上治験薬の投与を受けた被験者は，UPA 15 mg 併合群で 145 名（81.9%）及び UPA 30 mg 併合群で 148 名（81.8%）

46

であった。日本人部分集団の曝露期間は，全体集団よりも長かった。UPA 併合群間で曝露状況は同様であった。

表 2.7.4-25. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の曝露期間（全体集団，更新時）

	Overall							
Treatment	**N**	**Mean**	**SD**	**Median**	**Min**	**Q1**	**Q3**	**Max**
UPA 15 mg QD	1372	374.6	167.07	384.0	1	257.5	485.0	842
UPA 30 mg QD	1380	382.8	166.97	393.0	1	262.0	494.0	810

Max = maximum, Min = minimum, Q1 = first percentile, Q3 = third percentile, QD = once daily, SD = standard deviation, UPA = upadacitinib.

相互参照：Updated ISS Table 2.3　2.3.1

表 2.7.4-26. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の曝露期間（日本人集団，更新時）

	Japan							
Treatment	**N**	**Mean**	**SD**	**Median**	**Min**	**Q1**	**Q3**	**Max**
UPA 15 mg QD	177	465.3	141.97	450.0	13	374.0	549.0	789
UPA 30 mg QD	181	460.7	158.53	448.0	15	377.0	549.0	797

Max = maximum, Min = minimum, Q1 = first percentile, Q3 = third percentile, QD = once daily, SD = standard deviation, UPA = upadacitinib.

相互参照：Updated ISS Table 2.3　2.3.1　J

表 2.7.4-27. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の曝露期間別の被験者割合（全体集団及び日本人集団，更新時）

Days	Japan		Overall	
	UPA 15 mg QD (N=177) n (%)	UPA 30 mg QD (N=181) n (%)	UPA 15 mg QD (N=1372) n (%)	UPA 30 mg QD (N=1380) n (%)
>= 4 Weeks (28 Days)	176 (99.4)	179 (98.9)	1362 (99.3)	1373 (99.5)
>= 12 Weeks (84 Days)	174 (98.3)	176 (97.2)	1312 (95.6)	1324 (95.9)
>= 24 Weeks (168 Days)	174 (98.3)	171 (94.5)	1201 (87.5)	1214 (88.0)
>= 36 Weeks (252 Days)	170 (96.0)	171 (94.5)	1043 (76.0)	1068 (77.4)
>= 48 Weeks (336 Days)	155 (87.6)	152 (84.0)	838 (61.1)	871 (63.1)
>= 52 Weeks (364 Days)	145 (81.9)	148 (81.8)	776 (56.6)	823 (59.6)
>= 72 Weeks (504 Days)	61 (34.5)	67 (37.0)	295 (21.5)	333 (24.1)
>= 104 Weeks (728 Days)	11 (6.2)	12 (6.6)	23 (1.7)	21 (1.5)
>= 130 Weeks (910 Days)	0	0	0	0

QD = once daily, UPA = upadacitinib.

相互参照：Updated ISS Table 2.3　2.3.2

青少年被験者の全体集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の曝露状況を表 2.7.4-28（曝露期間）及び表 2.7.4-30（曝露期間別の被験者割合）に示す。

青少年被験者の全体集団では，合計 361 名（UPA 15 mg 併合群：181 名，UPA 30 mg 併合群：180 名）がウパダシチニブの投与を受けた。曝露期間の平均値は，UPA 15 mg 併合群 392.2 日及び UPA 30 mg 併合群 399.7 日であった。24 週間以上治験薬の投与を受けた被験者は，UPA 15 mg 併合群で 163 名（90.1%）及び UPA 30 mg 併合群で 162 名（90.0%），52 週間（約 1 年）以上治験薬の投与を受けた被験者は，UPA 15 mg 併合群で 109 名（60.2%）及び UPA 30 mg 併合群で 116 名（64.4%）であった。全体集団と同様に，青少年被験者の全体集団でも UPA 併合群間で曝露状況は同様であった。

青少年被験者の日本人部分集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の日本人部分集団の曝露状況を表 2.7.4-29（曝露期間）及び表 2.7.4-30（曝露期間別の被験者割合）に示す。

青少年被験者の日本人部分集団では，合計 32 名（UPA 15 mg 併合群：16 名，UPA 30 mg 併合群：16 名）がウパダシチニブの投与を受けた。曝露期間の平均値は，UPA 15 mg 併合群 453.4 日及び UPA 30 mg 併合群 417.9 日であった。24 週間以上治験薬の投与を受けた被験者は，UPA 15 mg 併合群で 16 名（100%）及び UPA 30 mg 併合群で 14 名（87.5%），52 週間（約 1 年）以上治験薬の投与を受けた被験者は，UPA 15 mg 併合群で 14 名（87.5%）及び UPA 30 mg 併合群

で 12 名（75.0%）であった。青少年被験者の全体集団と同様に，青少年被験者の日本人部分集団でも UPA 併合群間で曝露状況は同様であった。

表 2.7.4-28. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の曝露期間（全体集団，更新時）

	Overall							
Treatment	**N**	**Mean**	**SD**	**Median**	**Min**	**Q1**	**Q3**	**Max**
UPA 15 mg QD	181	392.2	164.76	400.0	28	281.0	502.0	811
UPA 30 mg QD	180	399.7	170.72	409.0	1	272.0	518.0	804

Max = maximum, Min = minimum, Q1 = first percentile, Q3 = third percentile, QD = once daily, SD = standard deviation, UPA = upadacitinib.

相互参照：Updated ISS Table 2.3　2.4.1

表 2.7.4-29. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の曝露期間（日本人集団，更新時）

	Japan							
Treatment	**N**	**Mean**	**SD**	**Median**	**Min**	**Q1**	**Q3**	**Max**
UPA 15 mg QD	16	453.4	94.07	452.5	224	403.5	524.5	575
UPA 30 mg QD	16	417.9	168.45	427.5	60	342.0	514.5	762

Max = maximum, Min = minimum, Q1 = first percentile, Q3 = third percentile, QD = once daily, SD = standard deviation, UPA = upadacitinib.

相互参照：Updated ISS Table 2.3　2.4.1_J

表 2.7.4-30. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の曝露期間別の被験者割合（全体集団及び日本人集団，更新時）

Days	Japan UPA 15 mg QD (N=16) n (%)	Japan UPA 30 mg QD (N=16) n (%)	Overall UPA 15 mg QD (N=181) n (%)	Overall UPA 30 mg QD (N=180) n (%)
>= 4 Weeks (28 Days)	16 (100)	16 (100)	181 (100)	179 (99.4)
>= 12 Weeks (84 Days)	16 (100)	15 (93.8)	175 (96.7)	174 (96.7)
>= 24 Weeks (168 Days)	16 (100)	14 (87.5)	163 (90.1)	162 (90.0)
>= 36 Weeks (252 Days)	15 (93.8)	14 (87.5)	141 (77.9)	141 (78.3)
>= 48 Weeks (336 Days)	15 (93.8)	12 (75.0)	120 (66.3)	120 (66.7)
>= 52 Weeks (364 Days)	14 (87.5)	12 (75.0)	109 (60.2)	116 (64.4)
>= 72 Weeks (504 Days)	4 (25.0)	5 (31.3)	45 (24.9)	54 (30.0)
>= 104 Weeks (728 Days)	0	1 (6.3)	1 (0.6)	3 (1.7)
>= 130 Weeks (910 Days)	0	0	0	0

QD = once daily, UPA = upadacitinib.

相互参照：Updated ISS Table 2.3　2.4.2

2.7.4.1.2.2 M16-045 試験

投与 16 週時までの全体集団，青少年被験者集団及び成人被験者集団の曝露状況を表 2.7.4-31（全体集団），表 2.7.4-32（青少年被験者集団）及び表 2.7.4-33（成人被験者集団）に示す。投与 52 週時データカットオフまでの全体集団，青少年被験者集団及び成人被験者集団の曝露状況を表 2.7.4-34（全体集団），表 2.7.4-35（青少年被験者集団）及び表 2.7.4-36（成人被験者集団）に示す。

投与 16 週時

投与 16 週時までの曝露期間の全体集団の平均値は，UPA 15 mg 群 110.6 日，UPA 30 mg 群 109.2 日及び PBO 群 102.4 日であった。

青少年被験者集団の平均値は，UPA 15 mg 群 111.7 日，UPA 30 mg 群 112.4 日及び PBO 群 103.7 日であり，全体集団と一貫していた。

表 2.7.4-31. 投与 16 週時までの曝露期間（Safety_DB_M 集団）：M16-045 試験

	Placebo (N=281)	Active UPA 15 mg QD (N=281)	Active UPA 30 mg QD (N=285)	Total (N=566)
Duration (days)				
n	281	281	285	566
Mean (SD)	102.4 (29.03)	110.6 (13.09)	109.2 (14.97)	109.9 (14.07)
Median	112.0	112.0	112.0	112.0
Min, Max	3, 145	8, 145	16, 143	8, 145

Max = maximum, Min = minimum, QD = once daily, SD = standard deviation, UPA = upadacitinib.

Note: For subjects who did not continue into BE Period, duration is defined as date of last dose of study drug in DB Period - date of first dose of study drug in DB Period + 1; For subjects who continued into BE Period, duration is defined as the minimum of (date of first dose of study drug in BE Period - date of first dose of study drug in DB Period) and (date of last dose of study drug in DB Period - date of first dose of study drug in DB Period + 1).

相互参照：M16-045 試験 CSR W16 Table 14.1 8.1.1

表 2.7.4-32. 投与 16 週時までの青少年被験者集団の曝露期間（Safety_DB_M 集団）：M16-045 試験

	Placebo (N=40)	Active UPA 15 mg QD (N=42)	Active UPA 30 mg QD (N=42)	Total (N=84)
Duration (days)				
n	40	42	42	84
Mean (SD)	103.7 (28.77)	111.7 (5.08)	112.4 (2.39)	112.1 (3.96)
Median	112.0	112.0	112.0	112.0
Min, Max	3, 120	84, 120	108, 121	84, 121

Max = maximum, Min = minimum, QD = once daily, SD = standard deviation, UPA = upadacitinib.

Note: For subjects who did not continue into BE Period, duration is defined as date of last dose of study drug in DB Period - date of first dose of study drug in DB Period + 1; For subjects who continued into BE Period, duration is defined as the minimum of (date of first dose of study drug in BE Period - date of first dose of study drug in DB Period) and (date of last dose of study drug in DB Period - date of first dose of study drug in DB Period + 1).

相互参照：M16-045 試験 CSR W16 Table 14.1 8.1.2

表 2.7.4-33. 投与 16 週時までの成人被験者集団の曝露期間（Safety_DB_M 集団）：M16-045 試験

	Placebo (N=241)	Active UPA 15 mg QD (N=239)	Active UPA 30 mg QD (N=243)	Total (N=482)
Duration (days)				
n	241	239	243	482
Mean (SD)	102.2 (29.13)	110.4 (14.03)	108.6 (16.12)	109.5 (15.13)
Median	112.0	112.0	112.0	112.0
Min, Max	5, 145	8, 145	16, 143	8, 145

Max = maximum, Min = minimum, QD = once daily, SD = standard deviation, UPA = upadacitinib.

Note: For subjects who did not continue into BE Period, duration is defined as date of last dose of study drug in DB Period - date of first dose of study drug in DB Period + 1; For subjects who continued into BE Period, duration is defined as the minimum of (date of first dose of study drug in BE Period - date of first dose of study drug in DB Period) and (date of last dose of study drug in DB Period - date of first dose of study drug in DB Period + 1).

相互参照：M16-045 試験 CSR W16 Table 14.1 8.1.3

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までの曝露期間の全体集団の平均値は，UPA 15 mg 群 447.1 日及び UPA 30 mg 群 448.5 日であった。

青少年被験者集団の平均値は，UPA 15 mg 群 446.5 日及び UPA 30 mg 群 471.4 日であり，全体集団と一貫していた。

表 2.7.4-34. 投与 52 週時データカットオフまでの曝露期間（ALL_UPA_M 集団）：M16-045 試験

	UPA 15 mg QD (N=401)	UPA 30 mg QD (N=408)	Total (N=809)
Duration (days)			
n	401	408	809
Mean (SD)	447.1 (160.17)	448.5 (160.92)	447.8 (160.45)
Median	453.0	456.0	456.0
Min, Max	8, 811	16, 804	8, 811
Duration (weeks)			
>= 4 weeks	398 (99.3)	406 (99.5)	804 (99.4)
>= 12 weeks	389 (97.0)	396 (97.1)	785 (97.0)
>= 24 weeks	372 (92.8)	379 (92.9)	751 (92.8)
>= 36 weeks	360 (89.8)	362 (88.7)	722 (89.2)
>= 48 weeks	320 (79.8)	333 (81.6)	653 (80.7)
>= 52 weeks	305 (76.1)	320 (78.4)	625 (77.3)
>= 72 weeks	141 (35.2)	152 (37.3)	293 (36.2)
>= 104 weeks	14 (3.5)	10 (2.5)	24 (3.0)
>= 130 weeks	0	0	0

Note: Duration of treatment = The date of last dose of upadacitinib - the date of first dose of upadacitinib + 1.

相互参照：M16-045 試験 CSR W52 Table 14.1 7.2.1

表 2.7.4-35. 投与 52 週時データカットオフまでの青少年被験者集団の曝露期間（ALL_UPA_M 集団）：M16-045 試験

	UPA 15 mg QD (N=60)	UPA 30 mg QD (N=60)	Total (N=120)
Duration (days)			
n	60	60	120
Mean (SD)	446.5 (151.70)	471.4 (153.95)	458.9 (152.70)
Median	457.5	462.5	462.0
Min, Max	66, 811	123, 804	66, 811
Duration (weeks)			
>= 4 weeks	60 (100)	60 (100)	120 (100)
>= 12 weeks	59 (98.3)	60 (100)	119 (99.2)
>= 24 weeks	57 (95.0)	59 (98.3)	116 (96.7)
>= 36 weeks	54 (90.0)	54 (90.0)	108 (90.0)
>= 48 weeks	47 (78.3)	51 (85.0)	98 (81.7)
>= 52 weeks	45 (75.0)	50 (83.3)	95 (79.2)
>= 72 weeks	20 (33.3)	26 (43.3)	46 (38.3)
>= 104 weeks	1 (1.7)	3 (5.0)	4 (3.3)
>= 130 weeks	0	0	0

Note: Duration of treatment = The date of last dose of upadacitinib - the date of first dose of upadacitinib + 1.

相互参照：M16-045 試験 CSR W52 Table 14.1 7.2.2

表 2.7.4-36. 投与 52 週時データカットオフまでの成人被験者集団の曝露期間（ALL_UPA_M 集団）：M16-045 試験

	UPA 15 mg QD (N=341)	UPA 30 mg QD (N=348)	Total (N=689)
Duration (days)			
n	341	348	689
Mean (SD)	447.2 (161.82)	444.6 (161.98)	445.9 (161.79)
Median	453.0	455.5	455.0
Min, Max	8, 805	16, 797	8, 805
Duration (weeks)			
>= 4 weeks	338 (99.1)	346 (99.4)	684 (99.3)
>= 12 weeks	330 (96.8)	336 (96.6)	666 (96.7)
>= 24 weeks	315 (92.4)	320 (92.0)	635 (92.2)
>= 36 weeks	306 (89.7)	308 (88.5)	614 (89.1)
>= 48 weeks	273 (80.1)	282 (81.0)	555 (80.6)
>= 52 weeks	260 (76.2)	270 (77.6)	530 (76.9)
>= 72 weeks	121 (35.5)	126 (36.2)	247 (35.8)
>= 104 weeks	13 (3.8)	7 (2.0)	20 (2.9)
>= 130 weeks	0	0	0

Note: Duration of treatment = The date of last dose of upadacitinib - the date of first dose of upadacitinib + 1.
相互参照：M16-045 試験 CSR W52 Table 14.1 7.2.3

2.7.4.1.2.3 M16-047 試験

投与 16 週時までの全体集団，青少年被験者集団及び成人被験者集団の曝露状況を表 2.7.4-37（全体集団），表 2.7.4-38（青少年被験者集団）及び表 2.7.4-39（成人被験者集団）に示す。投与 52 週時データカットオフまでの全体集団，青少年被験者集団及び成人被験者集団の曝露状況を表 2.7.4-40（全体集団），表 2.7.4-41（青少年被験者集団）及び表 2.7.4-42（成人被験者集団）に示す。

投与 16 週時

投与 16 週時までの曝露期間の全体集団の平均値は，UPA 15 mg 群 111.2 日，UPA 30 mg 群 111.8 日及び PBO 群 108.1 日であった。

青少年被験者集団の平均値は，UPA 15 mg 群 110.2 日，UPA 30 mg 群 113.4 日及び PBO 群 107.0 日であり，全体集団と一貫していた。

表 2.7.4-37. 投与 16 週時までの曝露期間（Safety_DB_M 集団）：M16-047 試験

	Placebo + TCS (N=303)	Active		
		UPA 15 mg QD + TCS (N=300)	UPA 30 mg QD + TCS (N=297)	Total (N=597)
Duration (days)				
n	303	300	297	597
Mean (SD)	108.1 (17.51)	111.2 (9.99)	111.8 (7.07)	111.5 (8.66)
Median	112.0	112.0	112.0	112.0
Min, Max	2, 135	28, 149	60, 130	28, 149

Max = maximum, Min = minimum, QD = once daily, SD = standard deviation, TCS = topical corticosteroids, UPA = upadacitinib.

Note: For subjects who did not continue into BE Period, duration is defined as date of last dose of study drug in DB Period - date of first dose of study drug in DB Period + 1; For subjects who continued into BE Period, duration is defined as the minimum of (date of first dose of study drug in BE Period - date of first dose of study drug in DB Period) and (date of last dose of study drug in DB Period - date of first dose of study drug in DB Period + 1).

相互参照：M16-047 試験 CSR W16 Table 14.1 8.1.1

表 2.7.4-38. 投与 16 週時までの青少年被験者集団の曝露期間（Safety_DB_M 集団）：M16-047 試験

	Placebo + TCS (N=39)	Active		
		UPA 15 mg QD + TCS (N=39)	UPA 30 mg QD + TCS (N=37)	Total (N=76)
Duration (days)				
n	39	39	37	76
Mean (SD)	107.0 (16.71)	110.2 (13.97)	113.4 (3.35)	111.7 (10.34)
Median	112.0	112.0	112.0	112.0
Min, Max	30, 115	28, 120	106, 125	28, 125

Max = maximum, Min = minimum, QD = once daily, SD = standard deviation, TCS = topical corticosteroids, UPA = upadacitinib.

Note: For subjects who did not continue into BE Period, duration is defined as date of last dose of study drug in DB Period - date of first dose of study drug in DB Period + 1; For subjects who continued into BE Period, duration is defined as the minimum of (date of first dose of study drug in BE Period - date of first dose of study drug in DB Period) and (date of last dose of study drug in DB Period - date of first dose of study drug in DB Period + 1).

相互参照：M16-047 試験 CSR W16 Table 14.1 8.1.2

表 2.7.4-39. 投与 16 週時までの成人被験者集団の曝露期間（Safety_DB_M 集団）：M16-047 試験

	Placebo + TCS (N=264)	Active		
		UPA 15 mg QD + TCS (N=261)	UPA 30 mg QD + TCS (N=260)	Total (N=521)
Duration (days)				
n	264	261	260	521
Mean (SD)	108.2 (17.65)	111.3 (9.27)	111.5 (7.43)	111.4 (8.40)
Median	112.0	112.0	112.0	112.0
Min, Max	2, 135	39, 149	60, 130	39, 149

Max = maximum, Min = minimum, QD = once daily, SD = standard deviation, TCS = topical corticosteroids, UPA = upadacitinib.

Note: For subjects who did not continue into BE Period, duration is defined as date of last dose of study drug in DB Period - date of first dose of study drug in DB Period + 1; For subjects who continued into BE Period, duration is defined as the minimum of (date of first dose of study drug in BE Period - date of first dose of study drug in DB Period) and (date of last dose of study drug in DB Period - date of first dose of study drug in DB Period + 1).

相互参照：M16-047 試験 CSR W16 Table 14.1 8.1.3

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までの曝露期間の全体集団の平均値は，UPA 15 mg 群 422.1 日及び UPA 30 mg 群 446.6 日であった。

青少年被験者集団の平均値は，UPA 15 mg 群 443.9 日及び UPA 30 mg 群 475.7 日であり，全体集団と一貫していた。

表 2.7.4-40. 投与 52 週時データカットオフまでの曝露期間（ALL_UPA_M 集団）：M16-047 試験

	UPA 15 mg QD + TCS (N=443)	UPA 30 mg QD + TCS (N=436)	Total (N=879)
Duration (days)			
n	443	436	879
Mean (SD)	422.1 (155.38)	446.6 (145.58)	434.2 (151.01)
Median	418.0	443.5	430.0
Min, Max	14, 842	34, 810	14, 842
Duration (weeks)			
>= 4 weeks	442 (99.8)	436 (100)	878 (99.9)
>= 12 weeks	431 (97.3)	429 (98.4)	860 (97.8)
>= 24 weeks	414 (93.5)	415 (95.2)	829 (94.3)
>= 36 weeks	393 (88.7)	406 (93.1)	799 (90.9)
>= 48 weeks	328 (74.0)	350 (80.3)	678 (77.1)
>= 52 weeks	312 (70.4)	336 (77.1)	648 (73.7)
>= 72 weeks	125 (28.2)	149 (34.2)	274 (31.2)
>= 104 weeks	9 (2.0)	11 (2.5)	20 (2.3)
>= 130 weeks	0	0	0

Note: Duration of treatment = The date of last dose of upadacitinib - the date of first dose of upadacitinib + 1.
相互参照：M16-047 試験 CSR W52 Table 14.1 7.2.1

表 2.7.4-41. 投与 52 週時データカットオフまでの青少年被験者集団の曝露期間（ALL_UPA_M 集団）：M16-047 試験

	UPA 15 mg QD + TCS (N=58)	UPA 30 mg QD + TCS (N=54)	Total (N=112)
Duration (days)			
n	58	54	112
Mean (SD)	443.9 (150.58)	475.7 (125.77)	459.3 (139.46)
Median	446.5	473.0	464.0
Min, Max	28, 697	141, 688	28, 697
Duration (weeks)			
>= 4 weeks	58 (100)	54 (100)	112 (100)
>= 12 weeks	57 (98.3)	54 (100)	111 (99.1)
>= 24 weeks	55 (94.8)	53 (98.1)	108 (96.4)
>= 36 weeks	53 (91.4)	52 (96.3)	105 (93.8)
>= 48 weeks	46 (79.3)	47 (87.0)	93 (83.0)
>= 52 weeks	44 (75.9)	45 (83.3)	89 (79.5)
>= 72 weeks	21 (36.2)	24 (44.4)	45 (40.2)
>= 104 weeks	0	0	0
>= 130 weeks	0	0	0

Note: Duration of treatment = The date of last dose of upadacitinib - the date of first dose of upadacitinib + 1.

相互参照：M16-047 試験 CSR W52 Table 14.1 7.2.2

表 2.7.4-42. 投与 52 週時データカットオフまでの成人被験者集団の曝露期間（ALL_UPA_M 集団）：M16-047 試験

	UPA 15 mg QD + TCS (N=385)	UPA 30 mg QD + TCS (N=382)	Total (N=767)
Duration (days)			
n	385	382	767
Mean (SD)	418.8 (156.02)	442.5 (147.85)	430.6 (152.37)
Median	411.0	433.5	424.0
Min, Max	14, 842	34, 810	14, 842
Duration (weeks)			
>= 4 weeks	384 (99.7)	382 (100)	766 (99.9)
>= 12 weeks	374 (97.1)	375 (98.2)	749 (97.7)
>= 24 weeks	359 (93.2)	362 (94.8)	721 (94.0)
>= 36 weeks	340 (88.3)	354 (92.7)	694 (90.5)
>= 48 weeks	282 (73.2)	303 (79.3)	585 (76.3)
>= 52 weeks	268 (69.6)	291 (76.2)	559 (72.9)
>= 72 weeks	104 (27.0)	125 (32.7)	229 (29.9)
>= 104 weeks	9 (2.3)	11 (2.9)	20 (2.6)
>= 130 weeks	0	0	0

Note: Duration of treatment = The date of last dose of upadacitinib - the date of first dose of upadacitinib + 1.
相互参照：M16-047 試験 CSR W52 Table 14.1 7.2.3

2.7.4.1.2.4 M17-377 試験

投与 16 週時までの全体集団，青少年被験者集団及び成人被験者集団の曝露状況を表 2.7.4-43（全体集団），表 2.7.4-44（青少年被験者集団）及び表 2.7.4-45（成人被験者集団）に，投与 24 週時データカットオフまでの全体集団，青少年被験者集団及び成人被験者集団の曝露状況を表 2.7.4-46（全体集団），表 2.7.4-47（青少年被験者集団）及び表 2.7.4-48（成人被験者集団）に示す。投与 52 週時データカットオフまでの全体集団，青少年被験者集団及び成人被験者集団の曝露状況を表 2.7.4-46（全体集団），表 2.7.4-47（青少年被験者集団）及び表 2.7.4-48（成人被験者集団）に示す。

投与 16 週時

投与 16 週時までの曝露期間の全体集団の平均値は，投与群にわたり同程度であった（UPA 15 mg 群 110.1 日，UPA 30 mg 群 110.0 日及び PBO 群 110.1 日）。

青少年被験者集団の平均値は，投与群にわたり同程度であった（UPA 15 mg 群 112.0 日，UPA 30 mg 群 111.8 日及び PBO 群 112.2 日）。

表 2.7.4-43. 投与 16 週時までの曝露期間及び曝露期間別の被験者割合（Safety_DB 集団）：M17-377 試験

		Active		
	Placebo (N=90)	**UPA 15 mg QD (N=91)**	**UPA 30 mg QD (N=91)**	**UPA Total (N=182)**
Duration (day)				
n	90	91	91	182
Mean (SD)	110.1 (12.41)	110.1 (11.50)	110.0 (12.56)	110.0 (12.00)
Median	112.0	112.0	112.0	112.0
Min, Max	21, 117	13, 115	15, 116	13, 116
Duration Interval - n (%)				
>= 1 week	90 (100)	91 (100)	91 (100)	182 (100)
>= 2 weeks	90 (100)	90 (98.9)	91 (100)	181 (99.5)
>= 1 month	89 (98.9)	90 (98.9)	90 (98.9)	180 (98.9)
>= 2 months	88 (97.8)	90 (98.9)	89 (97.8)	179 (98.4)
>= 3 months	88 (97.8)	89 (97.8)	89 (97.8)	178 (97.8)
>= 4 months	0	0	0	0

Max = maximum, Min = minimum, QD = once daily, SD = standard deviation, UPA = upadacitinib.

Note: For subjects who did not continue into BE period, duration define as date of last dose of study drug in DB period - date of first dose of study drug in DB period + 1; For subjects who continued into BE period, duration define as the minimum of date of first dose of study drug in BE period - date of first dose of study drug in DB period and date of last dose of study drug in DB period - date of first dose of study drug in DB period + 1.

相互参照：M17-377 試験 CSR W24 Table 14.1 8.1.1

表 2.7.4-44. 投与 16 週時までの青少年被験者集団の曝露期間及び曝露期間別の被験者割合（Safety_DB 集団）：M17-377 試験

		Active		
	Placebo (N=9)	**UPA 15 mg QD (N=10)**	**UPA 30 mg QD (N=10)**	**UPA Total (N=20)**
Duration (day)				
n	9	10	10	20
Mean (SD)	112.2 (1.72)	112.0 (0.82)	111.8 (1.48)	111.9 (1.17)
Median	112.0	112.0	112.0	112.0
Min, Max	109, 115	110, 113	109, 114	109, 114
Duration Interval - n (%)				
>= 1 week	9 (100)	10 (100)	10 (100)	20 (100)
>= 2 weeks	9 (100)	10 (100)	10 (100)	20 (100)
>= 1 month	9 (100)	10 (100)	10 (100)	20 (100)
>= 2 months	9 (100)	10 (100)	10 (100)	20 (100)
>= 3 months	9 (100)	10 (100)	10 (100)	20 (100)
>= 4 months	0	0	0	0

Max = maximum, Min = minimum, QD = once daily, SD = standard deviation, UPA = upadacitinib.

Note: For subjects who did not continue into BE period, duration define as date of last dose of study drug in DB period - date of first dose of study drug in DB period + 1; For subjects who continued into BE period, duration define as the minimum of date of first dose of study drug in BE period - date of first dose of study drug in DB period and date of last dose of study drug in DB period - date of first dose of study drug in DB period + 1.

相互参照：M17-377 試験 CSR W24 Table 14.1 8.1.2

表 2.7.4-45. 投与 16 週時までの成人被験者集団の曝露期間及び曝露期間別の被験者割合（Safety_DB 集団）：M17-377 試験

		Active		
	Placebo (N=81)	UPA 15 mg QD (N=81)	UPA 30 mg QD (N=81)	UPA Total (N=162)
Duration (day)				
n	81	81	81	162
Mean (SD)	109.9 (13.05)	109.9 (12.17)	109.7 (13.29)	109.8 (12.70)
Median	112.0	112.0	112.0	112.0
Min, Max	21, 117	13, 115	15, 116	13, 116
Duration Interval - n (%)				
>= 1 week	81 (100)	81 (100)	81 (100)	162 (100)
>= 2 weeks	81 (100)	80 (98.8)	81 (100)	161 (99.4)
>= 1 month	80 (98.8)	80 (98.8)	80 (98.8)	160 (98.8)
>= 2 months	79 (97.5)	80 (98.8)	79 (97.5)	159 (98.1)
>= 3 months	79 (97.5)	79 (97.5)	79 (97.5)	158 (97.5)
>= 4 months	0	0	0	0

Max = maximum, Min = minimum, QD = once daily, SD = standard deviation, UPA = upadacitinib.

Note: For subjects who did not continue into BE period, duration define as date of last dose of study drug in DB period - date of first dose of study drug in DB period + 1; For subjects who continued into BE period, duration define as the minimum of date of first dose of study drug in BE period - date of first dose of study drug in DB period and date of last dose of study drug in DB period - date of first dose of study drug in DB period + 1.

相互参照：M17-377 試験 CSR W24 Table 14.1 8.1.3

投与 24 週時データカットオフ

投与 24 週時データカットオフまでの曝露期間の全体集団の平均値は，UPA 投与群間で同程度であった（UPA 15 mg 群 227.3 日，UPA 30 mg 群 218.8 日）。

青少年被験者集団の平均値は，UPA 投与群間で同程度であった（UPA 15 mg 群 259.8 日，UPA 30 mg 群 225.3 日）。

63

表 2.7.4-46. 投与 24 週時データカットオフまでの曝露期間及び曝露期間別の被験者割合（ALL UPA 集団）：M17-377 試験

	UPA 15 mg QD (N=133)	UPA 30 mg QD (N=136)	UPA Total (N=269)
Duration (day)			
n	133	136	269
Mean (SD)	227.3 (82.80)	218.8 (84.14)	223.0 (83.43)
Median	229.0	220.5	223.0
Min, Max	13, 372	15, 372	13, 372
Duration Interval - n (%)			
>= 1 week	133 (100)	136 (100)	269 (100)
>= 2 weeks	132 (99.2)	136 (100)	268 (99.6)
>= 1 month	132 (99.2)	135 (99.3)	267 (99.3)
>= 3 months	123 (92.5)	122 (89.7)	245 (91.1)
>= 6 months	91 (68.4)	92 (67.6)	183 (68.0)
>= 9 months	41 (30.8)	37 (27.2)	78 (29.0)
>= 12 months	7 (5.3)	4 (2.9)	11 (4.1)
>= 18 months	0	0	0
>= 2 years	0	0	0
>= 2.5 years	0	0	0

Max = maximum, Min = minimum, QD = once daily, SD = standard deviation, UPA = upadacitinib.

Note: Duration of treatment is the date of last dose of UPA - the date of first dose of UPA + 1.

相互参照：M17-377 試験 CSR W24 Table 14.1 9.1

表 2.7.4-47. 投与 24 週時データカットオフまでの青少年被験者集団の曝露期間及び曝露期間別の被験者割合（ALL UPA 集団）：M17-377 試験

	UPA 15 mg QD (N=14)	UPA 30 mg QD (N=14)	UPA Total (N=28)
Duration (day)			
n	14	14	28
Mean (SD)	259.8 (71.17)	225.3 (83.62)	242.5 (78.19)
Median	250.5	228.5	243.0
Min, Max	153, 371	60, 370	60, 371
Duration Interval - n (%)			
>= 1 week	14 (100)	14 (100)	28 (100)
>= 2 weeks	14 (100)	14 (100)	28 (100)
>= 1 month	14 (100)	14 (100)	28 (100)
>= 3 months	14 (100)	13 (92.9)	27 (96.4)
>= 6 months	11 (78.6)	10 (71.4)	21 (75.0)
>= 9 months	5 (35.7)	4 (28.6)	9 (32.1)
>= 12 months	3 (21.4)	1 (7.1)	4 (14.3)
>= 18 months	0	0	0
>= 2 years	0	0	0
>= 2.5 years	0	0	0

Max = maximum, Min = minimum, QD = once daily, SD = standard deviation; UPA = upadacitinib.

Note: Duration of treatment is the date of last dose of UPA - the date of first dose of UPA + 1.

相互参照：M17-377 試験 CSR W24 Table 14.1 9.2

65

表 2.7.4-48. 投与 24 週時データカットオフまでの成人被験者集団の曝露期間及び曝露期間別の被験者割合（ALL UPA 集団）：M17-377 試験

	UPA 15 mg QD (N=119)	UPA 30 mg QD (N=122)	UPA Total (N=241)
Duration (day)			
n	119	122	241
Mean (SD)	223.5 (83.49)	218.1 (84.51)	220.7 (83.88)
Median	221.0	217.5	221.0
Min, Max	13, 372	15, 372	13, 372
Duration Interval - n (%)			
>= 1 week	119 (100)	122 (100)	241 (100)
>= 2 weeks	118 (99.2)	122 (100)	240 (99.6)
>= 1 month	118 (99.2)	121 (99.2)	239 (99.2)
>= 3 months	109 (91.6)	109 (89.3)	218 (90.5)
>= 6 months	80 (67.2)	82 (67.2)	162 (67.2)
>= 9 months	36 (30.3)	33 (27.0)	69 (28.6)
>= 12 months	4 (3.4)	3 (2.5)	7 (2.9)
>= 18 months	0	0	0
>= 2 years	0	0	0
>= 2.5 years	0	0	0

Max = maximum, Min = minimum, QD = once daily, SD = standard deviation, UPA = upadacitinib.

Note Duration of treatment is the date of last dose of UPA - the date of first dose of UPA + 1.

相互参照：M17-377 試験 CSR W24 Table 14.1 9.3

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までの曝露期間の全体集団の平均値は，UPA 投与群間でおおむね同程度であった（UPA 15 mg 群 415.3 日，UPA 30 mg 群 402.1 日）。

青少年被験者集団の平均値は，UPA 15 mg 群の方が長かった（UPA 15 mg 群 444.6 日，UPA 30 mg 群 380.6 日）。

表 2.7.4-49. 投与 52 週時データカットオフまでの曝露期間及び曝露期間別の被験者割合（ALL UPA 集団）：M17-377 試験

	UPA 15 mg QD (N=133)	UPA 30 mg QD (N=136)	UPA Total (N=269)
Duration (day)			
n	133	136	269
Mean (SD)	415.3 (99.68)	402.1 (109.90)	408.6 (104.98)
Median	420.0	406.0	414.0
Min, Max	13, 571	15, 571	13, 571
Duration Interval - n (%)			
>= 1 week	133 (100)	136 (100)	269 (100)
>= 2 weeks	132 (99.2)	136 (100)	268 (99.6)
>= 1 month	132 (99.2)	135 (99.3)	267 (99.3)
>= 3 months	130 (97.7)	133 (97.8)	263 (97.8)
>= 6 months	130 (97.7)	128 (94.1)	258 (95.9)
>= 9 months	124 (93.2)	120 (88.2)	244 (90.7)
>= 12 months	104 (78.2)	105 (77.2)	209 (77.7)
>= 18 months	12 (9.0)	7 (5.1)	19 (7.1)
>= 2 years	0	0	0
>= 2.5 years	0	0	0

Max = maximum, Min = minimum, QD = once daily, SD = standard deviation, UPA = upadacitinib.

Note: Duration of treatment is the date of last dose of UPA - the date of first dose of UPA + 1.

相互参照：M17-377 試験 CSR W52 Table 14.1 9.1

表 2.7.4-50. 投与 52 週時データカットオフまでの青少年被験者集団の曝露期間及び曝露期間別の被験者割合（ALL UPA 集団）：M17-377 試験

	UPA 15 mg QD (N=14)	UPA 30 mg QD (N=14)	UPA Total (N=28)
Duration (day)			
n	14	14	28
Mean (SD)	444.6 (94.82)	380.6 (140.33)	412.6 (121.95)
Median	449.5	410.5	435.0
Min, Max	224, 570	60, 569	60, 570
Duration Interval - n (%)			
>= 1 week	14 (100)	14 (100)	28 (100)
>= 2 weeks	14 (100)	14 (100)	28 (100)
>= 1 month	14 (100)	14 (100)	28 (100)
>= 3 months	14 (100)	13 (92.9)	27 (96.4)
>= 6 months	14 (100)	12 (85.7)	26 (92.9)
>= 9 months	13 (92.9)	11 (78.6)	24 (85.7)
>= 12 months	12 (85.7)	10 (71.4)	22 (78.6)
>= 18 months	3 (21.4)	1 (7.1)	4 (14.3)
>= 2 years	0	0	0
>= 2.5 years	0	0	0

Max = maximum, Min = minimum, QD = once daily, SD = standard deviation; UPA = upadacitinib.

Note: Duration of treatment is the date of last dose of UPA - the date of first dose of UPA + 1.

相互参照：M17-377 試験 CSR W52 Table 14.1 9.2

表 2.7.4-51. 投与 52 週時データカットオフまでの成人被験者集団の曝露期間及び曝露期間別の被験者割合（ALL UPA 集団）：M17-377 試験

	UPA 15 mg QD (N=119)	UPA 30 mg QD (N=122)	UPA Total (N=241)
Duration (day)			
n	119	122	241
Mean (SD)	411.8 (100.06)	404.6 (106.30)	408.2 (103.11)
Median	407.0	406.0	407.0
Min, Max	13, 571	15, 571	13, 571
Duration Interval - n (%)			
>= 1 week	119 (100)	122 (100)	241 (100)
>= 2 weeks	118 (99.2)	122 (100)	240 (99.6)
>= 1 month	118 (99.2)	121 (99.2)	239 (99.2)
>= 3 months	116 (97.5)	120 (98.4)	236 (97.9)
>= 6 months	116 (97.5)	116 (95.1)	232 (96.3)
>= 9 months	111 (93.3)	109 (89.3)	220 (91.3)
>= 12 months	92 (77.3)	95 (77.9)	187 (77.6)
>= 18 months	9 (7.6)	6 (4.9)	15 (6.2)
>= 2 years	0	0	0
>= 2.5 years	0	0	0

Max = maximum, Min = minimum, QD = once daily, SD = standard deviation, UPA = upadacitinib.

Note Duration of treatment is the date of last dose of UPA - the date of first dose of UPA + 1.

相互参照：M17-377 試験 CSR W52 Table 14.1 9.3

2.7.4.1.2.5 M16-048 試験

第 1 ピリオド（投与 16 週時まで）の曝露状況を表 2.7.4-52 に，第 2 ピリオド（投与 16 週時終了後から投与 88 週［最終評価］時まで）の曝露状況を表 2.7.4-53 に示す。

第 1 ピリオド（投与 16 週時まで）

第 1 ピリオド（投与 16 週時まで）の曝露期間の平均値は，PBO 群と比較して UPA 7.5 mg 群，UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg 群で長かった（PBO 群 81.2 日，UPA 7.5 mg 群 101.4 日，UPA 15 mg 群 104.1 日，UPA 30 mg 群 108.9 日）。

表 2.7.4-52. 第 1 ピリオド（投与 16 週時まで）の曝露期間（Safety 1 集団）：M16-048 試験

Treatment	N	Mean	SD	Median	Min	Max
PBO	40	81.2	41.34	110.0	1	141
UPA 7.5 mg QD	42	101.4	28.48	112.0	17	149
UPA 15 mg QD	42	104.1	24.44	112.0	21	115
UPA 30 mg QD	42	108.9	16.41	112.0	22	124

Max = maximum, Min = minimum, PBO = placebo, QD = once daily, SD = standard deviation, UPA = upadacitinib.

Note: For subjects who did not continue into Period 2: exposure = date of last study medication in Period 1 – date of first study medication in Period 1 + 1. For subjects who continued into Period 2: exposure = the minimum of (date of first study medication in Period 2 – date of first study medication in Period 1) and (date of last study medication in Period 1 – date of first study medication in Period 1 + 1).

相互参照：M16-048 試験 CSR Table 9, Table 14.1 7.1

第 2 ピリオド（投与 16 週時終了後から投与 88 週［最終評価］時まで）

第 2 ピリオド（投与 16 週時終了後から投与 88 週時まで）の曝露期間の全体集団の平均値は 420.4 日であり，投与群にわたり同程度であった（PBO / PBO 群 464.1 日，PBO / UPA 30 mg 群 411.5 日，UPA 7.5 mg / PBO 群 439.1 日，UPA 7.5 mg / UPA 7.5 mg 群 396.8 日，UPA 15 mg / PBO 群 418.4 日，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群 421.9 日，UPA 30 mg / PBO 群 389.8 日，UPA 30 mg / UPA 30 mg 群 438.4 日）。

表 2.7.4-53. 第 2 ピリオド（投与 16 週時終了後から投与 88 週［最終評価］時まで）の曝露期間（Safety 2 集団）：M16-048 試験

Treatment	N	Mean	SD	Median	Min	Max
PBO/PBO	10	464.1	140.09	504.5	66	528
PBO/UPA 30 MG QD	10	411.5	133.74	461.0	84	513
UPA 7.5 MG QD/PBO	15	439.1	150.19	503.0	50	528
UPA 7.5 MG QD/UPA 7.5 MG QD	16	396.8	182.94	503.5	28	512
UPA 15 MG QD/PBO	19	418.4	164.37	505.0	21	514
UPA 15 MG QD/UPA 15 MG QD	18	421.9	157.64	504.0	28	519
UPA 30 MG QD/PBO	19	389.8	189.31	502.0	3	511
UPA 30 MG QD/UPA 30 MG QD	19	438.4	149.43	503.0	55	528
OVERALL TOTAL	126	420.4	159.23	504.0	3	528

Max = maximum, Min = minimum, PBO = placebo, QD = once daily, SD = standard deviation, UPA = upadacitinib.

Note: exposure = date of last study medication in Period 2 – date of first study medication in Period 2 + 1.

相互参照：M16-048 試験 CSR Table 14.1 7.2

2.7.4.1.3 試験対象集団

本項では，併合解析集団の人口統計学的特性及びその他の特性を説明する。個々の試験のデータは 2.7.3.3.1 項に示した。

2.7.4.1.3.1 被験者の内訳

プラセボ対照併合解析集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の被験者の内訳を付録 表 2.7.4.7-1（全体集団）及び表 2.7.4.7-2（日本人集団）に示した。

プラセボ対照併合解析集団の各投与群の被験者の内訳は，UPA 15 mg 併合群 990 名，UPA 30 mg 併合群 997 名，PBO 併合群 992 名であった。プラセボ対照期間を完了した被験者の割合は UPA 15 mg 併合群 95.7%（947 名），UPA 30 mg 併合群 95.4%（951 名），PBO 併合群 87.6%（869 名）であった。プラセボ対照期間中に治験薬の投与を中止した被験者の割合は，UPA 15 mg 併合群 4.2%，UPA 30 mg 併合群 4.6%，PBO 併合群 12.0%であった。最も多かった中止理由は UPA 併合群では有害事象，PBO 併合群では効果不十分であった。UPA 併合群と比較して，PBO 併合群では同意撤回及び効果不十分による治験薬の投与中止が多かった。

日本人部分集団の各投与群の被験者の内訳は，UPA 15 mg 併合群 125 名，UPA 30 mg 併合群 127 名，PBO 併合群 124 名であった。プラセボ対照期間を完了した被験者の割合は UPA 15 mg 併合群 98.4%（123 名），UPA 30 mg 併合群 95.3%（121 名），PBO 併合群 90.3%（112 名）であった。プラセボ対照期間中に治験薬の投与を中止した被験者の割合は，UPA 15 mg 併合群 1.6%，UPA 30 mg 併合群 4.7%，PBO 併合群 9.7%であった。最も多かった中止理由は UPA 15 mg 併合群では有害事象，UPA 30 mg 併合群及び PBO 併合群では同意撤回であった。効果不十分による治験薬の投与中止は，PBO 併合群（2 名）のみで認められた。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の被験者の内訳を付録 表 2.7.4.7-3（全体集団）及び表 2.7.4.7-4（日本人集団）に示した。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の各投与群の被験者の内訳は，UPA 15 mg 併合群 1371 名，UPA 30 mg 併合群 1378 名であった。データカットオフ時点で投与を継続していた被験者の割合は UPA 15 mg 併合群 89.9%（1233 名），UPA 30 mg 併合群 91.7%（1264 名）であった。データカットオフ日までに治験薬の投与を中止した被験者の割合は UPA 15 mg 併合群 10.1%，UPA 30 mg 併合群 8.3%であった。最も多かった中止理由は UPA 15 mg 併合群では効果不十分，UPA 30 mg 併合群では有害事象であった。UPA 30 mg 併合群と比較して，UPA 15 mg 併合群では効果不十分による治験薬の投与中止が多かった。

日本人部分集団の各投与群の被験者の内訳は，UPA 15 mg 併合群 177 名，UPA 30 mg 併合群 181 名であった。データカットオフ時点で投与を継続していた被験者の割合は UPA 15 mg 併合群 94.9%（168 名），UPA 30 mg 併合群 94.5%（171 名）であった。データカットオフ日までに

治験薬の投与を中止した被験者の割合は UPA 15 mg 併合群 5.1%，UPA 30 mg 併合群 5.5%であった。最も多かった中止理由は，UPA 15 mg 併合群では有害事象，UPA 30 mg 併合群では同意撤回であった。効果不十分による治験薬の投与中止は，UPA 15 mg 併合群（2 名）で認められた。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の被験者の内訳を付録 表 2.7.4.7-5（全体集団）及び表 2.7.4.7-6（日本人集団）に示した。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の更新時の各投与群の被験者の内訳は，UPA 15 mg 併合群 1372 名，UPA 30 mg 併合群 1380 名であった。データカットオフ時点で投与を継続していた被験者の割合は UPA 15 mg 併合群 85.1%（1167 名），UPA 30 mg 併合群 88.0%（1215 名）であった。データカットオフ日までに治験薬の投与を中止した被験者の割合は UPA 15 mg 併合群 14.9%，UPA 30 mg 併合群 12.0%であった。最も多かった中止理由は UPA 15 mg 併合群では効果不十分，UPA 30 mg 併合群では有害事象であった。UPA 30 mg 併合群と比較して，UPA 15 mg 併合群では効果不十分による治験薬の投与中止が多かった。

日本人部分集団の更新時の各投与群の被験者の内訳は，UPA 15 mg 併合群 177 名，UPA 30 mg 併合群 181 名であった。データカットオフ時点で投与を継続していた被験者の割合は UPA 15 mg 併合群 92.1%（163 名），UPA 30 mg 併合群 90.6%（164 名）であった。データカットオフ日までに治験薬の投与を中止した被験者の割合は UPA 15 mg 併合群 7.9%，UPA 30 mg 併合群 9.4%であった。最も多かった中止理由は，いずれの UPA 併合群でも同意撤回であった。効果不十分による治験薬の投与中止は，UPA 15 mg 併合群（2 名）及び UPA 30 mg 併合群（1 名）で認められた。

2.7.4.1.3.2 人口統計学的特性

プラセボ対照併合解析集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の人口統計学的特性データを付録 表 2.7.4.7-7（カテゴリカルデータ，全体集団及び日本人集団），付録 表 2.7.4.7-8（連続データ，全体集団）及び付録 表 2.7.4.7-9（連続データ，日本人集団）に，青少年被験者の人口統計学的特性データを付録 表 2.7.4.7-10（カテゴリカルデータ，全体集団及び日本人集団），付録 表 2.7.4.7-11（連続データ，全体集団）及び付録 表 2.7.4.7-12（連続データ，日本人集団）に示した。

プラセボ対照併合解析集団では，各併合群の人口統計学的特性はおおむね均衡していた。いずれの併合群でも，過半数の被験者が男性であり，白人に次いでアジア人が多く，18～39 歳の被験者が多かった（各併合群の平均年齢は 33.7～34.7 歳）。また，大部分の被験者の地域は北米，又は西欧及びオセアニアであった。体容量指数（以下「BMI」）の平均値の範囲は 25.6～26.1 kg/m^2 であった。日本人部分集団の性別及び年齢は，全体集団とおおむね同様であった。BMI の平均値の範囲は 23.6～24.3 kg/m^2 であり全体集団と比較してやや低く，体重も低かった。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の人口統計学的特性データを ISS Table 2.2 2.2.1（カテゴリカルデータ，全体集団及び日本人集団），ISS Table 2.2 2.2.2（連続データ，全体集団）及び ISS Table 2.2 2.2.2 J（連続データ，日本人集団）に，青少年被験者の人口統計学的特性データを ISS Table 2.2 2.3.1（カテゴリカルデータ，全体集団及び日本人集団），ISS Table 2.2 2.3.2（連続データ，全体集団）及び ISS Table 2.2 2.3.2 J（連続データ，日本人集団）に示した。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団では，各 UPA 併合群の人口統計学的特性はおおむね均衡していた。いずれの UPA 併合群でも，過半数の被験者が男性であり，白人に次いでアジア人が多く，18～39 歳の被験者が多かった（平均年齢は UPA 15 mg 併合群 33.5 及び UPA 30 mg 併合群 34.5 歳，以下同順）。また，大部分の被験者の地域は北米，又は西欧及びオセアニアであった。BMI の平均値は 25.7 及び 25.8 kg/m^2 であった。日本人部分集団の性別及び年齢は，全体集団とおおむね同様であった。BMI の平均値は 23.8 及び 24.0 kg/m^2 であり，全体集団と比較してやや低かった。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の人口統計学的特性データを付録 表 2.7.4.7-13 カテゴリカルデータ，全体集団及び日本人集団），付録 表 2.7.4.7-14（連続データ，全体集団）及び付録 表 2.7.4.7-15（連続データ，日本人集団）に，青少年被験者の人口統計学的特性データを付録 表 2.7.4.7-16（カテゴリカルデータ，全体集団及び日本人集団），付録 表 2.7.4.7-17（連続データ，全体集団）及び付録 表 2.7.4.7-18（連続データ，日本人集団）に示した。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団では，人口統計学的特性は各 UPA 併合群で均衡しており，申請時カットオフデータと同様の傾向が認められた。

2.7.4.1.3.3 ベースライン疾患特性

プラセボ対照併合解析集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）のベースライン特性データを付録 表 2.7.4.7-19（全体集団及び日本人集団）に，青少年被験者のベースライン特性データを付録 表 2.7.4.7-20（全体集団及び日本人集団）に示した。

プラセボ対照併合解析集団では，各併合群のベースライン特性データ（アトピー性皮膚炎に対する全身性免疫抑制薬による治療歴，併用薬及び合併症の有無等）は，おおむね均衡していた。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団のベースライン特性データを ISS Table 2.2　2.2.3（全体集団及び日本人集団）に，青少年被験者のベースライン特性データを ISS Table 2.2　2.3.3（全体集団及び日本人集団）に示した。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団では，各 UPA 併合群のベースライン特性データ（アトピー性皮膚炎に対する全身性免疫抑制薬による治療歴，併用薬及び合併症の有無等）は，おおむね均衡していた。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団のベースライン特性データを付録 表 2.7.4.7-21（全体集団及び日本人集団）に，青少年被験者のベースライン特性データを付録 表 2.7.4.7-22（全体集団及び日本人集団）に示した。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団では，ベースライン特性データは各 UPA 併合群で均衡しており，申請時カットオフデータと同様の傾向が認められた。

2.7.4.1.3.4　病歴，治療歴及び併用薬

プラセボ対照併合解析集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の病歴を ISS Table 2.3　1.3.3（全体集団及び日本人集団），治療歴を ISS Table 2.3　1.3.4（全体集団）及び ISS Table 2.3　1.3.4 J（日本人集団），併用薬を ISS Table 2.3　1.3.5（全体集団及び日本人集団）に示した。

プラセボ対照併合解析集団では，各併合群の病歴，治療歴及び併用薬の種類は，おおむね同様であった。いずれの併合群でも，大多数の被験者に副腎皮質ステロイド外用薬による前治療歴があり，ほとんどが効果不十分とされている。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の病歴を ISS Table 2.3　2.3.3（全体集団及び日本人集団），治療歴を ISS Table 2.3　2.3.4（全体集団）及び ISS Table 2.3　2.3.4 J（日本人集団），併用薬を ISS Table 2.3　2.3.5（全体集団及び日本人集団）に示した。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団では，各併合群の病歴，治療歴及び併用薬の種類は，おおむね同様であった。いずれの UPA 併合群でも，大多数の被験者に副腎皮質ステロイド外用薬による前治療歴があり，ほとんどが効果不十分とされている。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の病歴を Updated ISS Table 2.3　2.3.3（全体集団），治療歴を Updated ISS Table 2.3　2.3.4（全体集団）及び Updated ISS Table 2.3　2.3.4 J（日本人集団），併用薬を Updated ISS Table 2.3　2.3.5（全体集団及び日本人集団）に示した。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団では，病歴，治療歴及び併用薬はいずれも，各 UPA 併合群で均衡しており，申請時カットオフデータと同様の傾向が認められた。

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

安全性併合解析

プラセボ対照併合解析集団

全体集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の有害事象の概要（発現割合）を表 2.7.4-54（全体集団）に示す。

プラセボ対照併合解析集団の有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 63.1%（625 / 990 名），UPA 30 mg 併合群 69.0%（688 / 997 名）及び PBO 併合群 57.1%（566 / 992 名）であり，PBO 併合群と比較して UPA 併合群で高く，UPA 30 mg 併合群で最も高かった。重篤な有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 2.0%（20 / 990 名），UPA 30 mg 併合群 2.0%（20 / 997 名）及び PBO 併合群 2.7%（27 / 992 名）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 2.3%（23 / 990 名），UPA 30 mg 併合群 2.7%（27 / 997 名）及び PBO 併合群 3.5%（35 / 992 名）であった。Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 4.5%（45 / 990 名），UPA 30 mg 併合群 4.6%（46 / 997 名）及び PBO 併合群 4.3%（43 / 992 名）であった。重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，各併合群にわたりおおむね同程度であった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 31.3%（310 / 990 名），UPA 30 mg 併合群 39.2%（391 / 997 名）及び PBO 併合群 19.8%（196 / 992 名）であり，UPA 併合群で PBO 併合群と比較して高く，UPA 30 mg 併合群で最も高かった。いずれの併合群でも死亡に至った有害事象はなかった。

日本人部分集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の有害事象の概要（発現割合）を表 2.7.4-55（日本人集団）に示す。

日本人部分集団の有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 57.6%（72 / 125 名），UPA 30 mg 併合群 62.2%（79 / 127 名）及び PBO 併合群 46.0%（57 / 124 名）であり，UPA 30 mg 併合群及び UPA 15 mg 併合群で PBO 併合群と比較して高く，UPA 30 mg 併合群で最も高かった。重

篤な有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 0.8%（1 / 125 名），UPA 30 mg 併合群 1.6%（2 / 127 名）及び PBO 併合群 2.4%（3 / 124 名）であった。重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，及び Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群，UPA 30 mg 併合群及び PBO 併合群でほぼ同程度であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 1.6%（2 / 125 名），UPA 30 mg 併合群 1.6%（2 / 127 名）及び PBO 併合群 4.8%（6 / 124 名）であった。Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 1.6%（2 / 125 名），UPA 30 mg 併合群 3.9%（5 / 127 名）及び PBO 併合群 2.4%（3 / 124 名）であった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 15.2%（19 / 125 名），UPA 30 mg 併合群 28.3%（36 / 127 名）及び PBO 併合群 12.1%（15 / 124 名）であり，UPA 30 mg 併合群で PBO 併合群と比較して高かった。いずれの併合群でも死亡に至った有害事象はなかった。

表 2.7.4-54. プラセボ対照併合解析集団の有害事象の概要（全体集団）

	Overall				
		Active		Treatment Comparison [95% CI]	
	Placebo (N=992) n (%)	UPA 15 mg QD (N=990) n (%)	UPA 30 mg QD (N=997) n (%)	UPA 15 mg QD - Placebo	UPA 30 mg QD - Placebo
Subjects with any treatment-emergent					
Adverse event (AE)	566 (57.1)	625 (63.1)	688 (69.0)	6.1 [1.8, 10.4]	12.0 [7.8, 16.2]
AE with reasonable possibility of being drug related$	196 (19.8)	310 (31.3)	391 (39.2)	11.6 [7.8, 15.3]	19.5 [15.6, 23.4]
Severe AE	43 (4.3)	45 (4.5)	46 (4.6)	0.2 [-1.6, 2.0]	0.3 [-1.5, 2.1]
Serious AE	27 (2.7)	20 (2.0)	20 (2.0)	-0.7 [-2.0, 0.6]	-0.7 [-2.0, 0.6]
AE leading to discontinuation of study drug	35 (3.5)	23 (2.3)	27 (2.7)	-1.2 [-2.7, 0.3]	-0.8 [-2.4, 0.7]
AE leading to death	0	0	0	0.0	0.0
All deaths	0	0	0	0.0	0.0
Occurring <= 30 days after last dose	0	0	0	0.0	0.0
Occurring > 30 days after last dose	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
95% CI for difference was calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test for the comparison of two treatment groups, using study as strata factor.
Severe adverse events are defined as events with grade 3 or above based on the Common Terminology Criteria Adverse Events (CTCAE) version 5.0.
$ As assessed by investigator.

相互参照：ISS Table 2.4 1.1.1

77

表 2.7.4-55. プラセボ対照併合解析集団の有害事象の概要（日本人集団）

	Japan				
		Active		Treatment Comparison [95% CI]	
	Placebo (N=124) n (%)	UPA 15 mg QD (N=125) n (%)	UPA 30 mg QD (N=127) n (%)	UPA 15 mg QD - Placebo	UPA 30 mg QD - Placebo
Subjects with any treatment-emergent					
Adverse event (AE)	57 (46.0)	72 (57.6)	79 (62.2)	11.9 [-0.2, 24.1]	16.3 [4.3, 28.2]
AE with reasonable possibility of being drug related$	15 (12.1)	19 (15.2)	36 (28.3)	3.0 [-5.5, 11.4]	16.1 [6.4, 25.8]
Severe AE	3 (2.4)	2 (1.6)	5 (3.9)	-0.8 [-4.2, 2.6]	1.4 [-2.8, 5.7]
Serious AE	3 (2.4)	1 (0.8)	2 (1.6)	-1.6 [-4.7, 1.5]	-0.9 [-4.3, 2.5]
AE leading to discontinuation of study drug	6 (4.8)	2 (1.6)	2 (1.6)	-3.3 [-7.4, 0.8]	-3.4 [-7.6, 0.7]
AE leading to death	0	0	0	0.0	0.0
All deaths	0	0	0	0.0	0.0
Occurring <= 30 days after last dose	0	0	0	0.0	0.0
Occurring > 30 days after last dose	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
95% CI for difference was calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test for the comparison of two treatment groups, using study as strata factor.
Severe adverse events are defined as events with grade 3 or above based on the Common Terminology Criteria Adverse Events (CTCAE) version 5.0.
$ As assessed by investigator.

相互参照：ISS Table 2.4 1.1.1_J

78

青少年被験者の全体集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の青少年被験者及び成人被験者の有害事象の概要（発現割合）を表 2.7.4-56（全体集団）に示す。

青少年被験者の全体集団の有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 66.9%（83 / 124 名），UPA 30 mg 併合群 73.4%（91 / 124 名）及び PBO 併合群 47.6%（59 / 124 名）であり，PBO 併合群と比較して UPA 併合群で高く，UPA 30 mg 併合群で最も高かった。重篤な有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 2.4%（3 / 124 名）及び PBO 併合群 2.4%（3 / 124 名）であった。UPA 30 mg 併合群で重篤な有害事象はなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 2.4%（3 / 124 名）及び PBO 併合群 2.4%（3 / 124 名）であった。UPA 30 mg 併合群で治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 7.3%（9 / 124 名），UPA 30 mg 併合群 0.8%（1 / 124 名）及び PBO 併合群 2.4%（3 / 124 名）であった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群及び PBO 併合群間で同程度であったが，Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，PBO 併合群と比較して UPA 15 mg 併合群で高かった。UPA 30 mg 併合群では重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められず，Grade 3 以上の有害事象も 1 名に認められたのみであった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 29.8%（37 / 124 名），UPA 30 mg 併合群 33.1%（41 / 124 名）及び PBO 併合群 12.1%（15 / 124 名）であり，PBO 併合群と比較して UPA 併合群で高かった。いずれの併合群でも死亡に至った有害事象はなかった。

青少年被験者の日本人部分集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の青少年被験者及び成人被験者の有害事象の概要（発現割合）を表 2.7.4-57（日本人部分集団）に示す。

青少年被験者の日本人部分集団の有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 81.8%（9 / 11 名），UPA 30 mg 併合群 83.3%（10 / 12 名）及び PBO 併合群 60.0%（6 / 10 名）であり，PBO 併合群と比較して UPA 併合群で高い傾向があった。Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現割合は，UPA 30 mg 併合群 8.3%（1 / 12 名）であった。UPA 15 mg 併合群及び PBO 併合群では，Grade 3 以上の有害事象はなかった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 18.2%（2 / 11 名），UPA 30 mg 併合群 16.7%（2 / 12 名）及び PBO 併合群 10.0%（1 / 10 名）であった。いずれの併合群でも，死亡に至った有害事象，重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

プラセボ対照併合解析集団では，青少年被験者の UPA 15 mg 併合群で Grade 3 以上の有害事象の発現割合が高かったことを除き，日本人部分集団，並びに青少年被験者の全体集団及び日本人部分集団の安全性プロファイルは全体集団とおおむね一貫していた。

表 2.7.4-56. プラセボ対照併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の有害事象の概要（全体集団）

Subgroup: Adolescent

	Overall				
		Active		Treatment Comparison [95% CI]	
	Placebo (N=124) n (%)	UPA 15 mg QD (N=124) n (%)	UPA 30 mg QD (N=124) n (%)	UPA 15 mg QD - Placebo	UPA 30 mg QD - Placebo
Subjects with any treatment-emergent					
Adverse event (AE)	59 (47.6)	83 (66.9)	91 (73.4)	19.2 [0.4, 38.1]	25.6 [6.3, 45.0]
AE with reasonable possibility of being drug related$	15 (12.1)	37 (29.8)	41 (33.1)	17.7 [6.2, 29.1]	20.9 [9.1, 32.8]
Severe AE	3 (2.4)	9 (7.3)	1 (0.8)	4.8 [-0.6, 10.2]	-1.7 [-4.8, 1.5]
Serious AE	3 (2.4)	3 (2.4)	0	0.1 [-3.8, 4.0]	-2.4 [-5.2, 0.3]
AE leading to discontinuation of study drug	3 (2.4)	3 (2.4)	0	0.1 [-3.8, 4.0]	-2.4 [-5.1, 0.3]
AE leading to death	0	0	0	0.0	0.0
All deaths	0	0	0	0.0	0.0
Occurring <= 30 days after the last dose	0	0	0	0.0	0.0
Occurring > 30 days after the last dose	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Severe adverse events are defined as events with grade 3 or above based on the Common Terminology Criteria Adverse Events (CTCAE) version 5.0.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
95% CI for difference was calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test for the comparison of two treatment groups, using study as strata factor.
$ As assessed by investigator.

80

Subgroup: Adult

	Overall				
		Active		Treatment Comparison [95% CI]	
	Placebo (N=868) n (%)	UPA 15 mg QD (N=866) n (%)	UPA 30 mg QD (N=873) n (%)	UPA 15 mg QD - Placebo	UPA 30 mg QD - Placebo
Subjects with any treatment-emergent					
Adverse event (AE)	507 (58.4)	542 (62.6)	597 (68.4)	4.2 [-3.1, 11.5]	10.0 [2.5, 17.5]
AE with reasonable possibility of being drug related$	181 (20.9)	273 (31.5)	350 (40.1)	10.7 [5.9, 15.5]	19.2 [14.1, 24.4]
Severe AE	40 (4.6)	36 (4.2)	45 (5.2)	-0.4 [-2.4, 1.5]	0.6 [-1.5, 2.6]
Serious AE	24 (2.8)	17 (2.0)	20 (2.3)	-0.8 [-2.2, 0.6]	-0.5 [-2.0, 1.0]
AE leading to discontinuation of study drug	32 (3.7)	20 (2.3)	27 (3.1)	-1.4 [-3.0, 0.2]	-0.6 [-2.3, 1.1]
AE leading to death	0	0	0	0.0	0.0
All deaths	0	0	0	0.0	0.0
Occurring <= 30 days after the last dose	0	0	0	0.0	0.0
Occurring > 30 days after the last dose	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Severe adverse events are defined as events with grade 3 or above based on the Common Terminology Criteria Adverse Events (CTCAE) version 5.0.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
95% CI for difference was calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test for the comparison of two treatment groups, using study as strata factor.
$ As assessed by investigator.

相互参照：ISS Table 2.4　1.6.1

81

表 2.7.4-57. プラセボ対照併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の有害事象の概要（日本人集団）

Subgroup: Adolescent

	Japan				
		Active		Treatment Comparison [95% CI]	
	Placebo (N=10) n (%)	UPA 15 mg QD (N=11) n (%)	UPA 30 mg QD (N=12) n (%)	UPA 15 mg QD - Placebo	UPA 30 mg QD - Placebo
Subjects with any treatment-emergent					
Adverse event (AE)	6 (60.0)	9 (81.8)	10 (83.3)	21.1 [-50.7, 92.9]	24.0 [-45.5, 93.6]
AE with reasonable possibility of being drug related$	1 (10.0)	2 (18.2)	2 (16.7)	8.0 [-23.8, 39.9]	5.2 [-23.2, 33.6]
Severe AE	0	0	1 (8.3)	0.0	8.8 [-8.4, 25.9]
Serious AE	0	0	0	0.0	0.0
AE leading to discontinuation of study drug	0	0	0	0.0	0.0
AE leading to death	0	0	0	0.0	0.0
All deaths	0	0	0	0.0	0.0
Occurring <= 30 days after the last dose	0	0	0	0.0	0.0
Occurring > 30 days after the last dose	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
95% CI for difference was calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test for the comparison of two treatment groups, using study as strata factor.
$ As assessed by investigator.

82

Subgroup: Adult

	Japan				
		Active		Treatment Comparison [95% CI]	
	Placebo (N=114) n (%)	UPA 15 mg QD (N=114) n (%)	UPA 30 mg QD (N=115) n (%)	UPA 15 mg QD - Placebo	UPA 30 mg QD - Placebo
Subjects with any treatment-emergent					
Adverse event (AE)	51 (44.7)	63 (55.3)	69 (60.0)	10.8 [-7.6, 29.1]	15.4 [-3.3, 34.1]
AE with reasonable possibility of being drug related$	14 (12.3)	17 (14.9)	34 (29.6)	2.5 [-7.1, 12.0]	17.2 [5.4, 29.0]
Severe AE	3 (2.6)	2 (1.8)	4 (3.5)	-0.9 [-4.8, 3.0]	0.8 [-3.7, 5.3]
Serious AE	3 (2.6)	1 (0.9)	2 (1.7)	-1.7 [-5.2, 1.7]	-0.9 [-4.7, 2.9]
AE leading to discontinuation of study drug	6 (5.3)	2 (1.8)	2 (1.7)	-3.6 [-8.5, 1.3]	-3.6 [-8.5, 1.3]
AE leading to death	0	0	0	0.0	0.0
All deaths	0	0	0	0.0	0.0
Occurring <= 30 days after the last dose	0	0	0	0.0	0.0
Occurring > 30 days after the last dose	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
95% CI for difference was calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test for the comparison of two treatment groups, using study as strata factor.
$ As assessed by investigator.

相互参照：ISS Table 2.4　1.6.1_J

83

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

全体集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の有害事象の概要（発現割合）を表 2.7.4-58（全体集団及び日本人集団）に示す。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 66.6%（913 / 1371 名）及び UPA 30 mg 併合群 73.2%（1009 / 1378 名）であり，UPA 30 mg 併合群の方が高かった。重篤な有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 3.7%（51 / 1371 名）及び UPA 30 mg 併合群 4.2%（58 / 1378 名）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 3.2%（44 / 1371 名）及び UPA 30 mg 併合群 3.5%（48 / 1378 名）であった。Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 6.6%（90 / 1371 名）及び UPA 30 mg 併合群 7.8%（108 / 1378 名）であった。重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，UPA 30 mg 併合群と比較して UPA 15 mg 併合群で低い傾向があった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 35.1%（481 / 1371 名）及び UPA 30 mg 併合群 42.4%（584 / 1378 名）であり，UPA 30 mg 併合群の方が高かった。いずれの UPA 併合群でも死亡に至った有害事象はなかった。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの有害事象の概要（件 / 100 人年及び名 / 100 人年）を表 2.7.4-59（全体集団及び日本人集団）に示す。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 326.0 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 379.3 件 / 100 人年であり，UPA 30 mg 併合群の方が高かった。100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 6.9 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 8.0 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 5.3 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 6.5 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現率は，UPA 15 mg 併合群 12.4 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 15.2 件 / 100 人年であった。重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の 100 人年あたりの発現率は，UPA 30 mg 併合群と比較して UPA 15 mg 併合群で低い傾向があった。100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 119.0 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 147.0 件 / 100 人年であり，UPA 30 mg 併合群の方が高かった。いずれの UPA 併合群でも死亡に至った有害事象はなかった。

また，長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の発現時期別（3 ヵ月間隔）の有害事象の 100 人年あたりの発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-23 に示した。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の発現時期別の有害事象の 100 人年あたりの発現率は，0 から 3 ヵ月未満が UPA 15 mg 併合群 487.6 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 592.5 件 / 100 人年，3 ヵ月以上から 6 ヵ月未満が UPA 15 mg 併合群 315.3 件/100 人年及び UPA 30 mg 併合

群 339.9 件/100 人年，6 ヵ月以上から 9 ヵ月未満が UPA 15 mg 併合群 204.0 件/100 人年及び UPA 30 mg 併合群 222.6 件/100 人年，9 ヵ月以上から 12 ヵ月未満が UPA 15 mg 併合群 154.9 件/100 人年及び UPA 30 mg 併合群 212.0 件/100 人年，12 ヵ月以上から 15 ヵ月未満が UPA 15 mg 併合群 131.1 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 180.5 件/100 人年，15 ヵ月以上から 18 ヵ月未満が UPA 15 mg 併合群 51.9 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 86.9 件 / 100 人年，18 ヵ月以上はいずれの併合群でも有害事象はなかった。いずれの併合群でも投与期間が長くなるほど 100 人年あたりの有害事象の発現件数は減少する傾向があった。その傾向は，治験薬と関連ありの有害事象の発現率でも同様であった。また，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）でも，投与期間の延長に伴い 100 人年あたりの発現件数が明らかに増加することはなかった。いずれの期間でも，死亡に至った有害事象はなかった。

日本人部分集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の有害事象の概要（発現割合）を表 2.7.4-58（全体集団及び日本人集団）に示す。

日本人部分集団の有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 66.1%（117 / 177 名）及び UPA 30 mg 併合群 74.6%（135 / 181 名）であり，UPA 30 mg 併合群の方が高かった。重篤な有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 4.0%（7 / 177 名）及び UPA 30 mg 併合群 2.2%（4 / 181 名）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 3.4%（6 / 177 名）及び UPA 30 mg 併合群 1.7%（3 / 181 名）であった。Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 5.1%（9 / 177 名）及び UPA 30 mg 併合群 5.0%（9 / 181 名）であった。重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，及び Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群及び UPA 30 mg 併合群でほぼ同程度であった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 27.7%（49 / 177 名）及び UPA 30 mg 併合群 35.4%（64 / 181 名）であり，UPA 30 mg 併合群の方が高かった。いずれの投与群でも死亡に至った有害事象はなかった。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの有害事象の概要（件 / 100 人年及び名 / 100 人年）を表 2.7.4-59（全体集団及び日本人集団）に示す。

日本人部分集団の 100 人年あたりの有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 251.8 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 284.0 件 / 100 人年であり，UPA 30 mg 併合群の方が高かった。100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 5.2 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 2.9 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 5.2 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 2.9 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現率は，UPA 15 mg 併合群 6.6 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 7.3 件 / 100 人年であった。重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，及び Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，UPA

15 mg 併合群及び UPA 30 mg 併合群でほぼ同程度であった。100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 65.5 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 83.0 件 / 100 人年であり，UPA 30 mg 併合群の方が高かった。いずれの UPA 併合群でも死亡に至った有害事象はなかった。

表 2.7.4-58. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の有害事象の概要（全体集団及び日本人集団）

	Japan		Overall	
	UPA 15 mg QD (N=177) n (%)	UPA 30 mg QD (N=181) n (%)	UPA 15 mg QD (N=1371) n (%)	UPA 30 mg QD (N=1378) n (%)
Subjects with any treatment-emergent				
Adverse event (AE)	117 (66.1)	135 (74.6)	913 (66.6)	1009 (73.2)
AE with reasonable possibility of being drug related$	49 (27.7)	64 (35.4)	481 (35.1)	584 (42.4)
Severe AE	9 (5.1)	9 (5.0)	90 (6.6)	108 (7.8)
Serious AE	7 (4.0)	4 (2.2)	51 (3.7)	58 (4.2)
AE leading to discontinuation of study drug	6 (3.4)	3 (1.7)	44 (3.2)	48 (3.5)
AE leading to death	0	0	0	0
All deaths	0	0	0	0
Occurring <= 30 days after last dose	0	0	0	0
Occurring > 30 days after last dose	0	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Severe adverse events are defined as events with grade 3 or above based on the Common Terminology Criteria Adverse Events (CTCAE) version 5.0.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
$ As assessed by investigator.
相互参照：ISS Table 2.4　2.1.1

87

表 2.7.4-59. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの有害事象の概要（全体集団及び日本人集団）

	Japan		Overall	
	UPA 15 mg QD (N=177)	**UPA 30 mg QD (N=181)**	**UPA 15 mg QD (N=1371)**	**UPA 30 mg QD (N=1378)**
Exposure-adjusted event rate:	(PYS=135.8) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=137.3) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=955.0) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=974.2) Events (E/100PY) [95% CI]
Adverse event (AE)	342 (251.8) [225.8, 279.9]	390 (284.0) [256.5, 313.7]	3113 (326.0) [314.6, 337.6]	3695 (379.3) [367.2, 391.7]
AE with reasonable possibility of being drug related$	89 (65.5) [52.6, 80.6]	114 (83.0) [68.5, 99.7]	1136 (119.0) [112.1, 126.1]	1432 (147.0) [139.5, 154.8]
Severe AE	9 (6.6) [3.0, 12.6]	10 (7.3) [3.5, 13.4]	118 (12.4) [10.2, 14.8]	148 (15.2) [12.8, 17.8]
Serious AE	7 (5.2) [2.1, 10.6]	4 (2.9) [0.8, 7.5]	66 (6.9) [5.3, 8.8]	78 (8.0) [6.3, 10.0]
AE leading to discontinuation of study drug	7 (5.2) [2.1, 10.6]	4 (2.9) [0.8, 7.5]	51 (5.3) [4.0, 7.0]	63 (6.5) [5.0, 8.3]
AE leading to death	0	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years; n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
Severe adverse events are defined as events with grade 3 or above based on the Common Terminology Criteria Adverse Events (CTCAE) version 5.0.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (Garwood, 1936).
In the exposure adjusted incidence rate calculation, exposure is calculated from the first dose of upadacitinib.
$ As assessed by investigator.

88

	Japan		Overall	
	UPA 15 mg QD (N=177)	**UPA 30 mg QD (N=181)**	**UPA 15 mg QD (N=1371)**	**UPA 30 mg QD (N=1378)**
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]
All deaths	0/135.8	0/137.3	0/955.0	0/974.2
Occurring <= 30 days after last dose	0/135.8	0/137.3	0/955.0	0/974.2
Occurring > 30 days after last dose	0/135.8	0/137.3	0/955.0	0/974.2

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years; n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
Severe adverse events are defined as events with grade 3 or above based on the Common Terminology Criteria Adverse Events (CTCAE) version 5.0.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (Garwood, 1936).
In the exposure adjusted incidence rate calculation, exposure is calculated from the first dose of upadacitinib.

相互参照：ISS Table 2.4　2.1.2

89

青少年被験者の全体集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の 100 人年あたりの有害事象の概要（件 / 100 人年及び名 / 100 人年）を表 2.7.4-60（全体集団及び日本人集団）に示す。

青少年被験者の全体集団の 100 人年あたりの有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 338.1 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 357.9 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 4.5 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 5.2 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 6.0 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 6.7 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現率は，UPA 15 mg 併合群 12.8 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 10.4 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 135.1 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 133.5 件 / 100 人年であり，UPA 併合群間で同程度であった。いずれの UPA 併合群でも死亡に至った有害事象はなかった。青少年被験者の安全性プロファイルは，全体集団とおおむね一貫していた。

青少年被験者の日本人部分集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の 100 人年あたりの有害事象の概要（件 / 100 人年及び名 / 100 人年）を表 2.7.4-60（全体集団及び日本人集団）に示す。

青少年被験者の日本人部分集団の 100 人年あたりの有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 231.1 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 355.3 件 / 100 人年であり，UPA 30 mg 併合群の方が高かった。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 8.6 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 0 件であった。100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現率は，UPA 15 mg 併合群 0 件及び UPA 30 mg 併合群 8.9 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 77.0 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 53.3 件 / 100 人年であり，UPA 15 mg 併合群の方が高かった。いずれの UPA 併合群でも重篤な有害事象又は死亡に至った有害事象はなかった。青少年被験者の日本人部分集団の安全性プロファイルは，青少年被験者の全体集団と比較して良好であり，おおむね一貫していた。

表 2.7.4-60. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の 100 人年あたりの有害事象の概要（全体集団及び日本人集団）

Subgroup: Adolescent

	Japan		Overall	
	UPA 15 mg QD (N=16)	**UPA 30 mg QD (N=16)**	**UPA 15 mg QD (N=181)**	**UPA 30 mg QD (N=180)**
Exposure-adjusted event rate:	(PYS=11.7) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=11.3) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=132.5) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=134.1) Events (E/100PY) [95% CI]
Subjects with any treatment-emergent				
Adverse event (AE)	27 (231.1) [152.3, 336.3]	40 (355.3) [253.8, 483.8]	448 (338.1) [307.5, 370.9]	480 (357.9) [326.6, 391.4]
AE with reasonable possibility of being drug related$	9 (77.0) [35.2, 146.2]	6 (53.3) [19.6, 116.0]	179 (135.1) [116.0, 156.4]	179 (133.5) [114.6, 154.5]
Severe AE	0	1 (8.9) [0.2, 49.5]	17 (12.8) [7.5, 20.5]	14 (10.4) [5.7, 17.5]
Serious AE	0	0	6 (4.5) [1.7, 9.9]	7 (5.2) [2.1, 10.8]
AE leading to discontinuation of study drug	1 (8.6) [0.2, 47.7]	0	8 (6.0) [2.6, 11.9]	9 (6.7) [3.1, 12.7]
AE leading to death	0	0	0	0
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]
All deaths	0/11.7	0/11.3	0/132.5	0/134.1
Occurring <= 30 days after the last dose	0/11.7	0/11.3	0/132.5	0/134.1
Occurring > 30 days after the last dose	0/11.7	0/11.3	0/132.5	0/134.1

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (GARWOOD, 1936).
E/100PY = Events per 100 patient-years; n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
$ As assessed by investigator.

91

Subgroup: Adult

	Japan		Overall	
	UPA 15 mg QD (N=161)	**UPA 30 mg QD (N=165)**	**UPA 15 mg QD (N=1190)**	**UPA 30 mg QD (N=1198)**
Exposure-adjusted event rate:	(PYS=124.1) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=126.0) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=822.4) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=840.1) Events (E/100PY) [95% CI]
Subjects with any treatment-emergent				
Adverse event (AE)	315 (253.7) [226.5, 283.4]	350 (277.7) [249.3, 308.3]	2665 (324.0) [311.9, 336.6]	3215 (382.7) [369.6, 396.2]
AE with reasonable possibility of being drug related$	80 (64.4) [51.1, 80.2]	108 (85.7) [70.3, 103.4]	957 (116.4) [109.1, 124.0]	1253 (149.2) [141.0, 157.6]
Severe AE	9 (7.2) [3.3, 13.8]	9 (7.1) [3.3, 13.6]	101 (12.3) [10.0, 14.9]	134 (16.0) [13.4, 18.9]
Serious AE	7 (5.6) [2.3, 11.6]	4 (3.2) [0.9, 8.1]	60 (7.3) [5.6, 9.4]	71 (8.5) [6.6, 10.7]
AE leading to discontinuation of study drug	6 (4.8) [1.8, 10.5]	4 (3.2) [0.9, 8.1]	43 (5.2) [3.8, 7.0]	54 (6.4) [4.8, 8.4]
AE leading to death	0	0	0	0
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]
All deaths	0/124.1	0/126.0	0/822.4	0/840.1
Occurring <= 30 days after the last dose	0/124.1	0/126.0	0/822.4	0/840.1
Occurring > 30 days after the last dose	0/124.1	0/126.0	0/822.4	0/840.1

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (GARWOOD, 1936).
E/100PY = Events per 100 patient-years; n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
$ As assessed by investigator.

相互参照：ISS Table 2.4　2.9.1

92

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

全体集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の有害事象の概要（発現割合）を表 2.7.4-61（全体集団及び日本人集団）に示す。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 73.0%（1001 / 1372 名）及び UPA 30 mg 併合群 78.7%（1086 / 1380 名）であり，UPA 30 mg 併合群の方が高かった。重篤な有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 5.1%（70 / 1372 名）及び UPA 30 mg 併合群 5.7%（79 / 1380 名）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 4.2%（58 / 1372 名）及び UPA 30 mg 併合群 4.6%（63 / 1380 名）であった。Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 9.3%（127 / 1372 名）及び UPA 30 mg 併合群 11.3%（156 / 1380 名）であった。重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，UPA 30 mg 併合群と比較して UPA 15 mg 併合群で低い傾向があった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 39.2%（538 / 1372 名）及び UPA 30 mg 併合群 48.1%（664 / 1380 名）であり，UPA 30 mg 併合群の方が高かった。死亡に至った有害事象は，UPA 30 mg 併合群 1 名のみであった。UPA 15 mg 併合群で死亡に至った有害事象はなかった。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの有害事象の概要（件 / 100 人年及び名 / 100 人年）を表 2.7.4-62（全体集団及び日本人集団）に示す。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 290.8 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 329.8 件 / 100 人年であり，UPA 30 mg 併合群の方が高かった。100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 6.8 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 8.1 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 4.6 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 5.5 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現率は，UPA 15 mg 併合群 12.1 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 15.6 件 / 100 人年であった。重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の 100 人年あたりの発現率は，UPA 30 mg 併合群と比較して UPA 15 mg 併合群で低い傾向があった。100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 99.4 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 122.5 件 / 100 人年であり，UPA 30 mg 併合群の方が高かった。死亡に至った有害事象は，UPA 30 mg 併合群 1 名のみであった。UPA 15 mg 併合群で死亡に至った有害事象はなかった。

また，更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の発現時期別（3 ヵ月間隔）の有害事象の 100 人年あたりの発現率（件 / 100 人年及び名 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-24 に示した。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の発現時期別の有害事象の 100 人年あたりの発現率は，0 から 3 ヵ月未満が UPA 15 mg 併合群 492.7 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群

597.4 件 / 100 人年，3 ヵ月以上から 6 ヵ月未満が UPA 15 mg 併合群 317.7 件/100 人年及び UPA 30 mg 併合群 353.6 件/100 人年，6 ヵ月以上から 9 ヵ月未満が UPA 15 mg 併合群 210.2 件/100 人年及び UPA 30 mg 併合群 240.3 件/100 人年，9 ヵ月以上から 12 ヵ月未満が UPA 15 mg 併合群 188.4 件/100 人年及び UPA 30 mg 併合群 221.7 件/100 人年，12 ヵ月以上から 15 ヵ月未満が UPA 15 mg 併合群 194.6 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 190.3 件/100 人年，15 ヵ月以上から 18 ヵ月未満が UPA 15 mg 併合群 161.1 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 140.4 件 / 100 人年，18 ヵ月以上から 21 ヵ月未満が UPA 15 mg 併合群 132.9 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 111.4 件 / 100 人年，21 ヵ月以上から 24 ヵ月未満が UPA 15 mg 併合群 150.2 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 162.3 件 / 100 人年，24 ヵ月以上が UPA 15 mg 併合群 113.0 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 110.2 件 / 100 人年であった。いずれの併合群でも投与期間が長くなるほど 100 人年あたりの有害事象の発現件数は減少する傾向があった。その傾向は，治験薬と関連ありの有害事象の発現率でも同様であった。また，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）でも，投与期間の延長に伴い 100 人年あたりの発現件数が明らかに増加することはなかった。死亡に至った有害事象は，12 ヵ月以上から 15 ヵ月未満で認められた UPA 30 mg 併合群 1 名のみであった。UPA 15 mg 併合群で死亡に至った有害事象はなかった。

<u>日本人部分集団</u>

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の有害事象の概要（発現割合）を表 2.7.4-61（全体集団及び日本人集団）に示す。

日本人部分集団の有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 79.1%（140 / 177 名）及び UPA 30 mg 併合群 82.9%（150 / 181 名）であった。重篤な有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 5.6%（10 / 177 名）及び UPA 30 mg 併合群 3.3%（6 / 181 名）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 4.0%（7 / 177 名）及び UPA 30 mg 併合群 3.3%（6 / 181 名）であった。Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 7.9%（14 / 177 名）及び UPA 30 mg 併合群 7.2%（13 / 181 名）であった。重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群及び UPA 30 mg 併合群でほぼ同程度であった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 37.9%（67 / 177 名）及び UPA 30 mg 併合群 42.5%（77 / 181 名）であり，UPA 30 mg 併合群の方が高かった。いずれの UPA 併合群でも死亡に至った有害事象はなかった。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの有害事象の概要（件 / 100 人年）を表 2.7.4-62（全体集団及び日本人集団）に示す。

日本人部分集団の 100 人年あたりの有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 234.6 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 251.9 件 / 100 人年であり，UPA 30 mg 併合群の方が高かった。100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 5.8 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合

群 3.1 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 3.5 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 3.1 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現率は，UPA 15 mg 併合群 7.5 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 7.0 件 / 100 人年であった。重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群及び UPA 30 mg 併合群でほぼ同程度であった。100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 55.9 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 67.0 件 / 100 人年であり，UPA 30 mg 併合群の方が高かった。いずれの UPA 併合群でも死亡に至った有害事象はなかった。

表 2.7.4-61. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の有害事象の概要（全体集団及び日本人集団，更新時）

	Japan		Overall	
	UPA 15 mg QD (N=177) n (%)	UPA 30 mg QD (N=181) n (%)	UPA 15 mg QD (N=1372) n (%)	UPA 30 mg QD (N=1380) n (%)
Subjects with any treatment-emergent				
Adverse event (AE)	140 (79.1)	150 (82.9)	1001 (73.0)	1086 (78.7)
AE with reasonable possibility of being drug related$	67 (37.9)	77 (42.5)	538 (39.2)	664 (48.1)
Severe AE	14 (7.9)	13 (7.2)	127 (9.3)	156 (11.3)
Serious AE	10 (5.6)	6 (3.3)	70 (5.1)	79 (5.7)
AE leading to discontinuation of study drug	7 (4.0)	6 (3.3)	58 (4.2)	63 (4.6)
AE leading to death	0	0	0	1 (<0.1)
All deaths	0	0	0	1 (<0.1)
Occurring <= 30 days after last dose	0	0	0	1 (<0.1)
Occurring > 30 days after last dose	0	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Severe adverse events are defined as events with grade 3 or above based on the Common Terminology Criteria Adverse Events (CTCAE) version 5.0.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
$ As assessed by investigator.

相互参照：Updated ISS Table 2.4　2.1.1

96

表 2.7.4-62. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの有害事象の概要（全体集団及び日本人集団，更新時）

	Japan		Overall	
	UPA 15 mg QD (N=177)	**UPA 30 mg QD (N=181)**	**UPA 15 mg QD (N=1372)**	**UPA 30 mg QD (N=1380)**
Exposure-adjusted event rate:	(PYS=225.5) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=228.3) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=1407.0) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=1446.5) Events (E/100PY) [95% CI]
Adverse event (AE)	529 (234.6) [215.0, 255.5]	575 (251.9) [231.7, 273.3]	4092 (290.8) [282.0, 299.9]	4770 (329.8) [320.5, 339.3]
AE with reasonable possibility of being drug related$	126 (55.9) [46.5, 66.5]	153 (67.0) [56.8, 78.5]	1398 (99.4) [94.2, 104.7]	1772 (122.5) [116.9, 128.3]
Severe AE	17 (7.5) [4.4, 12.1]	16 (7.0) [4.0, 11.4]	170 (12.1) [10.3, 14.0]	226 (15.6) [13.7, 17.8]
Serious AE	13 (5.8) [3.1, 9.9]	7 (3.1) [1.2, 6.3]	95 (6.8) [5.5, 8.3]	117 (8.1) [6.7, 9.7]
AE leading to discontinuation of study drug	8 (3.5) [1.5, 7.0]	7 (3.1) [1.2, 6.3]	65 (4.6) [3.6, 5.9]	79 (5.5) [4.3, 6.8]
AE leading to death	0	0	0	1 (<0.1) [0.0, 0.4]

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years; n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
Severe adverse events are defined as events with grade 3 or above based on the Common Terminology Criteria Adverse Events (CTCAE) version 5.0.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (Garwood, 1936).
In the exposure-adjusted incidence rate calculation, exposure is calculated from the first dose of upadacitinib.
$ As assessed by investigator.

相互参照：Updated ISS Table 2.4　2.1.2

97

青少年被験者の全体集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の 100 人年あたりの有害事象の概要（件 / 100 人年及び名 / 100 人年）を表 2.7.4-63（全体集団及び日本人集団）に示す。

青少年被験者の全体集団の 100 人年あたりの有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 295.3 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 300.5 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 6.2 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 2.5 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 5.1 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 4.6 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現率は，UPA 15 mg 併合群 14.4 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 7.6 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 114.7 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 107.1 件 / 100 人年であり，UPA 併合群間で同程度であった。いずれの UPA 併合群でも死亡に至った有害事象はなかった。青少年被験者の安全性プロファイルは，全体集団とおおむね一貫していた。

青少年被験者の日本人部分集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の 100 人年あたりの有害事象の概要（件 / 100 人年及び名 / 100 人年）を表 2.7.4-63（全体集団及び日本人集団）に示す。

青少年被験者の日本人部分集団の 100 人年あたりの有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 221.5 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 300.5 件 / 100 人年であり，UPA 30 mg 併合群の方が高かった。100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 5.0 件 / 100 人年であったが，UPA 30 mg 併合群ではなかった。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 5.0 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 5.5 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現率は，UPA 15 mg 併合群 10.1 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 5.5 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 65.5 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 32.8 件 / 100 人年であり，UPA 15 mg 併合群の方が高かった。いずれの UPA 併合群でも死亡に至った有害事象はなかった。青少年被験者の日本人部分集団の安全性プロファイルは，良好であり，青少年被験者の全体集団とおおむね一貫していた。

表 2.7.4-63. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の 100 人年あたりの有害事象の概要（全体集団及び日本人集団，更新時）

Subgroup: Adolescent

	---------- Japan ----------		---------- Overall ----------	
	UPA 15 mg QD (N=16)	**UPA 30 mg QD (N=16)**	**UPA 15 mg QD (N=181)**	**UPA 30 mg QD (N=180)**
Exposure-adjusted event rate:	(PYS=19.9) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=18.3) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=194.3) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=197.0) Events (E/100PY) [95% CI]
Subjects with any treatment-emergent				
Adverse event (AE)	44 (221.5) [161.0, 297.4]	55 (300.5) [226.3, 391.1]	574 (295.3) [271.7, 320.5]	592 (300.5) [276.8, 325.7]
AE with reasonable possibility of being drug related$	13 (65.5) [34.9, 111.9]	6 (32.8) [12.0, 71.3]	223 (114.7) [100.2, 130.8]	211 (107.1) [93.1, 122.6]
Severe AE	2 (10.1) [1.2, 36.4]	1 (5.5) [0.1, 30.4]	28 (14.4) [9.6, 20.8]	15 (7.6) [4.3, 12.6]
Serious AE	1 (5.0) [0.1, 28.1]	0	12 (6.2) [3.2, 10.8]	5 (2.5) [0.8, 5.9]
AE leading to discontinuation of study drug	1 (5.0) [0.1, 28.1]	1 (5.5) [0.1, 30.4]	10 (5.1) [2.5, 9.5]	9 (4.6) [2.1, 8.7]
AE leading to death	0	0	0	0
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]
All deaths	0/19.9	0/18.3	0/194.3	0/197.0
Occurring <= 30 days after the last dose	0/19.9	0/18.3	0/194.3	0/197.0
Occurring > 30 days after the last dose	0/19.9	0/18.3	0/194.3	0/197.0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (Garwood, 1936).
In the exposure-adjusted incidence rate calculation, exposure is calculated from the first dose of upadacitinib.
E/100PY = Events per 100 patient-years; n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
$ As assessed by investigator.

Subgroup: Adult

	Japan		Overall	
	UPA 15 mg QD (N=161)	**UPA 30 mg QD (N=165)**	**UPA 15 mg QD (N=1191)**	**UPA 30 mg QD (N=1200)**
Exposure-adjusted event rate:	(PYS=205.6) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=210.0) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=1212.7) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=1249.5) Events (E/100PY) [95% CI]
Subjects with any treatment-emergent				
Adverse event (AE)	485 (235.9) [215.3, 257.8]	520 (247.7) [226.8, 269.9]	3518 (290.1) [280.6, 299.9]	4178 (334.4) [324.3, 344.7]
AE with reasonable possibility of being drug related$	113 (55.0) [45.3, 66.1]	147 (70.0) [59.1, 82.3]	1175 (96.9) [91.4, 102.6]	1561 (124.9) [118.8, 131.3]
Severe AE	15 (7.3) [4.1, 12.0]	15 (7.1) [4.0, 11.8]	142 (11.7) [9.9, 13.8]	211 (16.9) [14.7, 19.3]
Serious AE	12 (5.8) [3.0, 10.2]	7 (3.3) [1.3, 6.9]	83 (6.8) [5.5, 8.5]	112 (9.0) [7.4, 10.8]
AE leading to discontinuation of study drug	7 (3.4) [1.4, 7.0]	6 (2.9) [1.0, 6.2]	55 (4.5) [3.4, 5.9]	70 (5.6) [4.4, 7.1]
AE leading to death	0	0	0	1 (<0.1) [0.0, 0.4]
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]
All deaths	0/205.6	0/210.0	0/1212.7	1/1249.5 (<0.1) [0.0, 0.4]
Occurring <= 30 days after the last dose	0/205.6	0/210.0	0/1212.7	1/1249.5 (<0.1) [0.0, 0.4]
Occurring > 30 days after the last dose	0/205.6	0/210.0	0/1212.7	0/1249.5

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (Garwood, 1936).
In the exposure-adjusted incidence rate calculation, exposure is calculated from the first dose of upadacitinib.
E/100PY = Events per 100 patient-years; n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
$ As assessed by investigator.

相互参照：Updated ISS Table 2.4　2.9.1

M16-045 試験

投与 16 週時までの全体集団，青少年被験者集団及び成人被験者集団の有害事象の概要（発現割合）を表 2.7.4-64（全体集団），表 2.7.4-65（青少年被験者集団）及び表 2.7.4-66（成人被験者集団）に示す。投与 52 週時データカットオフまでの全体集団，青少年被験者集団及び成人被験者集団の有害事象の概要（発現割合）を表 2.7.4-67（全体集団），表 2.7.4-68（青少年被験者集団）及び表 2.7.4-69（成人被験者集団）に，100 人年あたりの有害事象の概要（件 / 100 人年）を表 2.7.4-70（全体集団），表 2.7.4-71（青少年被験者集団）及び表 2.7.4-72（成人被験者集団）に示す。

投与 16 週時まで

全体集団での有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 62.6%（176 / 281 名），UPA 30 mg 群 73.3%（209 / 285 名）及び PBO 群 59.1%（166 / 281 名）であり，UPA 15 mg 群及び PBO 群と比較して UPA 30 mg 群で高かった。重篤な有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 2.1%（6 / 281 名），UPA 30 mg 群 2.8%（8 / 285 名）及び PBO 群 2.8%（8 / 281 名）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 1.4%（4 / 281 名），UPA 30 mg 群 3.9%（11 / 285 名）及び PBO 群 4.3%（12 / 281 名）であった。Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現割合は，UPA 15 mg 群 5.7%（16 / 281 名），UPA 30 mg 群 7.4%（21 / 285 名）及び PBO 群 5.0%（14 / 281 名）であった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 30.6%（86 / 281 名），UPA 30 mg 群 43.2%（123 / 285 名）及び PBO 群 19.6%（55 / 281 名）であり，UPA 投与群で PBO 群と比較して高く，UPA 30 mg 群で最も高かった。いずれの投与群でも死亡に至った有害事象はなかった。

青少年被験者集団での有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 61.9%（26 / 42 名），UPA 30 mg 群 81.0%（34 / 42 名）及び PBO 群 45.0%（18 / 40 名）であった。重篤な有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 2.4%（1 / 42 名）及び PBO 群 2.5%（1 / 40 名）であった。UPA 30 mg 群では重篤な有害事象はなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，PBO 群 2.5%（1 / 40 名）であった。UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg 群では治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。いずれの投与群でも，死亡に至った有害事象はなかった。

青少年被験者集団での安全性プロファイルは，UPA 30 mg 群で重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象，並びに UPA 投与群で治験薬の投与中止に至った有害事象がなかったこと以外は，全体集団と一貫していた。

表 2.7.4-64. 投与 16 週時までの有害事象の概要（Safety_DB_M 集団）：M16-045 試験

	Placebo (N=281) n (%)	Active: UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active: UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
Subjects with any treatment-emergent				
Adverse event (AE)	166 (59.1)	176 (62.6)	209 (73.3)	385 (68.0)
AE with reasonable possibility of being drug related[a]	55 (19.6)	86 (30.6)	123 (43.2)	209 (36.9)
Severe AE	14 (5.0)	16 (5.7)	21 (7.4)	37 (6.5)
Serious AE	8 (2.8)	6 (2.1)	8 (2.8)	14 (2.5)
SAE with reasonable possibility of being drug related[a]	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
AE leading to discontinuation of study drug	12 (4.3)	4 (1.4)	11 (3.9)	15 (2.7)
AE leading to death	0	0	0	0
All deaths	0	0	0	0
Occurring <= 30 days after the last dose	0	0	0	0
Occurring > 30 days after the last dose	0	0	0	0

AE = adverse event, BE = blind extention, CTCAE = Common Terminology Criteria Adverse Events, DB = double-blind, QD = once daily, SAE = serious adverse event, UPA = upadacitinib.

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly. Severe adverse events are defined as events with grade 3 or above based on the Common Terminology Criteria Adverse Events (CTCAE) version 5.0. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

a. As assessed by investigator.

相互参照：M16-045 試験 CSR W16 Table 14.3 1.1.1.1

表 2.7.4-65. 投与 16 週時までの青少年被験者集団の有害事象の概要（Safety_DB_M 集団）：M16-045 試験

	Placebo (N=40) n (%)	Active: UPA 15 mg QD (N=42) n (%)	Active: UPA 30 mg QD (N=42) n (%)	Active: Total (N=84) n (%)
Subjects with any treatment-emergent				
Adverse event (AE)	18 (45.0)	26 (61.9)	34 (81.0)	60 (71.4)
AE with reasonable possibility of being drug related[a]	6 (15.0)	14 (33.3)	18 (42.9)	32 (38.1)
Severe AE	1 (2.5)	5 (11.9)	0	5 (6.0)
Serious AE	1 (2.5)	1 (2.4)	0	1 (1.2)
SAE with reasonable possibility of being drug related[a]	0	1 (2.4)	0	1 (1.2)
AE leading to discontinuation of study drug	1 (2.5)	0	0	0
AE leading to death	0	0	0	0
All deaths	0	0	0	0
Occurring <= 30 days after the last dose	0	0	0	0
Occurring > 30 days after the last dose	0	0	0	0

AE = adverse event, BE = blind extention, CTCAE = Common Terminology Criteria Adverse Events, DB = double-blind, QD = once daily, SAE = serious adverse event, UPA = upadacitinib.

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly. Severe adverse events are defined as events with grade 3 or above based on the Common Terminology Criteria Adverse Events (CTCAE) version 5.0. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

a. As assessed by investigator.

相互参照：M16-045 試験 CSR W16 Table 14.3 1.1.1.2

表 2.7.4-66. 投与 16 週時までの成人被験者の有害事象の概要（Safety_DB_M 集団）：M16-045 試験

	Placebo (N=241) n (%)	Active: UPA 15 mg QD (N=239) n (%)	Active: UPA 30 mg QD (N=243) n (%)	Active: Total (N=482) n (%)
Subjects with any treatment-emergent				
Adverse event (AE)	148 (61.4)	150 (62.8)	175 (72.0)	325 (67.4)
AE with reasonable possibility of being drug related[a]	49 (20.3)	72 (30.1)	105 (43.2)	177 (36.7)
Severe AE	13 (5.4)	11 (4.6)	21 (8.6)	32 (6.6)
Serious AE	7 (2.9)	5 (2.1)	8 (3.3)	13 (2.7)
SAE with reasonable possibility of being drug related[a]	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
AE leading to discontinuation of study drug	11 (4.6)	4 (1.7)	11 (4.5)	15 (3.1)
AE leading to death	0	0	0	0
All deaths	0	0	0	0
Occurring <= 30 days after the last dose	0	0	0	0
Occurring > 30 days after the last dose	0	0	0	0

AE = adverse event, BE = blind extention, CTCAE = Common Terminology Criteria Adverse Events, DB = double-blind, QD = once daily, SAE = serious adverse event, UPA = upadacitinib.

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly. Severe adverse events are defined as events with grade 3 or above based on the Common Terminology Criteria Adverse Events (CTCAE) version 5.0. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

a. As assessed by investigator.

相互参照：M16-045 試験 CSR W16 Table 14.3 1.1.1.3

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

全体集団での有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 75.8%（304 / 401 名）及び UPA 30 mg 群 84.3%（344 / 408 名）であり，UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で高かった。重篤な有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 6.5%（26 / 401 名）及び UPA 30 mg 群 8.3%（34 / 408 名）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 4.5%（18 / 401 名）及び UPA 30 mg 群 7.1%（29 / 408 名）であった。Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現割合は，UPA 15 mg 群 11.5%（46 / 401 名）及び UPA 30 mg 群 17.4%（71 / 408 名）であった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 39.2%（157 / 401 名）及び UPA 30 mg 群 55.6%（227 / 408 名）であり，UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg

群で高かった。死亡に至った有害事象は，UPA 30 mg 群 1 名のみであった。UPA 15 mg 群で死亡に至った有害事象はなかった。

青少年被験者集団での有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 68.3%（41 / 60 名）及び UPA 30 mg 群 83.3%（50 / 60 名）であり，UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で高かった。重篤な有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 5.0%（3 / 60 名）及び UPA 30 mg 群 5.0%（3 / 60 名）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 5.0%（3 / 60 名）及び UPA 30 mg 群 5.0%（3 / 60 名）であった。いずれの UPA 投与群でも，死亡に至った有害事象はなかった。

青少年被験者集団での安全性プロファイルは，UPA 30 mg 群で死亡に至った有害事象が認められなかったこと以外は，全体集団と一貫していた。

表 2.7.4-67. 投与 52 週時までの有害事象の概要（ALL_UPA_M 集団）：M16-045 試験

	UPA 15 mg QD (N=401) n (%)	**UPA 30 mg QD (N=408) n (%)**	**Total (N=809) n (%)**
Subjects with any treatment-emergent			
Adverse event (AE)	304 (75.8)	344 (84.3)	648 (80.1)
AE with reasonable possibility of being drug related$	157 (39.2)	227 (55.6)	384 (47.5)
Severe AE	46 (11.5)	71 (17.4)	117 (14.5)
Serious AE	26 (6.5)	34 (8.3)	60 (7.4)
SAE with reasonable possibility of being drug related$	12 (3.0)	11 (2.7)	23 (2.8)
AE leading to discontinuation of study drug	18 (4.5)	29 (7.1)	47 (5.8)
AE leading to death	0	1 (0.2)	1 (0.1)
All deaths	0	1 (0.2)	1 (0.1)
Occurring <= 30 days after the last dose	0	1 (0.2)	1 (0.1)
Occurring > 30 days after the last dose	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of
upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Severe adverse events are defined as events with grade 3 or above based on the Common Terminology Criteria Adverse Events (CTCAE) version 5.0.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
$ As assessed by investigator.

相互参照：M16-045 試験 CSR W52 Table 14.3 1.1.1.1

105

表 2.7.4-68. 投与 52 週時までの青少年被験者集団の有害事象の概要（ALL_UPA_M 集団）：M16-045 試験

	UPA 15 mg QD (N=60) n (%)	UPA 30 mg QD (N=60) n (%)	Total (N=120) n (%)
Subjects with any treatment-emergent			
Adverse event (AE)	41 (68.3)	50 (83.3)	91 (75.8)
AE with reasonable possibility of being drug related$	22 (36.7)	31 (51.7)	53 (44.2)
Severe AE	6 (10.0)	6 (10.0)	12 (10.0)
Serious AE	3 (5.0)	3 (5.0)	6 (5.0)
SAE with reasonable possibility of being drug related$	3 (5.0)	3 (5.0)	6 (5.0)
AE leading to discontinuation of study drug	3 (5.0)	3 (5.0)	6 (5.0)
AE leading to death	0	0	0
All deaths	0	0	0
Occurring <= 30 days after the last dose	0	0	0
Occurring > 30 days after the last dose	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of
upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Severe adverse events are defined as events with grade 3 or above based on the Common Terminology Criteria Adverse Events (CTCAE) version 5.0.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
$ As assessed by investigator.

相互参照：M16-045 試験 CSR W52 Table 14.3 1.1.1.2

表 2.7.4-69. 投与 52 週時までの成人被験者の有害事象の概要（ALL_UPA_M 集団）：M16-045 試験

	UPA 15 mg QD (N=341) n (%)	UPA 30 mg QD (N=348) n (%)	Total (N=689) n (%)
Subjects with any treatment-emergent			
Adverse event (AE)	263 (77.1)	294 (84.5)	557 (80.8)
AE with reasonable possibility of being drug related$	135 (39.6)	196 (56.3)	331 (48.0)
Severe AE	40 (11.7)	65 (18.7)	105 (15.2)
Serious AE	23 (6.7)	31 (8.9)	54 (7.8)
SAE with reasonable possibility of being drug related$	9 (2.6)	8 (2.3)	17 (2.5)
AE leading to discontinuation of study drug	15 (4.4)	26 (7.5)	41 (6.0)
AE leading to death	0	1 (0.3)	1 (0.1)
All deaths	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Occurring <= 30 days after the last dose	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Occurring > 30 days after the last dose	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of
upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Severe adverse events are defined as events with grade 3 or above based on the Common Terminology Criteria Adverse Events (CTCAE) version 5.0.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
$ As assessed by investigator.

相互参照：M16-045 試験 CSR W52 Table 14.3 1.1.1.3

全体集団での曝露期間で調整後の 100 人年あたりの有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 262.4 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 330.9 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 6.5 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 10.0 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 4.5 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 7.8 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現率は，UPA 15 mg 群 13.2 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 20.8 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 85.2 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 126.1 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの死亡に至った有害事象は，UPA 30 mg 群 0.2 件 / 100 人年であった。

青少年被験者集団での曝露期間で調整後の 100 人年あたりの有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 246.8 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 282.8 件 / 100 人年であった。重篤な有害事象は，UPA 15 mg 群 4.1 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 5.2 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの治験薬

の投与中止に至った有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 5.5 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 7.7 件 / 100 人年であった。いずれの投与群でも死亡に至った有害事象はなかった。

表 2.7.4-70. 投与 52 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの有害事象の概要（ALL_UPA_M 集団）：M16-045 試験

	UPA 15 mg QD (N=401) (PYS=490.9) Events (E/100PY)	UPA 30 mg QD (N=408) (PYS=501.0) Events (E/100PY)	Total (N=809) (PYS=991.9) Events (E/100PY)
Any treatment-emergent			
Adverse event (AE)	1288 (262.4)	1658 (330.9)	2946 (297.0)
AE with reasonable possibility of being drug related$	418 (85.2)	632 (126.1)	1050 (105.9)
Severe AE	65 (13.2)	104 (20.8)	169 (17.0)
Serious AE	32 (6.5)	50 (10.0)	82 (8.3)
SAE with reasonable possibility of being drug related$	13 (2.6)	13 (2.6)	26 (2.6)
AE leading to discontinuation of study drug	22 (4.5)	39 (7.8)	61 (6.1)
AE leading to death	0	1 (0.2)	1 (0.1)
All deaths	0	1 (0.2)	1 (0.1)
Occurring <= 30 days after the last dose	0	1 (0.2)	1 (0.1)
Occurring > 30 days after the last dose	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of
upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Severe adverse events are defined as events with grade 3 or above based on the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0.
E/100PY = Events per 100 patient-years.
$ As assessed by investigator.

相互参照：M16-045 試験 CSR W52 Table 14.3 1.1.2.1

表 2.7.4-71. 投与 52 週時データカットオフまでの青少年被験者集団の 100 人年あたりの有害事象の概要（ALL_UPA_M 集団）：M16-045 試験

	UPA 15 mg QD (N=60) (PYS=73.3) Events (E/100PY)	UPA 30 mg QD (N=60) (PYS=77.4) Events (E/100PY)	Total (N=120) (PYS=150.8) Events (E/100PY)
Any treatment-emergent			
Adverse event (AE)	181 (246.8)	219 (282.8)	400 (265.3)
AE with reasonable possibility of being drug related$	70 (95.4)	89 (114.9)	159 (105.5)
Severe AE	9 (12.3)	7 (9.0)	16 (10.6)
Serious AE	3 (4.1)	4 (5.2)	7 (4.6)
SAE with reasonable possibility of being drug related$	3 (4.1)	3 (3.9)	6 (4.0)
AE leading to discontinuation of study drug	4 (5.5)	6 (7.7)	10 (6.6)
AE leading to death	0	0	0
All deaths	0	0	0
Occurring <= 30 days after the last dose	0	0	0
Occurring > 30 days after the last dose	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of
upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Severe adverse events are defined as events with grade 3 or above based on the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0.
E/100PY = Events per 100 patient-years.
$ As assessed by investigator.

相互参照：M16-045 試験 CSR W52 Table 14.3 1.1.2.2

表 2.7.4-72. 投与 52 週時データカットオフまでの成人被験者集団の 100 人年あたりの有害事象の概要（ALL_UPA_M 集団）：M16-045 試験

	UPA 15 mg QD (N=341) (PYS=417.5) Events (E/100PY)	UPA 30 mg QD (N=348) (PYS=423.6) Events (E/100PY)	Total (N=689) (PYS=841.1) Events (E/100PY)
Any treatment-emergent			
Adverse event (AE)	1107 (265.1)	1439 (339.7)	2546 (302.7)
AE with reasonable possibility of being drug related$	348 (83.3)	543 (128.2)	891 (105.9)
Severe AE	56 (13.4)	97 (22.9)	153 (18.2)
Serious AE	29 (6.9)	46 (10.9)	75 (8.9)
SAE with reasonable possibility of being drug related$	10 (2.4)	10 (2.4)	20 (2.4)
AE leading to discontinuation of study drug	18 (4.3)	33 (7.8)	51 (6.1)
AE leading to death	0	1 (0.2)	1 (0.1)
All deaths	0	1 (0.2)	1 (0.1)
Occurring <= 30 days after the last dose	0	1 (0.2)	1 (0.1)
Occurring > 30 days after the last dose	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of
upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Severe adverse events are defined as events with grade 3 or above based on the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0.
E/100PY = Events per 100 patient-years.
$ As assessed by investigator.

相互参照：M16-045 試験 CSR W52 Table 14.3 1.1.2.3

M16-047 試験

投与 16 週時までの全体集団，青少年被験者集団及び成人被験者集団の有害事象の概要（発現割合）を表 2.7.4-73（全体集団），表 2.7.4-74（青少年被験者集団）及び表 2.7.4-75（成人被験者集団）に示す。投与 52 週時データカットオフまでの全体集団，青少年被験者集団及び成人被験者集団の有害事象の概要（発現割合）を表 2.7.4-76（全体集団），表 2.7.4-77（青少年被験者集団）及び表 2.7.4-78（成人被験者集団）に，100 人年あたりの有害事象の概要（件 / 100 人年）を表 2.7.4-79（全体集団），表 2.7.4-80（青少年被験者集団）及び表 2.7.4-81（成人被験者集団）に示す。

投与 16 週時まで

全体集団での有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 66.7%（200 / 300 名），UPA 30 mg 群 72.4%（215 / 297 名）及び PBO 群 62.7%（190 / 303 名）であり，UPA 15 mg 群及び PBO 群と比較して，UPA 30 mg 群で高かった。重篤な有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 2.3%（7 / 300 名），UPA 30 mg 群 1.3%（4 / 297 名）及び PBO 群 3.0%（9 / 303 名）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 1.3%（4 / 300 名），UPA 30 mg 群 1.3%（4 / 297 名）及び PBO 群 2.3%（7 / 303 名）であった。Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現割合は，UPA 15 mg 群 5.3%（16 / 300 名），UPA 30 mg 群 3.4%（10 / 297 名）及び PBO 群 5.0%（15 / 303 名）であった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 37.3%（112 / 300 名），UPA 30 mg 群 43.4%（129 / 297 名）及び PBO 群 21.8%（66 / 303 名）であり，PBO 群と比較して UPA 投与群で高く，UPA 30 mg 群で最も高かった。いずれの投与群でも死亡に至った有害事象はなかった。

青少年被験者集団での有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 69.2%（27 / 39 名），UPA 30 mg 群 83.8%（31 / 37 名）及び PBO 群 43.6%（17 / 39 名）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 2.6%（1 / 39 名）及び PBO 群 2.6%（1 / 39 名）であった。UPA 30 mg 群では治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。いずれの投与群でも，死亡に至った有害事象又は重篤な有害事象はなかった。

青少年被験者集団での安全性プロファイルは，いずれの投与群でも重篤な有害事象が報告されず，UPA 30 mg 群及び PBO 群で Grade 3 以上の有害事象，UPA 30 mg 群で治験薬の投与中止に至った有害事象の報告がなかったこと以外は，全体集団と一貫していた。

表 2.7.4-73. 投与 16 週時までの有害事象の概要（Safety_DB_M 集団）：M16-047 試験

	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
Subjects with any treatment-emergent				
Adverse event (AE)	190 (62.7)	200 (66.7)	215 (72.4)	415 (69.5)
AE with reasonable possibility of being drug related[a]	66 (21.8)	112 (37.3)	129 (43.4)	241 (40.4)
Severe AE	15 (5.0)	16 (5.3)	10 (3.4)	26 (4.4)
Serious AE	9 (3.0)	7 (2.3)	4 (1.3)	11 (1.8)
SAE with reasonable possibility of being drug related[a]	1 (0.3)	4 (1.3)	0	4 (0.7)
AE leading to discontinuation of study drug	7 (2.3)	4 (1.3)	4 (1.3)	8 (1.3)
AE leading to death	0	0	0	0
All deaths	0	0	0	0
Occurring <= 30 days after the last dose	0	0	0	0
Occurring > 30 days after the last dose	0	0	0	0

AE = adverse event, BE = blind extention, CTCAE = Common Terminology Criteria Adverse Events, DB = double-blind, QD = once daily, SAE = serious adverse event, TCS = topical corticosteroids, UPA = upadacitinib.

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly. Severe adverse events are defined as events with grade 3 or above based on the Common Terminology Criteria Adverse Events (CTCAE) version 5.0. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

a. As assessed by investigator.

相互参照：M16-047 試験 CSR W16 Table 14.3 1.1.1.1

表 2.7.4-74. 投与 16 週時までの青少年被験者集団の有害事象の概要（Safety_DB_M 集団）：M16-047 試験

	Placebo + TCS (N=39) n (%)	Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=39) n (%)	Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=37) n (%)	Total (N=76) n (%)
Subjects with any treatment-emergent				
Adverse event (AE)	17 (43.6)	27 (69.2)	31 (83.8)	58 (76.3)
AE with reasonable possibility of being drug related[a]	6 (15.4)	11 (28.2)	15 (40.5)	26 (34.2)
Severe AE	0	3 (7.7)	0	3 (3.9)
Serious AE	0	0	0	0
SAE with reasonable possibility of being drug related[a]	0	0	0	0
AE leading to discontinuation of study drug	1 (2.6)	1 (2.6)	0	1 (1.3)
AE leading to death	0	0	0	0
All deaths	0	0	0	0
Occurring <= 30 days after the last dose	0	0	0	0
Occurring > 30 days after the last dose	0	0	0	0

AE = adverse event, BE = blind extention, CTCAE = Common Terminology Criteria Adverse Events, DB = double-blind, QD = once daily, SAE = serious adverse event, TCS = topical corticosteroids, UPA = upadacitinib.

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly. Severe adverse events are defined as events with grade 3 or above based on the Common Terminology Criteria Adverse Events (CTCAE) version 5.0. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

a. As assessed by investigator.

相互参照：M16-047 試験 CSR W16 Table 14.3 1.1.1.2

表 2.7.4-75. 投与 16 週時までの成人被験者集団の有害事象の概要（Safety_DB_M 集団）：M16-047 試験

	Placebo + TCS (N=264) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=261) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=260) n (%)	Total (N=521) n (%)
Subjects with any treatment-emergent				
Adverse event (AE)	173 (65.5)	173 (66.3)	184 (70.8)	357 (68.5)
AE with reasonable possibility of being drug related[a]	60 (22.7)	101 (38.7)	114 (43.8)	215 (41.3)
Severe AE	15 (5.7)	13 (5.0)	10 (3.8)	23 (4.4)
Serious AE	9 (3.4)	7 (2.7)	4 (1.5)	11 (2.1)
SAE with reasonable possibility of being drug related[a]	1 (0.4)	4 (1.5)	0	4 (0.8)
AE leading to discontinuation of study drug	6 (2.3)	3 (1.1)	4 (1.5)	7 (1.3)
AE leading to death	0	0	0	0
All deaths	0	0	0	0
Occurring <= 30 days after the last dose	0	0	0	0
Occurring > 30 days after the last dose	0	0	0	0

AE = adverse event, BE = blind extention, CTCAE = Common Terminology Criteria Adverse Events, DB = double-blind; QD = once daily, SAE = serious adverse event, TCS = topical corticosteroids, UPA = upadacitinib.

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly. Severe adverse events are defined as events with grade 3 or above based on the Common Terminology Criteria Adverse Events (CTCAE) version 5.0. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

a. As assessed by investigator.

相互参照：M16-047 試験 CSR W16 Table 14.3 1.1.1.3

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

全体集団での有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 80.4%（356 / 443 名）及び UPA 30 mg 群 86.0%（375/ 436 名）であり，UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で高かった。重篤な有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 5.6%（25 / 443 名）及び UPA 30 mg 群 6.2%（27 / 436 名）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 4.1%（18 / 443 名）及び UPA 30 mg 群 3.7%（16 / 436 名）であった。Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現割合は，UPA 15 mg 群 11.1%（49 / 443 名）及び UPA 30 mg 群 11.5%（50 / 436 名）であった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 46.7%（207 / 443 名）及び UPA 30 mg 群 54.8%（239 / 436 名）であり，UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で高かった。いずれの投与群でも、死亡に至った有害事象はなかった。

青少年被験者集団での有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 87.9%（51 / 58 名）及び UPA 30 mg 群 81.5%（44 / 54 名）であった。重篤な有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 3.4%（2 / 58 名）及び UPA 30 mg 群 1.9%（1 / 54 名）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 5.2%（3 / 58 名）であり，UPA 30 mg 群ではなかった。いずれの投与群でも，死亡に至った有害事象はなかった。

青少年被験者集団での安全性プロファイルは，全体集団と一貫していた。

表 2.7.4-76. 投与 52 週時までの有害事象の概要（ALL_UPA_M 集団）：M16-047 試験

	UPA 15 mg QD + TCS (N=443) n (%)	**UPA 30 mg QD + TCS (N=436) n (%)**	**Total (N=879) n (%)**
Subjects with any treatment-emergent			
Adverse event (AE)	356 (80.4)	375 (86.0)	731 (83.2)
AE with reasonable possibility of being drug related$	207 (46.7)	239 (54.8)	446 (50.7)
Severe AE	49 (11.1)	50 (11.5)	99 (11.3)
Serious AE	25 (5.6)	27 (6.2)	52 (5.9)
SAE with reasonable possibility of being drug related$	10 (2.3)	7 (1.6)	17 (1.9)
AE leading to discontinuation of study drug	18 (4.1)	16 (3.7)	34 (3.9)
AE leading to death	0	0	0
All deaths	0	0	0
Occurring <= 30 days after the last dose	0	0	0
Occurring > 30 days after the last dose	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of
upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Severe adverse events are defined as events with grade 3 or above based on the Common Terminology Criteria Adverse Events (CTCAE) version 5.0.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
$ As assessed by investigator.

相互参照：M16-047 試験 CSR W52 Table 14.3 1.1.1.1

表 2.7.4-77. 投与 52 週時までの青少年被験者集団の有害事象の概要（ALL_UPA_M 集団）：M16-047 試験

	UPA 15 mg QD + TCS (N=58) n (%)	UPA 30 mg QD + TCS (N=54) n (%)	Total (N=112) n (%)
Subjects with any treatment-emergent			
Adverse event (AE)	51 (87.9)	44 (81.5)	95 (84.8)
AE with reasonable possibility of being drug related$	27 (46.6)	28 (51.9)	55 (49.1)
Severe AE	10 (17.2)	6 (11.1)	16 (14.3)
Serious AE	2 (3.4)	1 (1.9)	3 (2.7)
SAE with reasonable possibility of being drug related$	1 (1.7)	1 (1.9)	2 (1.8)
AE leading to discontinuation of study drug	3 (5.2)	0	3 (2.7)
AE leading to death	0	0	0
All deaths	0	0	0
Occurring <= 30 days after the last dose	0	0	0
Occurring > 30 days after the last dose	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of
upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Severe adverse events are defined as events with grade 3 or above based on the Common Terminology Criteria Adverse Events (CTCAE) version 5.0.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
$ As assessed by investigator.

相互参照：M16-047 試験 CSR W52 Table 14.3 1.1.1.2

表 2.7.4-78. 投与 52 週時までの成人被験者の有害事象の概要（ALL_UPA_M 集団）：M16-047 試験

	UPA 15 mg QD + TCS (N=385) n (%)	UPA 30 mg QD + TCS (N=382) n (%)	Total (N=767) n (%)
Subjects with any treatment-emergent			
Adverse event (AE)	305 (79.2)	331 (86.6)	636 (82.9)
AE with reasonable possibility of being drug related$	180 (46.8)	211 (55.2)	391 (51.0)
Severe AE	39 (10.1)	44 (11.5)	83 (10.8)
Serious AE	23 (6.0)	26 (6.8)	49 (6.4)
SAE with reasonable possibility of being drug related$	9 (2.3)	6 (1.6)	15 (2.0)
AE leading to discontinuation of study drug	15 (3.9)	16 (4.2)	31 (4.0)
AE leading to death	0	0	0
All deaths	0	0	0
Occurring <= 30 days after the last dose	0	0	0
Occurring > 30 days after the last dose	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of
upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Severe adverse events are defined as events with grade 3 or above based on the Common Terminology Criteria Adverse Events (CTCAE) version 5.0.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
$ As assessed by investigator.

相互参照：M16-047 試験 CSR W52 Table 14.3 1.1.1.3

全体集団での曝露期間で調整後の 100 人年あたりの有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 338.0 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 346.6 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 8.0 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 8.1 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 3.9 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 3.8 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現率は，UPA 15 mg 群 13.1 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 13.3 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 124.0 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 135.4 件 / 100 人年であった。いずれの投与群でも，死亡に至った有害事象はなかった。

青少年被験者集団での曝露期間で調整後の 100 人年あたりの有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 324.8 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 310.0 件 / 100 人年であった。重篤な有害事象は，UPA 15 mg 群 5.7 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 1.4 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 4.3 件 / 100 人年であり，UPA 30 mg 群ではなかった。いずれの投与群でも，死亡に至った有害事象はなかった。

表 2.7.4-79. 投与 52 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの有害事象の概要（ALL_UPA_M 集団）：M16-047 試験

	UPA 15 mg QD + TCS (N=443) (PYS=511.9) Events (E/100PY)	**UPA 30 mg QD + TCS (N=436) (PYS=533.1) Events (E/100PY)**	**Total (N=879) (PYS=1045.0) Events (E/100PY)**
Any treatment-emergent			
Adverse event (AE)	1730 (338.0)	1848 (346.6)	3578 (342.4)
AE with reasonable possibility of being drug related$	635 (124.0)	722 (135.4)	1357 (129.9)
Severe AE	67 (13.1)	71 (13.3)	138 (13.2)
Serious AE	41 (8.0)	43 (8.1)	84 (8.0)
SAE with reasonable possibility of being drug related$	11 (2.1)	8 (1.5)	19 (1.8)
AE leading to discontinuation of study drug	20 (3.9)	20 (3.8)	40 (3.8)
AE leading to death	0	0	0
All deaths	0	0	0
Occurring <= 30 days after the last dose	0	0	0
Occurring > 30 days after the last dose	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of
upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Severe adverse events are defined as events with grade 3 or above based on the Common Terminology Criteria Adverse Events (CTCAE) version 5.0.
E/100PY = Events per 100 patient-years.
$ As assessed by investigator.

相互参照：M16-047 試験 CSR W52 Table 14.3 1.1.2.1

表 2.7.4-80. 投与 52 週時データカットオフまでの青少年被験者集団の 100 人年あたりの有害事象の概要（ALL_UPA_M 集団）：M16-047 試験

	UPA 15 mg QD + TCS (N=58) (PYS=70.5) Events (E/100PY)	**UPA 30 mg QD + TCS (N=54) (PYS=70.3) Events (E/100PY)**	**Total (N=112) (PYS=140.8) Events (E/100PY)**
Any treatment-emergent			
Adverse event (AE)	229 (324.8)	218 (310.0)	447 (317.4)
AE with reasonable possibility of being drug related$	100 (141.9)	82 (116.6)	182 (129.2)
Severe AE	13 (18.4)	6 (8.5)	19 (13.5)
Serious AE	4 (5.7)	1 (1.4)	5 (3.6)
SAE with reasonable possibility of being drug related$	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
AE leading to discontinuation of study drug	3 (4.3)	0	3 (2.1)
AE leading to death	0	0	0
All deaths	0	0	0
Occurring <= 30 days after the last dose	0	0	0
Occurring > 30 days after the last dose	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of
upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Severe adverse events are defined as events with grade 3 or above based on the Common Terminology Criteria Adverse Events (CTCAE) version 5.0.
E/100PY = Events per 100 patient-years.
$ As assessed by investigator.

相互参照：M16-047 試験 CSR W52 Table 14.3 1.1.2.2

表 2.7.4-81. 投与 52 週時データカットオフまでの成人被験者集団の 100 人年あたりの有害事象の概要（ALL_UPA_M 集団）：M16-047 試験

	UPA 15 mg QD + TCS (N=385) (PYS=441.4) Events (E/100PY)	UPA 30 mg QD + TCS (N=382) (PYS=462.8) Events (E/100PY)	Total (N=767) (PYS=904.2) Events (E/100PY)
Any treatment-emergent			
Adverse event (AE)	1501 (340.0)	1630 (352.2)	3131 (346.3)
AE with reasonable possibility of being drug related$	535 (121.2)	640 (138.3)	1175 (129.9)
Severe AE	54 (12.2)	65 (14.0)	119 (13.2)
Serious AE	37 (8.4)	42 (9.1)	79 (8.7)
SAE with reasonable possibility of being drug related$	10 (2.3)	7 (1.5)	17 (1.9)
AE leading to discontinuation of study drug	17 (3.9)	20 (4.3)	37 (4.1)
AE leading to death	0	0	0
All deaths	0	0	0
Occurring <= 30 days after the last dose	0	0	0
Occurring > 30 days after the last dose	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of
upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Severe adverse events are defined as events with grade 3 or above based on the Common Terminology Criteria Adverse Events (CTCAE) version 5.0.
E/100PY = Events per 100 patient-years.
$ As assessed by investigator.

相互参照：M16-047 試験 CSR W52 Table 14.3 1.1.2.3

M17-377 試験

投与 16 週時までの全体集団，青少年被験者集団及び成人被験者集団の有害事象の概要（発現割合）を表 2.7.4-82（全体集団及び青少年被験者集団）及び表 2.7.4-83（成人被験者集団）に，投与 24 週時データカットオフまでの全体集団，青少年被験者集団及び成人被験者集団の有害事象の概要（発現割合）を表 2.7.4-84（全体集団及び青少年被験者集団）及び表 2.7.4-85（成人被験者集団），100 人年あたりの有害事象の概要（件 / 100 人年）を表 2.7.4-86（全体集団），表 2.7.4-87（青少年被験者集団）及び表 2.7.4-88（成人被験者集団）に示す。投与 52 週時データカットオフまでの全体集団，青少年被験者集団及び成人被験者集団の有害事象の概要（発現割合）を表 2.7.4-89（全体集団及び青少年被験者集団）及び表 2.7.4-90（成人被験者集団），100 人

年あたりの有害事象の概要（件 / 100 人年）を表 2.7.4-91（全体集団及び青少年被験者集団）及び表 2.7.4-92（成人被験者集団）に示す。

投与 16 週時まで

全体集団での有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 56.0%（51 / 91 名），UPA 30 mg 群 63.7%（58 / 91 名）及び PBO 群 42.2%（38 / 90 名）であり，UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg 群で PBO 群と比較して高かった。重篤な有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 1.1%（1 / 91 名），UPA 30 mg 群 1.1%（1 / 91 名）及び PBO 群 1.1%（1 / 90 名）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 2.2%（2 / 91 名），UPA 30 mg 群 1.1%（1 / 91 名）及び PBO 群 1.1%（1 / 90 名）であった。Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現割合は，UPA 15 mg 群 2.2%（2 / 91 名）及び UPA 30 mg 群 4.4%（4 / 91 名）であった。PBO 群では Grade 3 以上の有害事象はなかった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 13.2%（12 / 91 名），UPA 30 mg 群 26.4%（24 / 91 名）及び PBO 群 12.2%（11 / 90 名）であり，UPA 30 mg 群で UPA 15 mg 群及び PBO 群と比較して高かった。いずれの投与群でも死亡に至った有害事象はなかった。

青少年被験者集団での有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 90.0%（9 / 10 名），UPA 30 mg 群 80.0%（8 / 10 名）及び PBO 群 66.7%（6 / 9 名）であった。いずれの投与群でも，死亡に至った有害事象，重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

表 2.7.4-82. 投与 16 週時までの全体集団及び青少年被験者集団の有害事象の概要（Safety DB 集団）：M17-377 試験

	Overall Safety_DB Population				Adolescent Safety_DB Population			
	PBO N = 90 n (%)	UPA 15 mg QD N = 91 n (%)	UPA 30 mg QD N = 91 n (%)	UPA Total N = 182 n (%)	PBO N = 9 n (%)	UPA 15 mg QD N = 10 n (%)	UPA 30 mg QD N = 10 n (%)	UPA Total N = 20 n (%)
Any AE	38 (42.2)	51 (56.0)	58 (63.7)	109 (59.9)	6 (66.7)	9 (90.0)	8 (80.0)	7 (85.0)
AE with reasonable possibility of being drug related[a]	11 (12.2)	12 (13.2)	24 (26.4)	36 (19.8)	1 (11.1)	2 (20.0)	1 (10.0)	3 (15.0)
AE leading to discontinuation of study drug	1 (1.1)	2 (2.2)	1 (1.1)	3 (1.6)	0	0	0	0
Any SAE	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)	0	0	0	0
SAE with reasonable possibility of being drug related[a]	0	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)	0	0	0	0
Any severe AE	0	2 (2.2)	4 (4.4)	6 (3.3)	0	0	1 (10.0)	1(5.0)
AE leading to death	0	0	0	0	0	0	0	0
Any death	0	0	0	0	0	0	0	0

AE = adverse event, BE = blind extension, DB = double-blind, PBO = placebo, QD = once daily, SAE = serious adverse event, TEAE = treatment emergent adverse event, UPA = upadacitinib.

Note: For subjects who do not enter BE period, TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug. For subjects who enter BE period, TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug in DB period and before the first dose of study drug in BE period. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

a. As assessed by investigator.

相互参照：M17-377 試験 CSR W24 Table 11, Table 14.3 1.1.1.1, Table 14.3 1.1.1.2

122

表 2.7.4-83. 投与 16 週時までの成人被験者集団の有害事象の概要（Safety DB 集団）：M17-377 試験

	Placebo (N=81) n (%)	UPA 15 mg QD (N=81) n (%)	UPA 30 mg QD (N=81) n (%)	UPA Total (N=162) n (%)
Any AE	32 (39.5)	42 (51.9)	50 (61.7)	92 (56.8)
AE with reasonable possibility of being drug related[a]	10 (12.3)	10 (12.3)	23 (28.4)	33 (20.4)
AE leading to discontinuation of study drug	1 (1.2)	2 (2.5)	1 (1.2)	3 (1.9)
Any SAE	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)
SAE with reasonable possibility of being drug related[a]	0	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)
Any severe AE	0	2 (2.5)	3 (3.7)	5 (3.1)
AE leading to death	0	0	0	0
Any death	0	0	0	0

AE = adverse event, BE = blind extension, DB = double-blind, QD = once daily, SAE = serious adverse event, TEAE = treatment emergent adverse event, UPA = upadacitinib.

Note: For subjects who do not enter BE period, TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug. For subjects who enter BE period, TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug in DB period and before the first dose of study drug in BE period. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

a. As assessed by investigator.

相互参照：M17-377 試験 CSR W24 Table 14.3 1.1.1.3

投与 24 週時データカットオフ

全体集団での有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 60.2%（80 / 133 名）及び UPA 30 mg 群 69.9%（95 / 136 名）であった。重篤な有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 3.0%（4 / 133 名）及び UPA 30 mg 群 2.2%（3 / 136 名）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 3.0%（4 / 133 名）及び UPA 30 mg 群 0.7%（1 / 136 名）であった。Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現割合は，UPA 15 mg 群 4.5%（6 / 133 名）及び UPA 30 mg 群 5.9%（8 / 136 名）であった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 21.8%（29 / 133 名）及び UPA 30 mg 群 31.6%（43 / 136 名）であり，UPA 30 mg 群で高かった。いずれの投与群でも死亡に至った有害事象はなかった。

青少年被験者集団での有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 64.3%（9 / 14 名）及び UPA 30 mg 群 78.6%（11 / 14 名）であった。いずれの投与群でも重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象はなかった。

表 2.7.4-84. 投与 24 週時データカットオフまでの全体集団及び青少年被験者集団の有害事象の概要（ALL UPA 集団）：M17-377 試験

	Overall ALL_UPA Population			Adolescent ALL_UPA Population		
	UPA 15 mg QD N = 133 n (%)	**UPA 30 mg QD N = 136 n (%)**	**UPA Total N =269 n (%)**	**UPA 15 mg QD N = 14 n (%)**	**UPA 30 mg QD N = 14 n (%)**	**UPA Total N = 28 n (%)**
Any AE	80 (60.2)	95 (69.9)	175 (65.1)	9 (64.3)	11 (78.6)	20 (71.4)
AE with reasonable possibility of being drug related[a]	29 (21.8)	43 (31.6)	72 (26.8)	4 (28.6)	3 (21.4)	7 (25.0)
AE leading to discontinuation of study drug	4 (3.0)	1 (0.7)	5 (1.9)	1 (7.1)	0	1 (3.6)
Any SAE	4 (3.0)	3 (2.2)	7 (2.6)	0	0	0
SAE with reasonable possibility of being drug related[a]	3 (2.3)	3 (2.2)	6 (2.2)	0	0	0
Any severe AE	6 (4.5)	8 (5.9)	14 (5.2)	0	1 (7.1)	1 (3.6)
AE leading to death	0	0	0	0	0	0
Any death	0	0	0	0	0	0

AE = adverse event, QD = once daily, SAE = serious adverse event, TEAE = treatment emergent adverse event, UPA = upadacitinib.

Note: TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

a. As assessed by investigator.

相互参照：M17-377 試験 CSR W24 Table 12, Table 14.3 1.1.2.1, Table 14.3 1.1.2.2

表 2.7.4-85. 投与 24 週時データカットオフまでの成人被験者集団の有害事象の概要（ALL UPA 集団）：M17-377 試験

	UPA 15 mg QD (N=119) n (%)	UPA 30 mg QD (N=122) n (%)	UPA Total (N=241) n (%)
Any AE	71 (59.7)	84 (68.9)	155 (64.3)
AE with reasonable possibility of being drug related[a]	25 (21.0)	40 (32.8)	65 (27.0)
AE leading to discontinuation of study drug	3 (2.5)	1 (0.8)	4 (1.7)
Any SAE	4 (3.4)	3 (2.5)	7 (2.9)
SAE with reasonable possibility of being drug related[a]	3 (2.5)	3 (2.5)	6 (2.5)
Any severe AE	6 (5.0)	7 (5.7)	13 (5.4)
AE leading to death	0	0	0
Any death	0	0	0

AE = adverse event, QD = once daily, SAE = serious adverse event, TEAE = treatment emergent adverse event, UPA = upadacitinib.

Note: TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

a. As assessed by investigator.

相互参照：M17-377 試験 CSR W24 Table 14.3 1.1.2.3

全体集団での曝露期間で調整後の 100 人年あたりの有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 251.3 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 300.7 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 4.8 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 3.7 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 4.8 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 1.2 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現率は，UPA 15 mg 群 7.2 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 11.0 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 71.3 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 95.7 件 / 100 人年であった。いずれの投与群でも死亡に至った有害事象はなかった。

青少年被験者集団での曝露期間で調整後の 100 人年あたりの有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 271.2 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 382.2 件 / 100 人年であった。いずれの投与群でも重篤な有害事象はなかった。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 10.0 件 / 100 人年であり，UPA 30 mg 群では報告されなかった。100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現率は，UPA 30 mg 群 11.6 件 / 100 人年であり，UPA 15 mg 群では報告されなかった。100 人年あたりの治験薬と関

連ありの有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 90.4 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 57.9 件 / 100 人年であった。いずれの投与群でも死亡に至った有害事象はなかった。

表 2.7.4-86. 投与 24 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの有害事象の概要（ALL UPA 集団）：M17-377 試験

	UPA 15 mg QD (N=133) (PYS=82.8) Events (E/100PY)	UPA 30 mg QD (N=136) (PYS=81.5) Events (E/100PY)	UPA Total (N=269) (PYS=164.2) Events (E/100PY)
Any treatment-emergent			
Adverse event (AE)	208 (251.3)	245 (300.7)	453 (275.8)
AE with reasonable possibility of being drug related[a]	59 (71.3)	78 (95.7)	137 (83.4)
Severe AE	6 (7.2)	9 (11.0)	15 (9.1)
Serious AE	4 (4.8)	3 (3.7)	7 (4.3)
SAE with reasonable possibility of being drug related[a]	3 (3.6)	3 (3.7)	6 (3.7)
AE leading to discontinuation of study drug	4 (4.8)	1 (1.2)	5 (3.0)
AE leading to death	0	0	0
Any death			
Occurring <= 30 days after the last dose	0	0	0
Occurring > 30 days after the last dose	0	0	0

AE = adverse event, QD = once daily, SAE = serious adverse event, TEAE = treatment emergent adverse event, UPA = upadacitinib.

Note: TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.

E/100PY = Events per 100 patient-years.

a. As assessed by investigator.

相互参照：M17-377 試験 CSR W24 Table 14.3 1.2.2.1

表 2.7.4-87. 投与 24 週時データカットオフまでの青少年被験者集団の 100 人年あたりの有害事象の概要（ALL UPA 集団）：M17-377 試験

	UPA 15 mg QD (N=14) (PYS=10.0) Events (E/100PY)	UPA 30 mg QD (N=14) (PYS=8.6) Events (E/100PY)	UPA Total (N=28) (PYS=18.6) Events (E/100PY)
Any treatment-emergent			
Adverse event (AE)	27 (271.2)	33 (382.2)	60 (322.7)
AE with reasonable possibility of being drug related[a]	9 (90.4)	5 (57.9)	14 (75.3)
Severe AE	0	1 (11.6)	1 (5.4)
Serious AE	0	0	0
SAE with reasonable possibility of being drug related[a]	0	0	0
AE leading to discontinuation of study drug	1 (10.0)	0	1 (5.4)
AE leading to death	0	0	0
Any death			
Occurring <= 30 days after the last dose	0	0	0
Occurring > 30 days after the last dose	0	0	0

AE = adverse event, DB = double-blind, QD = once daily, SAE = serious adverse event, TEAE = treatment emergent adverse event, UPA = upadacitinib.

Note: TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.

E/100PY = Events per 100 patient-years.

a. As assessed by investigator.

相互参照：M17-377 試験 CSR W24 Table 14.3 1.2.2.2

表 2.7.4-88. 投与 24 週時データカットオフまでの成人被験者集団の 100 人年あたりの有害事象の概要（ALL UPA 集団）：M17-377 試験

	UPA 15 mg QD (N=119) (PYS=72.8) Events (E/100PY)	UPA 30 mg QD (N=122) (PYS=72.8) Events (E/100PY)	UPA Total (N=241) (PYS=145.6) Events (E/100PY)
Any treatment-emergent			
Adverse event (AE)	181 (248.6)	212 (291.1)	393 (269.8)
AE with reasonable possibility of being drug related[a]	50 (68.7)	73 (100.2)	123 (84.5)
Severe AE	6 (8.2)	8 (11.0)	14 (9.6)
Serious AE	4 (5.5)	3 (4.1)	7 (4.8)
SAE with reasonable possibility of being drug related[a]	3 (4.1)	3 (4.1)	6 (4.1)
AE leading to discontinuation of study drug	3 (4.1)	1 (1.4)	4 (2.7)
AE leading to death	0	0	0
Any death			
Occurring <= 30 days after the last dose	0	0	0
Occurring > 30 days after the last dose	0	0	0

AE = adverse event, QD = once daily, SAE = serious adverse event, TEAE = treatment emergent adverse event, UPA = upadacitinib.

Note: TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.

E/100PY = Events per 100 patient-years.

a. As assessed by investigator.

相互参照：M17-377 試験 CSR W24 Table 14.3 1.2.2.3

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

全体集団での有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 75.2%（100 / 133 名）及び UPA 30 mg 群 80.9%（110 / 136 名）であった。重篤な有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 4.5%（6 / 133 名）及び UPA 30 mg 群 2.9%（4 / 136 名）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 3.0%（4 / 133 名）及び UPA 30 mg 群 2.2%（3 / 136 名）であった。Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現割合は，UPA 15 mg 群 7.5%（10 / 133 名）及び UPA 30 mg 群 7.4%（10 / 136 名）であった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 33.8%（45 / 133 名）及び UPA 30 mg 群 39.0%（53 / 136 名）であり，UPA 30 mg 群で高かった。いずれの投与群でも死亡に至った有害事象はなかった。

青少年被験者集団での有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 78.6%（11 / 14 名）及び UPA 30 mg 群 85.7%（12 / 14 名）であった。重篤な有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 7.1%（1 /

14 名）であり，UPA 30 mg 群では報告されなかった。いずれの投与群でも死亡に至った有害事象はなかった。

表 2.7.4-89. 投与 52 週時データカットオフまでの全体集団及び青少年被験者集団の有害事象の概要（ALL UPA 集団）：M17-377 試験

	Overall ALL_UPA Population			Adolescent ALL_UPA Population		
	UPA 15 mg QD N = 133 n (%)	**UPA 30 mg QD N = 136 n (%)**	**UPA Total N =269 n (%)**	**UPA 15 mg QD N = 14 n (%)**	**UPA 30 mg QD N = 14 n (%)**	**UPA Total N = 28 n (%)**
Any AE	100 (75.2)	110 (80.9)	210 (78.1)	11 (78.6)	12 (85.7)	23 (82.1)
AE with reasonable possibility of being drug related[a]	45 (33.8)	53 (39.0)	98 (36.4)	6 (42.9)	3 (21.4)	9 (32.1)
AE leading to discontinuation of study drug	4 (3.0)	3 (2.2)	7 (2.6)	1 (7.1)	1 (7.1)	2 (7.1)
Any SAE	6 (4.5)	4 (2.9)	10 (3.7)	1 (7.1)	0	1 (3.6)
SAE with reasonable possibility of being drug related[a]	4 (3.0)	4 (2.9)	8 (3.0)	1 (7.1)	0	1 (3.6)
Any severe AE	10 (7.5)	10 (7.4)	20 (7.4)	2 (14.3)	1 (7.1)	3 (10.7)
AE leading to death	0	0	0	0	0	0
Any death	0	0	0	0	0	0

AE = adverse event, QD = once daily, SAE = serious adverse event, TEAE = treatment emergent adverse event, UPA = upadacitinib.

Note: TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

a. As assessed by investigator.

相互参照：M17-377 試験 CSR W52 Table 14.3 1.1.2.1, Table 14.3 1.1.2.2

表 2.7.4-90. 投与 52 週時データカットオフまでの成人被験者集団の有害事象の概要（ALL UPA 集団）：M17-377 試験

	UPA 15 mg QD (N=119) n (%)	UPA 30 mg QD (N=122) n (%)	UPA Total (N=241) n (%)
Any AE	89 (74.8)	98 (80.3)	187 (77.6)
AE with reasonable possibility of being drug related[a]	39 (32.8)	50 (41.0)	89 (36.9)
AE leading to discontinuation of study drug	3 (2.5)	2 (1.6)	5 (2.1)
Any SAE	5 (4.2)	4 (3.3)	9 (3.7)
SAE with reasonable possibility of being drug related[a]	3 (2.5)	4 (3.3)	7 (2.9)
Any severe AE	8 (6.7)	9 (7.4)	17 (7.1)
AE leading to death	0	0	0
Any death	0	0	0

AE = adverse event, QD = once daily, SAE = serious adverse event, TEAE = treatment emergent adverse event, UPA = upadacitinib.

Note: TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

a. As assessed by investigator.

相互参照：M17-377 試験 CSR W52 Table 14.3 1.1.2.3

全体集団での曝露期間で調整後の 100 人年あたりの有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 224.2 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 257.8 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 4.0 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 3.3 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 2.6 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 2.0 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現率は，UPA 15 mg 群 6.6 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 8.0 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 59.5 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 72.1 件 / 100 人年であった。いずれの投与群でも死亡に至った有害事象はなかった。

青少年被験者集団での曝露期間で調整後の 100 人年あたりの有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 240.6 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 329.1 件 / 100 人年であった。重篤な有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 5.9 件 / 100 人年であり，UPA 30 mg 群では報告されなかった。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 5.9 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 6.9 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現率は，UPA 15 mg 群 11.7 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 6.9

件 / 100 人年であった。100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 76.3 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 34.3 件 / 100 人年であった。いずれの投与群でも死亡に至った有害事象はなかった。

表 2.7.4-91. 投与 52 週時データカットオフまでの全体集団及び青少年被験者集団の 100 人年あたりの有害事象の概要（ALL UPA 集団）：M17-377 試験

	Overall All_UPA Population			Adolescent All_UPA Population		
	UPA 15 mg QD (N = 133) (PYs = 151.2) Events (E/100 PY)	**UPA 30 mg QD (N = 136) (PYs = 149.7) Events (E/100 PY)**	**UPA Total (N = 269) (PYs = 300.9) Events (E/100 PY)**	**UPA 15 mg QD (N = 14) (PYs = 17.0) Events (E/100 PY)**	**UPA 30 mg QD (N = 14) (PYs = 14.6) Events (E/100 PY)**	**UPA Total (N = 28) (PYs = 31.6) Events (E/100 PY)**
Any AE	339 (224.2)	386 (257.8)	725 (240.9)	41 (240.6)	48 (329.1)	89 (281.4)
AE with reasonable possibility of being drug related[a]	90 (59.5)	108 (72.1)	198 (65.8)	13 (76.3)	5 (34.3)	18 (56.9)
AE leading to discontinuation of study drug	4 (2.6)	3 (2.0)	7 (2.3)	1 (5.9)	1 (6.9)	2 (6.3)
Any SAE	6 (4.0)	5 (3.3)	11 (3.7)	1 (5.9)	0	1 (3.2)
SAE with reasonable possibility of being drug related[a]	4 (2.6)	5 (3.3)	9 (3.0)	1 (5.9)	0	1 (3.2)
Any severe AE	10 (6.6)	12 (8.0)	22 (7.3)	2 (11.7)	1 (6.9)	3 (9.5)
AE leading to death	0	0	0	0	0	0
Any death	0	0	0	0	0	0

AE = adverse event; E/100 PY= events per 100 patient-years; PY(s) = patient-years; QD = once daily; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event; UPA = upadacitinib.

a. As assessed by investigator.

Note: TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

相互参照：M17-377 試験 CSR W52 Table 9, Table 14.3__1.2.2.1, Table 14.3__1.2.2.2

133

表 2.7.4-92. 投与 52 週時データカットオフまでの成人被験者集団の 100 人年あたりの有害事象の概要（ALL UPA 集団）：M17-377 試験

	Active		
	UPA 15 mg QD (N=119) (PYS=134.2) Events (E/100PY)	**UPA 30 mg QD (N=122) (PYS=135.1) Events (E/100PY)**	**UPA Total (N=241) (PYS=269.3) Events (E/100PY)**
Any treatment-emergent			
Adverse event (AE)	298 (222.1)	338 (250.1)	636 (236.2)
AE with reasonable possibility of being drug related$	77 (57.4)	103 (76.2)	180 (66.8)
Severe AE	8 (6.0)	11 (8.1)	19 (7.1)
Serious AE	5 (3.7)	5 (3.7)	10 (3.7)
SAE with reasonable possibility of being drug related$	3 (2.2)	5 (3.7)	8 (3.0)
AE leading to discontinuation of study drug	3 (2.2)	2 (1.5)	5 (1.9)
AE leading to death	0	0	0
Any death			
Occurring <= 30 days after the last dose	0	0	0
Occurring > 30 days after the last dose	0	0	0

Note: TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.
$ As assessed by investigator.
相互参照：M17-377 試験 CSR W52 Table 14.3 1.2.2.3

M16-048 試験

第 1 ピリオド（投与 16 週時まで）の有害事象の概要（発現割合）を表 2.7.4-93，第 2 ピリオド（投与 16 週時終了後から投与 88 週［最終評価］時まで）の有害事象の概要（ウパダシチニブ 30 mg のレスキュー治療切替え前まで）を表 2.7.4-94 に，全期間（投与 88 週［最終評価］時まで）の有害事象の概要（発現割合）及び 100 人年あたりの有害事象の概要（件 / 100 人年）を表 2.7.4-95 及び表 2.7.4-96 に示す。

第 1 ピリオド（投与 16 週時まで）

有害事象の発現割合は，UPA 7.5 mg 群（73.8%，31 / 42 名），UPA 15 mg 群（76.2%，32 / 42 名）及び UPA 30 mg 群（78.6%，33 / 42 名）で同程度であり，PBO 群（62.5%，25 / 40 名）と比較して高かった。重篤な有害事象の発現割合は，UPA 7.5 mg 群 4.8%（2 / 42 名），UPA 15 mg 群 2.4%（1 / 42 名）及び PBO 群 2.5%（1 / 40 名）であった。UPA 30 mg 群では重篤な有害事象

はなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，UPA 7.5 mg 群 9.5%（4 / 42 名），UPA 15 mg 群 4.8%（2 / 42 名），UPA 30 mg 群 9.5%（4 / 42 名）及び PBO 群 7.5%（3 / 40 名）であった。Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現割合は，UPA 15 mg 群 2.4%（1 / 42 名）及び PBO 群 2.5%（1 / 40 名）であった。UPA 7.5 mg 群及び UPA 30 mg 群では Grade 3 以上の有害事象はなかった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，UPA 7.5 mg 群 40.5%（17 / 42 名），UPA 15 mg 群 35.7%（15 / 42 名），UPA 30 mg 群 57.1%（24 / 42 名）及び PBO 群 27.5%（11 / 40 名）であった。いずれの投与群でも死亡に至った有害事象はなかった。

表 2.7.4-93. 第 1 ピリオド（投与 16 週時まで）の有害事象の概要（Safety 1 集団）：M16-048 試験

	PBO (N = 40)		UPA 7.5 mg QD (N = 42)		UPA 15 mg QD (N = 42)		UPA 30 mg QD (N = 42)	
Subjects with:	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
Any AE	25	(62.5)	31	(73.8)	32	(76.2)	33	(78.6)
Any SAE	1	(2.5)	2	(4.8)	1	(2.4)	0	
Any AE leading to discontinuation of study drug	3	(7.5)	4	(9.5)	2	(4.8)	4	(9.5)
Any severe AE	1	(2.5)	0		1	(2.4)	0	
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug[a]	11	(27.5)	17	(40.5)	15	(35.7)	24	(57.1)
Any AE leading to death	0		0		0		0	
Deaths	0		0		0		0	

AE = adverse event, PBO = placebo, QD = once daily, SAE = serious adverse event, TEAE = treatment emergent adverse event, UPA = upadacitinib.

Note: A TEAE was defined as any AE with an onset date on or after the first dose of study drug in Period 1 and prior to the first dose of study drug in Period 2 or up to 30 days after the last dose of study drug if subjects discontinued study drug prematurely from Period 1 of the study. Event with unknown or life-threatening toxicity grade is being counted as severe. Event with unknown relationship to study drug is being counted as having a reasonable possibility of being study drug-related.

a. As assessed by investigator.

相互参照：M16-048 試験 CSR Table 13, Table 14.3 1.1.1.1

第 2 ピリオド（投与 16 週時終了後から投与 88 週［最終評価］時まで）

有害事象の発現割合は，第 2 ピリオドで PBO 群に再ランダム化された被験者では UPA 7.5 mg / PBO 群 6.7%（1 / 15 名），UPA 15 mg / PBO 群 31.6%（6 / 19 名），UPA 30 mg / PBO 群 42.1%（8 / 19 名）及び PBO / PBO 群 20.0%（2 / 10 名），UPA 投与群に再ランダム化された被験者では UPA 7.5 mg / UPA 7.5 mg 群 25.0%（4 / 16 名），UPA 15 mg / UPA 15 mg 群 44.4%（8 / 18 名），

UPA 30 mg / UPA 30 mg 群 57.9%（11 / 19 名）及び PBO / UPA 30 mg 群 80.0%（8 / 10 名）であった。レスキュー治療前に発現した有害事象の発現割合は，第 2 ピリオドで PBO 群に再ランダム化された被験者と比較して，UPA 投与群に再ランダム化された被験者で高かった。レスキュー治療前に発現した重篤な有害事象は PBO / UPA 30 mg 群のみに報告され，発現割合は 20.0%（2 / 10 名）であった。その他の群での報告はなかった。死亡に至った有害事象は，PBO / UPA 30 mg 群で 1 名のみに報告され，治験薬の投与中止後（投与中止後 4.5 ヵ月）の死亡であった。

表 2.7.4-94. 第 2 ピリオド（投与 16 週時終了後から投与 88 週［最終評価］時まで）の有害事象の概要（Safety 2 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 (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)**
Subjects with:	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Any AE	2 (20.0)	8 (80.0)	1 (6.7)	4 (25.0)	6 (31.6)	8 (44.4)	8 (42.1)	11 (57.9)
Any SAE	0	2 (20.0)	0	0	0	0	0	0
Any AE leading to discontinuation of study drug	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (5.3)
Any severe AE	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (5.3)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug[a]	2 (20.0)	5 (50.0)	1 (6.7)	1 (6.3)	4 (21.1)	5 (27.8)	5 (26.3)	5 (26.3)
Any AE leading to death	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0
Deaths[b]	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0

AE = adverse event, PBO = placebo, QD = once daily, SAE = serious adverse event, TEAE = treatment emergent adverse event, UPA = upadacitinib.

Note: A TEAE was defined as any AE with an onset date on or after the first dose of study drug in Period 2 and up to 30 days after the last dose of study drug, or prior to the first dose of rescue upadacitinib 30 mg, whichever happened earlier. Events with unknown or life-threatening toxicity grade is being counted as severe. Event with unknown relationship to study drug is being counted as having a reasonable possibility of being study drug-related.

a. As assessed by investigator.

b. Includes any death. Subject 108002 experienced non-treatment emergent death 4.5 months after discontinuation from upadacitinib.

相互参照：M16-048 試験 CSR Table 14, Table 14.3 1.1.1.2

136

全期間（投与 88 週［最終評価］時まで）

有害事象の発現割合は，UPA 7.5 mg 群（78.6%，33 / 42 名），UPA 15 mg 群（78.6%，33 / 42 名）及び UPA 30 mg 群（77.2%，88 / 114 名）で同程度であった。重篤な有害事象の発現割合は，UPA 7.5 mg 群 4.8%（2 / 42 名），UPA 15 mg 群 2.4%（1 / 42 名）及び UPA 30 mg 群 6.1%（7 / 114 名）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，UPA 7.5 mg 群 9.5%（4 / 42 名），UPA 15 mg 群 4.8%（2 / 42 名）及び UPA 30 mg 群 8.8%（10 / 114 名）であった。Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現割合は，UPA 7.5 mg 群（0%，0 / 42 名），UPA 15 mg 群（2.4%，1 / 42 名）及び UPA 30 mg 群（7.0%，8 / 114 名）であった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，UPA 7.5 mg 群 42.9%（18 / 42 名），UPA 15 mg 群 42.9%（18 / 42 名）及び UPA 30 mg 群 48.2%（55 / 114 名）であった。死亡に至った有害事象は，UPA 30 mg 群で 2 名に報告され，1 名は治験薬の投与中止後（投与中止後 4.5 ヵ月）の死亡であったが，残り 1 名は治験薬投与下（治験薬の投与中止 2 日後）での死亡であった。なお，全期間の集計では，第 2 ピリオドでレスキュー治療に切り替えた被験者が UPA 30 mg 群に含まれており被験者数が増加しているため，結果の解釈には注意が必要である。

表 2.7.4-95. 全期間（投与 88 週［最終評価］時まで）の有害事象の概要（Safety 1 及び Safety 2 集団）：M16-048 試験

	UPA 7.5 mg QD (N = 42)		UPA 15 mg QD (N = 42)		UPA 30 mg QD (N = 114)	
Subjects with:	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
Any AE	33	(78.6)	33	(78.6)	88	(77.2)
Any SAE	2	(4.8)	1	(2.4)	7	(6.1)
Any AE leading to discontinuation of study drug	4	(9.5)	2	(4.8)	10	(8.8)
Any severe AE	0		1	(2.4)	8	(7.0)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug[a]	18	(42.9)	18	(42.9)	55	(48.2)
Any AE leading to death	0		0		2	(1.8)
Deaths[b]	0		0		2	(1.8)

AE = adverse event, QD = once daily, SAE = serious adverse event, TEAE = treatment emergent adverse event, UPA = upadacitinib.

Note: A TEAE was defined as any AE with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and up to 30 days after the last dose of upadacitinib. Any AE with an onset date on or after the first dose of upadacitinib 30 mg rescue therapy will be counted into upadacitinib 30 mg group. A patient receiving rescue therapy after upadacitinib 7.5 mg/15 mg treatment will be counted in the denominators of both 7.5 mg/15 mg and 30 mg dose groups. Event with unknown or life-threatening toxicity grade is being counted as severe. Event with unknown relationship to study drug is being counted as having a reasonable possibility of being study drug-related.

a. As assessed by investigator.

b. Includes any death. Subject 108002 experienced non-treatment emergent death 4.5 months after discontinuation from upadacitinib. Subject 113008 experienced a treatment emergent death 2 days after the last dose of upadacitinib.

相互参照：M16-048 試験 CSR Table 15, Table 14.3 1.1.1.3

曝露期間で調整後の 100 人年あたりの有害事象の発現率は，UPA 7.5 mg 群 565.8 件 / 100 人年，UPA 15 mg 群 526.6 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 305.7 件 / 100 人年であり，UPA 30 mg 群で最も低かった。100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，UPA 7.5 mg 群 19.7 件 / 100 人年，UPA 15 mg 群 4.8 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 6.9 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，UPA 7.5 mg 群 32.9 件 / 100 人年，UPA 15 mg 群 9.7 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 10.0 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，UPA 7.5 mg 群で最も高かった。100 人年あたりの Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現率は，UPA 15 mg 群 4.8 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 8.4 件 / 100 人年であった。UPA 7.5mg 群では Grade 3 以上の有害事象はなかった。100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，UPA 7.5 mg 群 203.9 件 / 100 人年，UPA 15 mg 群 241.5 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 126.4 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの死亡に至った有害事象の発現率は，UPA 30 mg 群 3.1 件 / 100 人年であった。UPA 7.5 mg 及び UPA 15 mg 群では死亡に至った有害事象はなかった。なお，全期間の集計では，第 2 ピリオドでレスキュー治療に切り替えた被験者が UPA 30 mg 群に含まれており被験者数が増加しているため，結果の解釈には注意が必要である。

表 2.7.4-96. 全期間（投与 88 週［最終評価］時まで）の 100 人年あたりの有害事象の概要（Safety 1 集団及び Safety 2 集団）：M16-048 試験

	UPA 7.5 mg QD (N = 42) (PY = 15.2) E (E/100 PY)		UPA 15 mg QD (N = 42) (PY = 20.7) E (E/100 PY)		UPA 30 mg QD (N = 114) (PY = 130.5) E (E/100 PY)	
Any AE	86	(565.8)	109	(526.6)	399	(305.7)
Any SAE	3	(19.7)	1	(4.8)	9	(6.9)
Any AE leading to discontinuation of study drug	5	(32.9)	2	(9.7)	13	(10.0)
Any severe AE	0		1	(4.8)	11	(8.4)
Any AE with reasonable possibility of being related to study drug[a]	31	(203.9)	50	(241.5)	165	(126.4)
Any AE leading to death	0		0		4	(3.1)
Deaths[b]	0		0		2	(1.5)

AE = adverse event, QD = once daily, SAE = serious adverse event, TEAE = treatment emergent adverse event, UPA = upadacitinib.

Note: A TEAE was defined as any AE with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and up to 30 days after the last dose of upadacitinib. Any AE with an onset date on or after the first dose of upadacitinib 30 mg rescue therapy will be counted into upadacitinib 30 mg group. A patient receiving rescue therapy after upadacitinib 7.5 mg/15 mg treatment will be counted in the denominators of both 7.5 mg/15 mg and 30 mg dose groups. Event

with unknown or life-threatening toxicity grade is being counted as severe. Event with unknown relationship to study drug is being counted as having a reasonable possibility of being study drug-related. E/100PY = events per 100 patient-years.

a. As assessed by investigator.

b. Includes any death. Subject 108002 experienced non-treatment emergent death 4.5 months after discontinuation from upadacitinib. Subject 113008 experienced a treatment emergent death 2 days after the last dose of upadacitinib.

相互参照：M16-048 試験 CSR Table 16, Table 14.3 1.1.2.3

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1 発現割合が高い有害事象

2.7.4.2.1.1.1.1 安全性併合解析

プラセボ対照併合解析集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の有害事象の発現割合を ISS Table 2.4 1.3.1（SOC 及び基本語別，全体集団及び日本人集団）及び ISS Table 2.4 1.3.7（発現割合の高い順，全体集団及び日本人集団）に，青少年被験者及び成人被験者の有害事象の発現割合を ISS Table 2.4 1.6.5（SOC 及び基本語別，全体集団及び日本人集団）に示した。青少年被験者及び成人被験者でのヘルペス性状湿疹の有害事象の発現割合を ISS Table 2.4 1.6.10.4（全体集団及び日本人集団）に示した。

全体集団

プラセボ対照併合解析集団で発現割合が高かった有害事象（いずれかの併合群の発現割合が5%以上）は，ざ瘡（UPA 15 mg 併合群：9.9%［98 / 990 名］，UPA 30 mg 併合群：15.5%［155 / 997 名］，PBO 併合群：2.5%［25 / 992 名］，以下同順），上咽頭炎（9.2%［91 / 990 名］，10.8%［108 / 997 名］，7.9%［78 / 992 名］），上気道感染（7.4%［73 / 990 名］，8.4%［84 / 997 名］，5.8%［58 / 992 名］），頭痛（5.2%［51 / 990 名］，5.8%［58 / 997 名］，4.1%［41 / 992 名］）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（4.2%［42 / 990 名］，5.2%［52 / 997 名］，2.1%［21 / 992 名］）であった。これらの事象の発現割合は，PBO 併合群と比較して UPA 併合群で高かった。また，アトピー性皮膚炎（悪化）の発現割合は，UPA 15 mg 併合群（3.4%，34 / 990 名）及び UPA 30 mg 併合群（1.4%，14 / 997 名）と比較して，PBO 併合群（7.8%，77 / 992 名）で高かった。

全体集団で有害事象の発現割合が最も高かった SOC は，いずれの併合群も「感染症および寄生虫症」であり，発現割合は UPA 15 mg 併合群 37.4%（370 / 990 名），UPA 30 mg 併合群 42.0%（419 / 997 名）及び PBO 併合群 29.6%（294 / 992 名）であった。

日本人部分集団

日本人部分集団で発現割合が高かった有害事象（いずれかの併合群で発現割合 5%以上）は，ざ瘡（10.4%［13 / 125 名］，19.7%［25 / 127 名］，6.5%［8 / 124 名］），上咽頭炎（16.8%［21 / 125 名］，18.1%［23 / 127 名］，12.1%［15 / 124 名］）及びインフルエンザ（5.6%［7 / 125 名］，3.9%［5 / 127 名］，1.6%［2 / 124 名］）であった。これらの事象の発現割合は，PBO 併合群と比較して UPA 併合群で高かった。また，アトピー性皮膚炎（悪化）は UPA 30 mg 併合群では認められず，その発現割合は UPA 15 mg 併合群（4.0%，5 / 125 名）と比較して，PBO 併合群（7.3%，9 / 124 名）で高かった。

日本人部分集団で有害事象の発現割合が最も高かった SOC は，いずれの併合群も「感染症および寄生虫症」であり，発現割合は UPA 15 mg 併合群 37.6%（47 / 125 名），UPA 30 mg 併合群 38.6%（49 / 127 名）及び PBO 併合群 29.8%（37 / 124 名）であった。

青少年被験者の全体集団

青少年被験者で発現割合が高かった有害事象（いずれかの併合群で発現割合 5%以上）は，ざ瘡（14.5%［18 / 124 名］，16.1%［20 / 124 名］，1.6%［2 / 124 名］），上気道感染（12.1%［15 / 124 名］，12.1%［15 / 124 名］，4.0%［5 / 124 名］），上咽頭炎（9.7%［12 / 124 名］，7.3%［9 / 124 名］，7.3%［9 / 124 名］），頭痛（5.6%［7 / 124 名］，8.1%［10 / 124 名］，4.8%［6 / 124 名］），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（5.6%［7 / 124 名］，7.3%［9 / 124 名］，2.4%［3 / 124 名］），インフルエンザ（2.4%［3 / 124 名］，5.6%［7 / 124 名］，0%［0 / 124 名］），発熱（3.2%［4 / 124 名］，5.6%［7 / 124 名］，0%［0/ 124 名］）及び嘔吐（0.8%［1 / 124 名］，5.6%［7 / 124 名］，0.8%［1 / 124 名］）であった。これらの事象の発現割合は，PBO 併合群と比較して UPA 併合群で高かった。アトピー性皮膚炎（悪化）の発現割合は，UPA 15mg 併合群（4.0%，5 / 124 名）及び UPA 30 mg 併合群（1.6%，2 / 124 名）と比較して，PBO 併合群（8.9%，11 / 124 名）で高かった。

青少年被験者で有害事象の発現割合が最も高かった SOC は，いずれの併合群も「感染症および寄生虫症」であり，発現割合は UPA 15 mg 併合群 41.1%（51 / 124 名），UPA 30 mg 併合群 47.6%（59 / 124 名）及び PBO 併合群 25.0%（31 / 124 名）であった。

青少年被験者の日本人部分集団

青少年被験者の日本人部分集団でいずれかの併合群に 2 名以上発現した有害事象は，ざ瘡（27.3%［3 / 11］，25.0%［3 / 12 名］，10.0%［1 / 10 名］），上気道感染（27.3%［3 / 11］，8.3%［1 / 12 名］，0%［0 / 10 名］），上咽頭炎（9.1%［1 / 11］，25.0%［3 / 12 名］，30.0%［3 / 10 名］）及びインフルエンザ（9.1%［1 / 11］，16.7%［2 / 12 名］，0%［0 / 10 名］）であった。

青少年被験者の日本人部分集団で有害事象の発現割合が最も高かった SOC は，いずれの併合群も「感染症および寄生虫症」であり，発現割合は UPA 15 mg 併合群 54.5%（6 / 11 名），UPA 30 mg 併合群 58.3%（7 / 12 名）及び PBO 併合群 40.0%（4 / 10 名）であった。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の有害事象の発現割合を ISS Table 2.4　2.3.1（SOC 及び基本語別，全体集団及び日本人集団）及び ISS Table 2.4　2.3.8（発現割合の高い順，全体集団及び日本人集団）に示した。

100 人年あたり有害事象の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.3.2（SOC 及び基本語別，全体集団及び日本人集団）に，青少年被験者及び成人被験者の 100 人年あたり有害事象の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.9.3（SOC 及び基本語別，全体集団及び日本人集団）に示した。長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の発現時期別（3 ヵ月間隔）有害事象の 100 人年あたりの発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　9.9.2（SOC 及び基本語別，全体集団）に示した。青少年被験者及び成人被験者でのヘルペス性状湿疹の 100 人年あたりの有害事象の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.9.8.4（全体集団及び日本人集団）に示した。

全体集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかの併合群の発現率が 10 件 / 100 人年以上）は，ざ瘡（UPA 15 mg 併合群：19.0 件 / 100 人年，UPA 30 mg 併合群：28.9 件 / 100 人年，以下同順），上咽頭炎（22.1 件 / 100 人年，22.0 件 / 100 人年），上気道感染（15.6 件 / 100 人年，16.2 件 / 100 人年），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（8.8 件 / 100 人年，10.8 件 / 100 人年）及び口腔ヘルペス（6.4 件 / 100 人年，10.9 件 / 100 人年）であった。

全体集団で有害事象の 100 人年あたりの発現率が最も高かった SOC は，いずれの併合群も「感染症および寄生虫症」であり，100 人年あたりの発現率は UPA 15 mg 併合群 119.2 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 135.5 件 / 100 人年であった。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の発現時期別の有害事象の 100 人年あたりの発現率の結果から，いずれの併合群でも投与期間が長くなるほど 100 人年あたりの有害事象の発現件数は減少する傾向があった。投与期間の延長に伴い 100 人年あたりの発現件数が明らかに増加した有害事象はなかった。

日本人部分集団

日本人部分集団で 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかの併合群の発現率が 10 件 / 100 人年以上）は，上咽頭炎（42.7 件 / 100 人年，39.3 件 / 100 人年），ざ瘡（25.0 件 / 100 人年，37.9 件 / 100 人年），アトピー性皮膚炎（11.8 件 / 100 人年，5.8 件 / 100 人年）及び帯状疱疹（6.6 件 / 100 人年，10.9 件 / 100 人年）であった。

日本人部分集団で有害事象の 100 人年あたりの発現率が最も高かった SOC は，いずれの併合群も「感染症および寄生虫症」であり，100 人年あたりの発現率は UPA 15 mg 併合群 113.4 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 127.5 件 / 100 人年であった。

青少年被験者の全体集団

青少年被験者で 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかの併合群の発現率が 10 件 / 100 人年以上）は，ざ瘡（20.4 件 / 100 人年，30.6 件 / 100 人年），上気道感染（22.6 件 / 100 人年，24.6 件 / 100 人年），上咽頭炎（19.6 件 / 100 人年，15.7 件 / 100 人年），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（14.3 件 / 100 人年，11.2 件 / 100 人年），頭痛（13.6 件 / 100 人年，12.7 件 / 100 人年）及び発熱（5.3 件 / 100 人年，11.9 件 / 100 人年）であった。

青少年被験者で有害事象の 100 人年あたりの発現率が最も高かった SOC は，いずれの併合群も「感染症および寄生虫症」であり，100 人年あたりの発現率は UPA 15 mg 併合群 112.4 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 122.3 件 / 100 人年であった。

青少年被験者の日本人部分集団

青少年被験者の日本人部分集団でいずれかの併合群に 2 件以上発現した有害事象は，ざ瘡（34.2 件 / 100 人年，44.4 件 / 100 人年），上咽頭炎（25.7 件 / 100 人年，71.1 件 / 100 人年），上気道感染（25.7 件 / 100 人年，8.9 件 / 100 人年），インフルエンザ（8.6 件 / 100 人年，17.8 件 / 100 人），毛包炎（0 件 / 100 人年，17.8 件 / 100 人年）及びアレルギー性結膜炎（17.1 件 / 100 人年，0 件 / 100 人年）であった。

青少年被験者の日本人部分集団で有害事象の 100 人年あたりの発現率が最も高かった SOC は，いずれの併合群も「感染症および寄生虫症」であり，100 人年あたりの発現率は UPA 15 mg 併合群 85.6 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 204.3 件 / 100 人年であった。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の有害事象の発現割合を Updated ISS Table 2.4 2.3.1（SOC 及び基本語別，全体集団及び日本人集団）及び Updated ISS Table 2.4 2.3.8（発現割合の高い順，全体集団及び日本人集団）に示した。

100 人年あたりの有害事象の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4 2.3.2（SOC 及び基本語別，全体集団及び日本人集団）に，青少年被験者及び成人被験者の 100 人年あたりの有害事象の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4 2.9.3（SOC 及び基本語別，全体集団及び日本人集団）に示した。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の発現時期別（3 ヵ月間隔）の有害事象の 100 人年あたりの発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4 9.9.2（SOC 及び基本語別，

全体集団）に示した。青少年被験者及び成人被験者でのヘルペス性状湿疹の 100 人年あたりの有害事象の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.9.8.4（全体集団）に示した。

全体集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかの併合群の発現率が 10 件 / 100 人年以上）は，ざ瘡（UPA 15 mg 併合群：14.5 件 / 100 人年，UPA 30 mg 併合群：23.2 件 / 100 人年，以下同順），上咽頭炎（18.5 件 / 100 人年，17.2 件 / 100 人年），上気道感染（12.3 件 / 100 人年，11.7 件 / 100 人年）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（7.4 件 / 100 人年，10.0 件 / 100 人年）であった。

全体集団で有害事象の 100 人年あたりの発現率が最も高かった SOC は，いずれの併合群も「感染症および寄生虫症」であり，100 人年あたりの発現率は UPA 15 mg 併合群 106.3 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 116.6 件 / 100 人年であった。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の発現時期別の有害事象の 100 人年あたりの発現率の結果から，いずれの併合群でも投与期間が長くなるほど 100 人年あたりの有害事象の発現件数は減少する傾向があった。投与期間の延長に伴い 100 人年あたりの発現件数が明らかに増加した有害事象はなかった。

日本人部分集団

日本人部分集団で 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかの併合群の発現率が 10 件 / 100 人年以上）は，上咽頭炎（34.1 件 / 100 人年，32.9 件 / 100 人年），ざ瘡（17.3 件 / 100 人年，27.2 件 / 100 人年），アトピー性皮膚炎（10.2 件 / 100 人年，5.7 件 / 100 人年）及び帯状疱疹（5.8 件 / 100 人年，11.4 件 / 100 人年）であった。

日本人部分集団で有害事象の 100 人年あたりの発現率が最も高かった SOC は，いずれの併合群も「感染症および寄生虫症」であり，100 人年あたりの発現率は UPA 15 mg 併合群 105.1 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 114.3 件 / 100 人年であった。

青少年被験者の全体集団

青少年被験者で 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかの併合群の発現率が 10 件 / 100 人年以上）は，ざ瘡（16.0 件 / 100 人年，24.9 件 / 100 人年），上気道感染（18.0 件 / 100 人年，18.3 件 / 100 人年），上咽頭炎（16.5 件 / 100 人年，11.7 件 / 100 人年），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（11.3 件 / 100 人年，10.2 件 / 100 人年）及び頭痛（9.8 件 / 100 人年，10.2 件 / 100 人年）であった。

青少年被験者で有害事象の 100 人年あたりの発現率が最も高かった SOC は，いずれの併合群も「感染症および寄生虫症」であり，100 人年あたりの発現率は UPA 15 mg 併合群 98.3 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 103.6 件 / 100 人年であった。

青少年被験者の日本人部分集団

青少年被験者の日本人部分集団でいずれかの併合群に 2 件以上発現した有害事象は，上咽頭炎（25.2 件 / 100 人年，49.2 件 / 100 人年），ざ瘡（25.2 件 / 100 人年，32.8 件 / 100 人年），インフルエンザ（10.1 件 / 100 人年，16.4 件 / 100 人），咽頭炎（5.0 件 / 100 人年，16.4 件 / 100 人年），アトピー性皮膚炎（10.1 件 / 100 人年，10.9 件 / 100 人年），上気道感染及び発熱（各 15.1 件 / 100 人年，5.5 件 / 100 人年），喘息（5.0 件 / 100 人年，10.9 件 / 100 人年），アレルギー性結膜炎及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各 10.1 件 / 100 人年，5.5 件 / 100 人年），毛包炎，単純ヘルペス及び頭痛（各 0 件 / 100 人年，10.9 件 / 100 人年），並びに貧血，外耳炎及び咳嗽（各 10.1 件 / 100 人年，0 件 / 100 人年）であった。

青少年被験者の日本人部分集団で有害事象の 100 人年あたりの発現率が最も高かった SOC は，いずれの併合群も「感染症および寄生虫症」であり，100 人年あたりの発現率は UPA 15 mg 併合群 90.6 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 併合群 153.0 件 / 100 人年であった。

2.7.4.2.1.1.1.1.1 ざ瘡

プラセボ対照併合解析集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）のざ瘡の事象（ざ瘡及び関連する事象）の罹患範囲，リスク因子及び事象別発現割合の要約を ISS Table 2.4 1.3.13，Table 2.4 1.3.14 及び Table 2.4 1.3.15（全体集団及び日本人集団）に示した。青少年被験者のざ瘡の事象の罹患範囲，リスク因子及び事象別発現割合の要約を ISS Table 2.4 1.6.10.1，Table 2.4 1.6.10.2 及び Table 2.4 1.6.10.3（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

全体集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）でのざ瘡の事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 10.5%（104 / 990 名），UPA 30 mg 併合群で 16.3%（163 / 997 名），PBO 併合群で 2.7%（27 / 992 名）であり，PBO 併合群と比較して UPA 併合群で高かった。重篤なざ瘡は認められず（ISS Table 2.4 1.3.2），Grade 3 以上のざ瘡は UPA 30 mg 併合群の 1 名に認められた（ISS Table 2.4 1.3.3）。これらの事象の大多数は顔に発現し，炎症性丘疹，膿疱又は面皰を伴った。比較的よく見られたリスク因子は，ざ瘡の既往歴（29.8%～44.4%）及び家族歴（22.2%～28.8%）であった。治験薬の投与中止に至ったざ瘡の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 0.1%（1 / 990 名），UPA 30 mg 併合群で 0.1%（1 / 997 名）で，PBO 併合群では認められなかった（ISS Table 2.4 1.3.5）。いずれのざ瘡の重症度も Grade 2 であり，治験責任（担当）医師により治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。

日本人部分集団

日本人部分集団でのざ瘡の事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 12.0%（15 / 125 名），UPA 30 mg 併合群で 21.3%（27 / 127 名），PBO 併合群で 8.1%（10 / 124 名）であり，PBO 併合群と比較して UPA 併合群で高かった。

青少年被験者の全体集団

青少年被験者の全体集団でのざ瘡の事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 15.3%（19 / 124 名），UPA 30 mg 併合群で 17.7%（22 / 124 名），PBO 併合群で 1.6%（2 / 124 名）であり，PBO 併合群と比較して UPA 併合群で高かった。

青少年被験者の日本人部分集団

青少年被験者の全体集団でのざ瘡の事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 27.3%（3 / 11 名），UPA 30 mg 併合群で 25.0%（3 / 12 名），PBO 併合群で 10.0%（1 / 10 名）であった。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団のざ瘡の事象の罹患範囲，リスク因子及び事象別発現割合の要約を ISS Table 2.4 2.3.9，Table 2.4 2.3.10 及び Table 2.4 2.3.11（全体集団及び日本人集団）に示した。青少年被験者のざ瘡の事象の罹患範囲，リスク因子及び事象別発現割合の要約を ISS Table 2.4 2.9.8.1，Table 2.4 2.9.8.2 及び Table 2.4 2.9.8.3（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

全体集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団でのざ瘡の事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 13.1%（179 / 1371 名），UPA 30 mg 併合群で 20.1%（277 / 1378 名）であり，UPA 15 mg 併合群と比較して UPA 30 mg 併合群で高かった。重篤なざ瘡は認められず（ISS Table 2.4 2.3.3），Grade 3 以上のざ瘡は UPA 30 mg 併合群の 2 件に認められた（ISS Table 2.4 2.3.4）。これらの事象の大多数は顔に発現し，炎症性丘疹，膿疱又は面皰を伴った。比較的よく見られたリスク因子は，家族歴（25.3%～30.2%）及びざ瘡の既往歴（28.5%～28.9%）であった。治験薬の投与中止に至ったざ瘡の発現率（件 / 100 人年）は，UPA 15mg 併合群及び UPA 30 mg 併合群いずれも 0.1 件 / 100 人年（1 件）であった（ISS Table 2.4 2.3.6）。いずれのざ瘡の重症度も Grade 2 であり，治験責任（担当）医師により治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。

日本人部分集団

日本人部分集団でのざ瘡の事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 19.2%（34 / 177 名），UPA 30 mg 併合群で 29.8%（54 / 181 名）であった。比較的よく見られたリスク因子は，ざ瘡の家族歴（26.5%～29.6%）及び既往歴（25.9%～29.4%）であった。

青少年被験者の全体集団

青少年被験者の全体集団でのざ瘡の事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 14.9%（27 / 181 名），UPA 30 mg 併合群で 24.4%（44 / 180 名）であった。比較的よく見られたリスク因子は，家族歴（36.4%～48.1%）及びその他（25.9%～34.1%）であった。

青少年被験者の日本人部分集団

青少年被験者の日本人部分集団でのざ瘡の事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 25.0%（4 / 16 名），UPA 30 mg 併合群で 37.5%（6 / 16 名）であった。比較的よく見られたリスク因子は，家族歴（50.0%）であった。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団のざ瘡の事象の罹患範囲，リスク因子及び事象別発現割合の要約を Updated ISS Table 2.4 2.3.9，Table 2.4 2.3.10 及び Table 2.4 2.3.11（全体集団及び日本人集団）に示した。青少年被験者のざ瘡の事象の罹患範囲，リスク因子及び事象別発現割合の要約を Updated ISS Table 2.4 2.9.8.1，Table 2.4 2.9.8.2 及び Table 2.4 2.9.8.3（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

全体集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団でのざ瘡の事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 14.5%（199 / 1372 名），UPA 30 mg 併合群で 22.9%（316 / 1380 名）であり，UPA 15 mg 併合群と比較して UPA 30 mg 併合群で高かった。重篤なざ瘡は認められず（Updated ISS Table 2.4 2.3.3），Grade 3 以上のざ瘡は UPA 30 mg 併合群の 3 件に認められた（Updated ISS Table 2.4 2.3.4）。これらの事象の大多数は顔に発現し，炎症性丘疹，膿疱又は面皰を伴った。比較的よく見られたリスク因子は，ざ瘡の既往歴（28.2%～31.2%）及び家族歴（25.3～28.6%）であった。治験薬の投与中止に至ったざ瘡の発現率（件 / 100 人年）は，UPA 15mg 併合群で 0.1 件未満 / 100 人年（1 件），UPA 30 mg 併合群で 0.2 件 / 100 人年（3 件）であった（Updated ISS Table 2.4 2.3.6）。

日本人部分集団

日本人部分集団でのざ瘡の事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 22.6%（40 / 177 名），UPA 30 mg 併合群で 34.3%（62 / 181 名）であった。比較的よく見られたリスク因子は，ざ瘡の既往歴（27.4%～32.5%）及び家族歴（25.0%～30.6%）であった。

青少年被験者の全体集団

青少年被験者の全体集団でのざ瘡の事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 17.7%（32 / 181 名），UPA 30 mg 併合群で 27.8%（50 / 180 名）であった。比較的よく見られたリスク因子は，家族歴（34.0%～46.9%）及びその他（34.4%～36.0%）であった。

青少年被験者の日本人部分集団

青少年被験者の日本人部分集団でのざ瘡の事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 31.3%（5 / 16 名），UPA 30 mg 併合群で 43.8%（7 / 16 名）であった。比較的よく見られたリスク因子は，家族歴（42.9%～60.0%）であった。

2.7.4.2.1.1.1.2 M16-045 試験

投与 16 週時までの発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）の基本語別の発現割合を表 2.7.4-97（全体集団），表 2.7.4-98（青少年被験者集団）及び表 2.7.4-99（成人被験者集団）に示す。投与 52 週時データカットオフまでの発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）の基本語別の発現割合を表 2.7.4-100（全体集団），表 2.7.4-101（青少年被験者集団）及び表 2.7.4-102（成人被験者集団）に，発現率が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現率 5 件 / 100 人年以上）の基本語別の発現割合を M16-045 試験総括報告書（52 週時）Table 15（全体集団及び青少年被験者集団）に示した。ざ瘡の発現状況の詳細は M16-045 試験総括報告書（52 週時）Table 14.3 2.21.1.1～Table 14.3 2.21.2.3 及び Table 14.3 2.25.3.17 に示した。また，M16-045 試験の全有害事象の集計表は 2.7.6 項及び更新時の 2.7.6 項に示した。

投与 16 週時まで

全体集団のいずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった有害事象は，ざ瘡（UPA 15 mg 群：6.8%［19 / 281 名］，UPA 30 mg 群：17.2%［49 / 285 名］，PBO 群：2.1%［6 / 281 名］，以下同順），上気道感染（8.9%［25 / 281 名］，13.3%［38 / 285 名］，7.1%［20 / 281 名］），上咽頭炎（7.8%［22 / 281 名］，11.6%［33 / 285 名］，5.7%［16 / 281 名］），頭痛（5.0%［14 / 281 名］，6.7%［19 / 285 名］，4.3%［12 / 281 名］），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（5.7%［16 / 281 名］，5.6%［16 / 285 名］，2.5%［7 / 281 名］）及びアトピー性皮膚炎（3.2%［9 / 281 名］，1.4%［4 / 285 名］，9.3%［26 / 281 名］）であった。ざ瘡及び上気道感染の発現割合は，PBO 群と比較して UPA 投与群で高かった。

全体集団で有害事象の発現割合が最も高かった SOC は，いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であり，発現割合は UPA 15 mg 群（38.4%，108 / 281 名）及び UPA 30 mg 群（49.8%，142 / 285 名）で PBO 群（27.4%，77 / 281 名）と比較して高かった（2.7.6 項参照）。

青少年被験者集団のいずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった有害事象は，ざ瘡（14.3%［6 / 42 名］，21.4%［9 / 42 名］，0%［0 / 40 名］），上気道感染（11.9%［5 / 42 名］，16.7%［7 / 42 名］，7.5%［3 / 40 名］），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（9.5%［4 / 42 名］，11.9%［5 / 42 名］，5.0%［2 / 40 名］），上咽頭炎（7.1%［3 / 42 名］，11.9%［5 / 42 名］，2.5%［1 / 40 名］），頭痛（4.8%［2 / 42 名］，7.1%［3 / 42 名］，5.0%［2 / 40 名］），好中球減少症（0%［0 / 42 名］，7.1%［3 / 42 名］，2.5%［1 / 40 名］），耳感染及びインフルエンザ（各 0%［0 / 42 名］，7.1%［3 / 42 名］，0%［0 / 40 名］），皮膚細菌感染及びアトピー性皮膚炎（各 2.4%［1 / 42 名］，0%［0 / 42 名］，5.0%［2 / 40 名］）であった。

青少年被験者集団で有害事象の発現割合が最も高かった SOC は，いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であり，発現割合は UPA 15 mg 群 35.7%（15 / 42 名），UPA 30 mg 群 59.5%（25 / 42 名）及び PBO 群 22.5%（9 / 40 名）であった（2.7.6 項参照）。

表 2.7.4-97. 投与 16 週時までの発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）の基本語別の集計結果（Safety_DB_M 集団）：M16-045 試験

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=281) n(%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n(%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n(%)	Active Total (N=566) n(%)
感染症および寄生虫症	35 (12.5)	46 (16.4)	68 (23.9)	114 (20.1)
上咽頭炎	16 (5.7)	22 (7.8)	33 (11.6)	55 (9.7)
上気道感染	20 (7.1)	25 (8.9)	38 (13.3)	63 (11.1)
臨床検査	7 (2.5)	16 (5.7)	16 (5.6)	32 (5.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7 (2.5)	16 (5.7)	16 (5.6)	32 (5.7)
神経系障害	12 (4.3)	14 (5.0)	19 (6.7)	33 (5.8)
頭痛	12 (4.3)	14 (5.0)	19 (6.7)	33 (5.8)
皮膚および皮下組織障害	32 (11.4)	26 (9.3)	53 (18.6)	79 (14.0)
ざ瘡	6 (2.1)	19 (6.8)	49 (17.2)	68 (12.0)
アトピー性皮膚炎	26 (9.3)	9 (3.2)	4 (1.4)	13 (2.3)

BE = blind extension, DB = double-blind, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, QD = once daily, UPA = upadacitinib.

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

相互参照：M16-045 試験 CSR W16 Table 14.3 1.6.1.4

表 2.7.4-98. 投与 16 週時までの発現割合が高かった青少年被験者集団の有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）の基本語別の集計結果（Safety_DB_M 集団）：M16-045 試験

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=40) n(%)	Active UPA 15 mg QD (N=42) n(%)	Active UPA 30 mg QD (N=42) n(%)	Active Total (N=84) n(%)
血液およびリンパ系障害	1 (2.5)	0	3 (7.1)	3 (3.6)
好中球減少症	1 (2.5)	0	3 (7.1)	3 (3.6)
感染症および寄生虫症	6 (15.0)	8 (19.0)	17 (40.5)	25 (29.8)
耳感染	0	0	3 (7.1)	3 (3.6)
インフルエンザ	0	0	3 (7.1)	3 (3.6)
上咽頭炎	1 (2.5)	3 (7.1)	5 (11.9)	8 (9.5)
皮膚細菌感染	2 (5.0)	1 (2.4)	0	1 (1.2)
上気道感染	3 (7.5)	5 (11.9)	7 (16.7)	12 (14.3)
臨床検査	2 (5.0)	4 (9.5)	5 (11.9)	9 (10.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (5.0)	4 (9.5)	5 (11.9)	9 (10.7)
神経系障害	2 (5.0)	2 (4.8)	3 (7.1)	5 (6.0)
頭痛	2 (5.0)	2 (4.8)	3 (7.1)	5 (6.0)
皮膚および皮下組織障害	2 (5.0)	6 (14.3)	9 (21.4)	15 (17.9)
ざ瘡	0	6 (14.3)	9 (21.4)	15 (17.9)
アトピー性皮膚炎	2 (5.0)	1 (2.4)	0	1 (1.2)

BE = blind extension, DB = double-blind, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, QD = once daily, UPA = upadacitinib.

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

相互参照：M16-045 試験 CSR W16 Table 14.3 1.6.1.5

表 2.7.4-99. 投与 16 週時までの発現割合が高かった成人被験者集団の有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）の基本語別の集計結果（Safety_DB_M 集団）：M16-045 試験

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=241) n(%)	Active UPA 15 mg QD (N=239) n(%)	Active UPA 30 mg QD (N=243) n(%)	Total (N=482) n(%)
感染症および寄生虫症	31 (12.9)	38 (15.9)	56 (23.0)	94 (19.5)
上咽頭炎	15 (6.2)	19 (7.9)	28 (11.5)	47 (9.8)
上気道感染	17 (7.1)	20 (8.4)	31 (12.8)	51 (10.6)
臨床検査	5 (2.1)	12 (5.0)	11 (4.5)	23 (4.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (2.1)	12 (5.0)	11 (4.5)	23 (4.8)
神経系障害	10 (4.1)	12 (5.0)	16 (6.6)	28 (5.8)
頭痛	10 (4.1)	12 (5.0)	16 (6.6)	28 (5.8)
皮膚および皮下組織障害	30 (12.4)	20 (8.4)	44 (18.1)	64 (13.3)
ざ瘡	6 (2.5)	13 (5.4)	40 (16.5)	53 (11.0)
アトピー性皮膚炎	24 (10.0)	8 (3.3)	4 (1.6)	12 (2.5)

BE = blind extension, DB = double-blind, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, QD = once daily, UPA = upadacitinib.

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

相互参照：M16-045 試験 CSR W16 Table 14.3__1.6.1.6

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

全体集団のいずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった有害事象は，ざ瘡（UPA 15 mg 群：10.2%［41 / 401 名］，UPA 30 mg 群：24.3%［99 / 408 名］，以下同順），上気道感染（13.2%［53 / 401 名］，13.5%［55 / 408 名］），上咽頭炎（12.5%［50 / 401 名］，12.0%［49 / 408 名］），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（5.5%［22 / 401 名］，10.8%［44 / 408 名］），アトピー性皮膚炎（10.2%［41 / 401 名］，6.1%［25 / 408 名］），頭痛（5.7%［23 / 401 名］，5.9%［24 / 408 名］），帯状疱疹（4.0%［16 / 401 名］，5.9%［24 / 408 名］），尿路感染（3.7%［15 / 401 名］，5.1%［21 / 408 名］）及び口腔ヘルペス（3.2%［13 / 401 名］，6.1%［25 / 408 名］）であった。ざ瘡の発現割合は，UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で高かった。

全体集団で有害事象の発現割合が最も高かった SOC は，いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であり，発現割合は UPA 15 mg 群（56.6%，227 / 401 名）及び UPA 30 mg 群（60.3%，246 / 408 名）であった（更新時の 2.7.6 項参照）。

青少年被験者集団のいずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった有害事象は，ざ瘡（10.0%［6 / 60 名］，35.0%［21 / 60 名］），上気道感染（16.7%［10 / 60 名］，20.0%［12 / 60 名］），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（8.3%［5 / 60 名］，15.0%［9 / 60 名］），上咽頭炎（10.0%［6 / 60 名］，8.3%［5 / 60 名］），頭痛（8.3%［5 / 60 名］，6.7%［4 / 60 名］），アトピー性皮膚炎（10.0%［6 / 60 名］，3.3%［2 / 60 名］），咳嗽（13.3%［8 / 60 名］，1.7%［1 / 60 名］），好中球減少症（1.7%［1 / 60 名］，5.0%［3 / 60 名］），発熱（8.3%［5 / 60 名］，3.3%［2 / 60 名］），膿痂疹（6.7%［4 / 60 名］，5.0%［3 / 60 名］），下痢（1.7%［1 / 60 名］，8.3%［5 / 60 名］），蕁麻疹（8.3%［5 / 60 名］，1.7%［1 / 60 名］），体重増加（1.7%［1 / 60 名］，6.7%［4 / 60 名］），嘔吐，単純ヘルペス及び尿路感染（各 1.7%［1 / 60 名］，5.0%［3 / 60 名］），結膜炎，耳感染，インフルエンザ及び接触皮膚炎（各 0%［0 / 60 名］，5.0%［3 / 60 名］），並びに湿疹（5.0%［3 / 60 名］，0%［0 / 60 名］）であった。

青少年被験者集団で有害事象の発現割合が最も高かった SOC は，いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であり，発現割合は UPA 15 mg 群 43.3%（26 / 60 名）及び UPA 30 mg 群 66.7%（40 / 60 名）であった（更新時の 2.7.6 項参照）。

表 2.7.4-100. 投与 52 週時データカットオフまでの発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）の基本語別の集計結果（ALL_UPA_M 集団）：M16-045 試験

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD (N=401) n(%)	UPA 30 mg QD (N=408) n(%)	Total (N=809) n(%)
感染症および寄生虫症	126 (31.4)	147 (36.0)	273 (33.7)
帯状疱疹	16 (4.0)	24 (5.9)	40 (4.9)
上咽頭炎	50 (12.5)	49 (12.0)	99 (12.2)
口腔ヘルペス	13 (3.2)	25 (6.1)	38 (4.7)
上気道感染	53 (13.2)	55 (13.5)	108 (13.3)
尿路感染	15 (3.7)	21 (5.1)	36 (4.4)
臨床検査	22 (5.5)	44 (10.8)	66 (8.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	22 (5.5)	44 (10.8)	66 (8.2)
神経系障害	23 (5.7)	24 (5.9)	47 (5.8)
頭痛	23 (5.7)	24 (5.9)	47 (5.8)
皮膚および皮下組織障害	75 (18.7)	117 (28.7)	192 (23.7)
ざ瘡	41 (10.2)	99 (24.3)	140 (17.3)
アトピー性皮膚炎	41 (10.2)	25 (6.1)	66 (8.2)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

相互参照：M16-045 試験 CSR W52 Table 14.3 1.5.1.4

153

表 2.7.4-101. 投与 52 週時データカットオフまでの発現割合が高かった青少年被験者集団の有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）の基本語別の集計結果（ALL_UPA_M 集団）：M16-045 試験

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD (N=60) n(%)	UPA 30 mg QD (N=60) n(%)	Total (N=120) n(%)
血液およびリンパ系障害	1 (1.7)	3 (5.0)	4 (3.3)
好中球減少症	1 (1.7)	3 (5.0)	4 (3.3)
胃腸障害	1 (1.7)	5 (8.3)	6 (5.0)
下痢	1 (1.7)	5 (8.3)	6 (5.0)
嘔吐	1 (1.7)	3 (5.0)	4 (3.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (8.3)	2 (3.3)	7 (5.8)
発熱	5 (8.3)	2 (3.3)	7 (5.8)
感染症および寄生虫症	20 (33.3)	27 (45.0)	47 (39.2)
結膜炎	0	3 (5.0)	3 (2.5)
耳感染	0	3 (5.0)	3 (2.5)
単純ヘルペス	1 (1.7)	3 (5.0)	4 (3.3)
膿痂疹	4 (6.7)	3 (5.0)	7 (5.8)
インフルエンザ	0	3 (5.0)	3 (2.5)
上咽頭炎	6 (10.0)	5 (8.3)	11 (9.2)
上気道感染	10 (16.7)	12 (20.0)	22 (18.3)
尿路感染	1 (1.7)	3 (5.0)	4 (3.3)
臨床検査	6 (10.0)	12 (20.0)	18 (15.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (8.3)	9 (15.0)	14 (11.7)
体重増加	1 (1.7)	4 (6.7)	5 (4.2)
神経系障害	5 (8.3)	4 (6.7)	9 (7.5)
頭痛	5 (8.3)	4 (6.7)	9 (7.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (13.3)	1 (1.7)	9 (7.5)
咳嗽	8 (13.3)	1 (1.7)	9 (7.5)
皮膚および皮下組織障害	17 (28.3)	24 (40.0)	41 (34.2)
ざ瘡	6 (10.0)	21 (35.0)	27 (22.5)
アトピー性皮膚炎	6 (10.0)	2 (3.3)	8 (6.7)
接触皮膚炎	0	3 (5.0)	3 (2.5)
湿疹	3 (5.0)	0	3 (2.5)
蕁麻疹	5 (8.3)	1 (1.7)	6 (5.0)

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD (N=60) n(%)	UPA 30 mg QD (N=60) n(%)	Total (N=120) n(%)

Note: Treatment-
emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

相互参照：M16-045 試験 CSR W52 Table 14.3　1.5.1.5

表 2.7.4-102. 投与 52 週時データカットオフまでの発現割合が高かった成人被験者集団の有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）の基本語別の集計結果（ALL_UPA_M 集団）：M16-045 試験

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD (N=341) n(%)	UPA 30 mg QD (N=348) n(%)	Total (N=689) n(%)
感染症および寄生虫症	110 (32.3)	126 (36.2)	236 (34.3)
帯状疱疹	15 (4.4)	22 (6.3)	37 (5.4)
上咽頭炎	44 (12.9)	44 (12.6)	88 (12.8)
口腔ヘルペス	13 (3.8)	23 (6.6)	36 (5.2)
上気道感染	43 (12.6)	43 (12.4)	86 (12.5)
尿路感染	14 (4.1)	18 (5.2)	32 (4.6)
臨床検査	17 (5.0)	35 (10.1)	52 (7.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	17 (5.0)	35 (10.1)	52 (7.5)
神経系障害	18 (5.3)	20 (5.7)	38 (5.5)
頭痛	18 (5.3)	20 (5.7)	38 (5.5)
皮膚および皮下組織障害	65 (19.1)	94 (27.0)	159 (23.1)
ざ瘡	35 (10.3)	78 (22.4)	113 (16.4)
アトピー性皮膚炎	35 (10.3)	23 (6.6)	58 (8.4)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

相互参照：M16-045 試験 CSR W52 Table 14.3 1.5.1.6

2.7.4.2.1.1.1.3 M16-047 試験

投与 16 週時までの発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）の基本語別の発現割合を表 2.7.4-103（全体集団），表 2.7.4-104（青少年被験者集団）及び表 2.7.4-105（成人被験者集団）に示す。投与 52 週時データカットオフまでの発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）の基本語別の発現割合を表 2.7.4-106（全体集団），表 2.7.4-107（青少年被験者集団）及び表 2.7.4-108（成人被験者集団）に，発現率が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現率 5 件 / 100 人年以上）の基本語別の発現割合を M16-047 試験総括報告書（52 週時）Table 15（全体集団及び青少年被験者集団）に示した。ざ瘡の発現状況の詳細は M16-047 試験総括報告書（52 週時）Table 14.3 2.21.1.1 ～ Table 14.3 2.21.2.3 及び Table 14.3 2.25.3.17 に示した。また，M16-047 試験の全有害事象の集計表は 2.7.6 項及び更新時の 2.7.6 項に示した。

投与 16 週時まで

全体集団のいずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった有害事象は，上咽頭炎（UPA 15 mg 群：12.3%［37 / 300 名］，UPA 30 mg 群：13.5%［40 / 297 名］，PBO 群：11.2%［34 / 303 名］，以下同順），ざ瘡（10.0%［30 / 300 名］，13.8%［41 / 297 名］，2.0%［6 / 303 名］），上気道感染（7.0%［21 / 300 名］，7.7%［23 / 297 名］，7.3%［22 / 303 名］），口腔ヘルペス（3.3%［10 / 300 名］，7.7%［23 / 297 名］，1.7%［5 / 303 名］），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（4.3%［13 / 300 名］，6.1%［18 / 297 名］，2.3%［7 / 303 名］），頭痛（5.0%［15 / 300 名］，4.7%［14 / 297 名］，5.0%［15 / 303 名］）及びアトピー性皮膚炎（3.7%［11 / 300 名］，0.7%［2 / 297 名］，6.6%［20 / 303 名］）であった。ざ瘡の発現割合は，PBO 群と比較して UPA 投与群で高かった。

全体集団で有害事象の発現割合が最も高かった SOC は，いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であり，発現割合は UPA 15 mg 群 43.0%（129 / 300 名），UPA 30 mg 群 46.1%（137 / 297 名）及び PBO 群 37.3%（113 / 303 名）であった（2.7.6 項参照）。

青少年被験者集団のいずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった有害事象は，ざ瘡（12.8%［5 / 39 名］，13.5%［5 / 37 名］，0%［0 / 39 名］），上咽頭炎（15.4%［6 / 39 名］，8.1%［3 / 37 名］，7.7%［3 / 39 名］），頭痛（10.3%［4 / 39 名］，8.1%［3 / 37 名］，7.7%［3 / 39 名］），上気道感染（2.6%［1 / 39 名］，10.8%［4 / 37 名］，2.6%［1 / 39 名］），下痢（2.6%［1 / 39 名］，8.1%［3 / 37 名］，7.7%［3 / 39 名］），嘔吐及びカタル（各 2.6%［1 / 39 名］，8.1%［3 / 37 名］，2.6%［1 / 39 名］，咳嗽（7.7%［3 / 39 名］，2.7%［1 / 37 名］，0%［0 / 39 名］），腹痛及び発熱（各 0%［0 / 39 名］，8.1%［3 / 37 名］，0%［0 / 39 名］），上腹部痛（5.1%［2 / 39 名］，2.7%［1 / 37 名］，0%［0 / 39 名］），インフルエンザ，咽頭炎及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各 2.6%［1 / 39 名］，5.4%［2 / 37 名］，0%［0 / 39 名］），鼻漏（5.1%［2 / 39 名］，2.7%［1 / 37 名］，0%［0 / 39 名］），アトピー性皮膚炎（7.7%［3 / 39 名］，0%［0 / 37 名］，5.1%［2 / 39 名］），毛包炎（0%［0 / 39 名］，5.4%［2 / 37 名］，0%［0 / 39 名］），せつ及び食欲減退（5.1%［2 / 39 名］，0%［0 / 37 名］，0%［0 / 39 名］），ウイルス性上気道感染（0%［0 / 39 名］，5.4%［2 / 37 名］，2.6%［1 / 39 名］），体重増加（0%［0 / 39 名］，5.4%［2 / 37 名］，2.6%［1 / 39 名］），皮膚感染及びブドウ球菌皮膚感染（0%［0 / 39 名］，2.7%［1 / 37 名］，5.1%［2 / 39 名］）並びにブドウ球菌検査陽性（0%［0 / 39 名］，0%［0 / 37 名］，5.1%［2 / 39 名］）であった。

青少年被験者集団で有害事象の発現割合が最も高かった SOC は，いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であり，発現割合は UPA 15 mg 群 41.0%（16 / 39 名），UPA 30 mg 群 56.8%（21 / 37 名）及び PBO 群（28.2%，11 / 39 名）であった（2.7.6 項参照）。

表 2.7.4-103. 投与 16 週時までの発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）の基本語別の集計結果（Safety_DB_M 集団）：M16-047 試験

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Placebo + TCS (N=303) n(%)	Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n(%)	Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n(%)	Total (N=597) n(%)
感染症および寄生虫症	60 (19.8)	66 (22.0)	78 (26.3)	144 (24.1)
上咽頭炎	34 (11.2)	37 (12.3)	40 (13.5)	77 (12.9)
口腔ヘルペス	5 (1.7)	10 (3.3)	23 (7.7)	33 (5.5)
上気道感染	22 (7.3)	21 (7.0)	23 (7.7)	44 (7.4)
臨床検査	7 (2.3)	13 (4.3)	18 (6.1)	31 (5.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7 (2.3)	13 (4.3)	18 (6.1)	31 (5.2)
神経系障害	15 (5.0)	15 (5.0)	14 (4.7)	29 (4.9)
頭痛	15 (5.0)	15 (5.0)	14 (4.7)	29 (4.9)
皮膚および皮下組織障害	26 (8.6)	41 (13.7)	43 (14.5)	84 (14.1)
ざ瘡	6 (2.0)	30 (10.0)	41 (13.8)	71 (11.9)
アトピー性皮膚炎	20 (6.6)	11 (3.7)	2 (0.7)	13 (2.2)

BE = blind extension, DB = double-blind, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, QD = once daily, TCS = topical corticosteroids, UPA = upadacitinib.

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

相互参照：M16-047 試験 CSR W16 Table 14.3 1.6.1.4

表 2.7.4-104. 投与 16 週時までの発現割合が高かった青少年被験者集団の有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）の基本語別の集計結果（Safety_DB_M 集団）：M16-047 試験

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Placebo + TCS (N=39) n(%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=39) n(%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=37) n(%)	Total (N=76) n(%)
胃腸障害	4 (10.3)	4 (10.3)	8 (21.6)	12 (15.8)
腹痛	0	0	3 (8.1)	3 (3.9)
上腹部痛	0	2 (5.1)	1 (2.7)	3 (3.9)
下痢	3 (7.7)	1 (2.6)	3 (8.1)	4 (5.3)
嘔吐	1 (2.6)	1 (2.6)	3 (8.1)	4 (5.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	3 (8.1)	3 (3.9)
発熱	0	0	3 (8.1)	3 (3.9)
感染症および寄生虫症	7 (17.9)	9 (23.1)	14 (37.8)	23 (30.3)
毛包炎	0	0	2 (5.4)	2 (2.6)
せつ	0	2 (5.1)	0	2 (2.6)
インフルエンザ	0	1 (2.6)	2 (5.4)	3 (3.9)
上咽頭炎	3 (7.7)	6 (15.4)	3 (8.1)	9 (11.8)
咽頭炎	0	1 (2.6)	2 (5.4)	3 (3.9)
皮膚感染	2 (5.1)	0	1 (2.7)	1 (1.3)
ブドウ球菌皮膚感染	2 (5.1)	0	1 (2.7)	1 (1.3)
上気道感染	1 (2.6)	1 (2.6)	4 (10.8)	5 (6.6)
ウイルス性上気道感染	1 (2.6)	0	2 (5.4)	2 (2.6)
臨床検査	3 (7.7)	1 (2.6)	4 (10.8)	5 (6.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (2.6)	2 (5.4)	3 (3.9)
ブドウ球菌検査陽性	2 (5.1)	0	0	0
体重増加	1 (2.6)	0	2 (5.4)	2 (2.6)
代謝および栄養障害	0	2 (5.1)	0	2 (2.6)
食欲減退	0	2 (5.1)	0	2 (2.6)
神経系障害	3 (7.7)	4 (10.3)	3 (8.1)	7 (9.2)
頭痛	3 (7.7)	4 (10.3)	3 (8.1)	7 (9.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.6)	4 (10.3)	4 (10.8)	8 (10.5)
カタル	1 (2.6)	1 (2.6)	3 (8.1)	4 (5.3)
咳嗽	0	3 (7.7)	1 (2.7)	4 (5.3)
鼻漏	0	2 (5.1)	1 (2.7)	3 (3.9)

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Placebo + TCS (N=39) n(%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=39) n(%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=37) n(%)	Total (N=76) n(%)
皮膚および皮下組織障害	2 (5.1)	8 (20.5)	5 (13.5)	13 (17.1)
ざ瘡	0	5 (12.8)	5 (13.5)	10 (13.2)
アトピー性皮膚炎	2 (5.1)	3 (7.7)	0	3 (3.9)

BE = blind extension, DB = double-blind, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, QD = once daily, TCS = topical corticosteroids, UPA = upadacitinib.

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

相互参照：M16-047 試験 CSR W16 Table 14.3 1.6.1.5

表 2.7.4-105. 投与 16 週時までの発現割合が高かった成人被験者集団の有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）の基本語別の集計結果（Safety_DB_M 集団）：M16-047 試験

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Placebo + TCS (N=264) n(%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=261) n(%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=260) n(%)	Total (N=521) n(%)
感染症および寄生虫症	56 (21.2)	58 (22.2)	70 (26.9)	128 (24.6)
上咽頭炎	31 (11.7)	31 (11.9)	37 (14.2)	68 (13.1)
口腔ヘルペス	5 (1.9)	9 (3.4)	22 (8.5)	31 (6.0)
上気道感染	21 (8.0)	20 (7.7)	19 (7.3)	39 (7.5)
臨床検査	7 (2.7)	12 (4.6)	16 (6.2)	28 (5.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7 (2.7)	12 (4.6)	16 (6.2)	28 (5.4)
皮膚および皮下組織障害	24 (9.1)	33 (12.6)	38 (14.6)	71 (13.6)
ざ瘡	6 (2.3)	25 (9.6)	36 (13.8)	61 (11.7)
アトピー性皮膚炎	18 (6.8)	8 (3.1)	2 (0.8)	10 (1.9)

BE = blind extension, DB = double-blind, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, QD = once daily, TCS = topical corticosteroids, UPA = upadacitinib.

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

相互参照：M16-047 試験 CSR W16 Table 14.3　1.6.1.6

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

全体集団のいずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった有害事象は，ざ瘡（UPA 15 mg 群：14.0%［62 / 443 名］，UPA 30 mg 群：18.6%［81 / 436 名］，以下同順），上咽頭炎（17.2%［76 / 443 名］，16.7%［73 / 436 名］），上気道感染（10.2%［45 / 443 名］，10.3%［45 / 436 名］），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（8.4%［37 / 443 名］，11.2%［49 / 436 名］），アトピー性皮膚炎（10.6%［47 / 443 名］，6.7%［29 / 436 名］），頭痛（6.5%［29 / 443 名］，6.4%［28 / 436 名］），口腔ヘルペス（4.5%［20 / 443 名］，8.3%［36 / 436 名］），咳嗽（5.2%［23 / 443 名］，6.0%［26 / 436 名］），単純ヘルペス（5.2%［23 / 443 名］，5.5%［24 / 436 名］）及び帯状疱疹（4.1%［18 / 443 名］，6.4%［28 / 436 名］）であった。

全体集団で有害事象の発現割合が最も高かった SOC は，いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であり，発現割合は UPA 15 mg 群（59.4%，263 / 443 名）及び UPA 30 mg 群（63.8%，278 / 436 名）であった（更新時の 2.7.6 項参照）。

青少年被験者集団のいずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった有害事象は，ざ瘡（20.7%［12 / 58 名］，24.1%［13 / 54 名］），上咽頭炎（15.5%［9 / 58 名］，11.1%［6 / 54 名］），上気道感染及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各 6.9%［4 / 58 名］，13.0%［7 / 54 名］），頭痛（12.1%［7 / 58 名］，7.4%［4 / 54 名］），アトピー性皮膚炎（12.1%［7 / 58 名］，5.6%［3 / 54 名］），カタル（6.9%［4 / 58 名］，9.3%［5 / 54 名］），単純ヘルペス（8.6%［5 / 58 名］，3.7%［2 / 54 名］），悪心（5.2%［3 / 58 名］，7.4%［4 / 54 名］），腹痛（3.4%［2 / 58 名］，9.3%［5 / 54 名］），咳嗽及び膿痂疹（各 6.9%［4 / 58 名］，3.7%［2 / 54 名］），下痢（1.7%［1 / 58 名］，9.3%［5 / 54 名］），嘔吐（3.4%［2 / 58 名］，7.4%［4 / 54 名］），鼻漏（5.2%［3 / 58 名］，3.7%［2 / 54 名］），咽頭炎及び好中球数減少（各 3.4%［2 / 58 名］，5.6%［3 / 54 名］），喘息及びそう痒症（各 5.2%［3 / 58 名］，1.9%［1 / 54 名］），インフルエンザ様疾患，発熱，ブドウ球菌皮膚感染及び尿路感染（各 1.7%［1 / 58 名］，5.6%［3 / 54 名］），並びにウイルス性上気道感染及び体重増加（0%［0 / 58 名］，5.6%［3 / 54 名］）であった。

青少年被験者集団で有害事象の発現割合が最も高かった SOC は，いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であり，発現割合は UPA 15 mg 群 56.9%（33 / 58 名）及び UPA 30 mg 群 64.8%（35 / 54 名）であった（更新時の 2.7.6 項参照）。

表 2.7.4-106. 投与 52 週時データカットオフまでの発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）の基本語別の集計結果（ALL_UPA_M 集団）：M16-047 試験

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD + TCS (N=443) n(%)	UPA 30 mg QD + TCS (N=436) n(%)	Total (N=879) n(%)
感染症および寄生虫症	155 (35.0)	163 (37.4)	318 (36.2)
単純ヘルペス	23 (5.2)	24 (5.5)	47 (5.3)
帯状疱疹	18 (4.1)	28 (6.4)	46 (5.2)
上咽頭炎	76 (17.2)	73 (16.7)	149 (17.0)
口腔ヘルペス	20 (4.5)	36 (8.3)	56 (6.4)
上気道感染	45 (10.2)	45 (10.3)	90 (10.2)
臨床検査	37 (8.4)	49 (11.2)	86 (9.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	37 (8.4)	49 (11.2)	86 (9.8)
神経系障害	29 (6.5)	28 (6.4)	57 (6.5)
頭痛	29 (6.5)	28 (6.4)	57 (6.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	23 (5.2)	26 (6.0)	49 (5.6)
咳嗽	23 (5.2)	26 (6.0)	49 (5.6)
皮膚および皮下組織障害	105 (23.7)	106 (24.3)	211 (24.0)
ざ瘡	62 (14.0)	81 (18.6)	143 (16.3)
アトピー性皮膚炎	47 (10.6)	29 (6.7)	76 (8.6)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

相互参照：M16-047 試験 CSR W52 Table 14.3 1.5.1.4

表 2.7.4-107. 投与 52 週時データカットオフまでの発現割合が高かった青少年被験者集団の有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）の基本語別の集計結果（ALL_UPA_M 集団）：M16-047 試験

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD + TCS (N=58) n(%)	UPA 30 mg QD + TCS (N=54) n(%)	Total (N=112) n(%)
胃腸障害	5 (8.6)	12 (22.2)	17 (15.2)
腹痛	2 (3.4)	5 (9.3)	7 (6.3)
下痢	1 (1.7)	5 (9.3)	6 (5.4)
悪心	3 (5.2)	4 (7.4)	7 (6.3)
嘔吐	2 (3.4)	4 (7.4)	6 (5.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.4)	6 (11.1)	8 (7.1)
インフルエンザ様疾患	1 (1.7)	3 (5.6)	4 (3.6)
発熱	1 (1.7)	3 (5.6)	4 (3.6)
感染症および寄生虫症	21 (36.2)	23 (42.6)	44 (39.3)
単純ヘルペス	5 (8.6)	2 (3.7)	7 (6.3)
膿痂疹	4 (6.9)	2 (3.7)	6 (5.4)
上咽頭炎	9 (15.5)	6 (11.1)	15 (13.4)
咽頭炎	2 (3.4)	3 (5.6)	5 (4.5)
ブドウ球菌皮膚感染	1 (1.7)	3 (5.6)	4 (3.6)
上気道感染	4 (6.9)	7 (13.0)	11 (9.8)
尿路感染	1 (1.7)	3 (5.6)	4 (3.6)
ウイルス性上気道感染	0	3 (5.6)	3 (2.7)
臨床検査	6 (10.3)	12 (22.2)	18 (16.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (6.9)	7 (13.0)	11 (9.8)
好中球数減少	2 (3.4)	3 (5.6)	5 (4.5)
体重増加	0	3 (5.6)	3 (2.7)
神経系障害	7 (12.1)	4 (7.4)	11 (9.8)
頭痛	7 (12.1)	4 (7.4)	11 (9.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (17.2)	8 (14.8)	18 (16.1)
喘息	3 (5.2)	1 (1.9)	4 (3.6)
カタル	4 (6.9)	5 (9.3)	9 (8.0)
咳嗽	4 (6.9)	2 (3.7)	6 (5.4)
鼻漏	3 (5.2)	2 (3.7)	5 (4.5)
皮膚および皮下組織障害	21 (36.2)	16 (29.6)	37 (33.0)
ざ瘡	12 (20.7)	13 (24.1)	25 (22.3)

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD + TCS (N=58) n(%)	UPA 30 mg QD + TCS (N=54) n(%)	Total (N=112) n(%)
アトピー性皮膚炎	7 (12.1)	3 (5.6)	10 (8.9)
そう痒症	3 (5.2)	1 (1.9)	4 (3.6)

Note: Treatment-
emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

相互参照：M16-047 試験 CSR W52 Table 14.3 1.5.1.5

表 2.7.4-108. 投与 52 週時データカットオフまでの発現割合が高かった成人被験者集団の有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）の基本語別の集計結果（ALL_UPA_M 集団）：M16-047 試験

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD + TCS (N=385) n(%)	UPA 30 mg QD + TCS (N=382) n(%)	Total (N=767) n(%)
感染症および寄生虫症	138 (35.8)	146 (38.2)	284 (37.0)
単純ヘルペス	18 (4.7)	22 (5.8)	40 (5.2)
帯状疱疹	18 (4.7)	26 (6.8)	44 (5.7)
上咽頭炎	67 (17.4)	67 (17.5)	134 (17.5)
口腔ヘルペス	19 (4.9)	35 (9.2)	54 (7.0)
上気道感染	41 (10.6)	38 (9.9)	79 (10.3)
臨床検査	33 (8.6)	42 (11.0)	75 (9.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	33 (8.6)	42 (11.0)	75 (9.8)
神経系障害	22 (5.7)	24 (6.3)	46 (6.0)
頭痛	22 (5.7)	24 (6.3)	46 (6.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19 (4.9)	24 (6.3)	43 (5.6)
咳嗽	19 (4.9)	24 (6.3)	43 (5.6)
皮膚および皮下組織障害	87 (22.6)	91 (23.8)	178 (23.2)
ざ瘡	50 (13.0)	68 (17.8)	118 (15.4)
アトピー性皮膚炎	40 (10.4)	26 (6.8)	66 (8.6)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

相互参照：M16-047 試験 CSR W52 Table 14.3 1.5.1.6

2.7.4.2.1.1.1.4 M17-377 試験

投与 16 週時までに全 UPA 投与群で 5 名以上に発現した有害事象の基本語別の発現割合を表 2.7.4-109（全体集団）及び表 2.7.4-110（成人被験者集団）に，投与 24 週時データカットオフまでの発現割合が高かった有害事象（全 UPA 投与群で発現割合 2%以上）の基本語別の発現割合を表 2.7.4-111（全体集団）及び表 2.7.4-112（成人被験者集団）に示す。なお，青少年被験者集団の有害事象は M17-377 試験総括報告書（24 週時）Table 14.3 1.5.1.2 及び Table 14.3 1.5.2.2 に示した。投与 52 週時データカットオフまでの発現率が高かった有害事象（全 UPA 投与群で 2 件 / 100 人年以上）の基本語別の発現率を表 2.7.4-113（全体集団）に示し，青

少年被験者集団及び成人被験者集団の有害事象は M17-377 試験総括報告書（52 週時）Table 14.3 1.6.2.2 及び Table 14.3 1.6.2.3 に示した。ざ瘡の発現状況の詳細は M17-377 試験総括報告書（24 週時）Table 14.3 2.22.1.1～Table 14.3 2.22.4.3 及び Table 14.3 2.23.3.17，並びに M17-377 試験総括報告書（52 週時）Table 14.3 2.22.1.1～Table 14.3 2.22.4.3 及び Table 14.3 2.23.3.17 に示した。また，M17-377 試験の全有害事象の集計表は 2.7.6 項及び更新時の 2.7.6 項に示した。

投与 16 週時まで

全体集団の全 UPA 投与群で 5 名以上に発現した有害事象は，ざ瘡（UPA 15 mg 群：13.2%［12 / 91 名］，UPA 30 mg 群：19.8%［18 / 91 名］，PBO 群：5.6%［5 / 90 名］，以下同順），上咽頭炎（13.2%［12 / 91 名］，15.4%［14 / 91 名］，15.6%［14 / 90 名］），発熱（4.4%［4 / 91 名］，3.3%［3 / 91 名］，1.1%［1 / 90 名］），関節痛（0%［0 / 91 名］，5.5%［5 / 91 名］，0%［0 / 90 名］）及び毛包炎（3.3%［3 / 91 名］，2.2%［2 / 91 名］，2.2%［2 / 90 名］）であった。ざ瘡の発現割合は，PBO 群と比較して UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg 群で高かった。

全体集団で有害事象の発現割合が最も高かった SOC は，いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であり，発現割合は UPA 15 mg 群 31.9%（29 / 91 名），UPA 30 mg 群 36.3%（33 / 91 名）及び PBO 群 27.8%（25 / 90 名）であった（2.7.6 項参照）。

青少年被験者集団の全 UPA 投与群で 2 名以上に発現した有害事象は，ざ瘡（30.0%［3 / 10 名］，30.0%［3 / 10 名］，11.1%［1 / 9 名］），上気道感染（30.0%［3 / 10 名］，10.0%［1 / 10 名］，0%［0 / 9 名］），発熱及びインフルエンザ（各 10.0%［1 / 10 名］，10.0%［1 / 10 名］，0%［0 / 9 名］）及び上咽頭炎（10.0%［1 / 10 名］，10.0%［1 / 10 名］，33.3%［3 / 9 名］）であった（2.7.6 項参照）。

青少年被験者集団で有害事象の発現割合が最も高かった SOC は，いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であり，発現割合は UPA 15 mg 群 60.0%（6 / 10 名），UPA 30 mg 群 50.0%（5 / 10 名）及び PBO 群 44.4%（4 / 9 名）であった（2.7.6 項参照）。

表 2.7.4-109. 投与 16 週時までの発現割合が高かった有害事象（全 UPA 投与群で 5 名以上に発現）の基本語別の集計結果（Safety DB 集団）：M17-377 試験

MedDRA 22.1 Preferred Term	PBO (N = 90) n (%)	UPA 15 mg QD (N = 91) n (%)	UPA 30 mg QD (N = 91) n (%)	UPA Total (N = 182) n (%)
Any AE	38 (42.2)	51 (56.0)	58 (63.7)	109 (59.9)
ざ瘡	5 (5.6)	12 (13.2)	18 (19.8)	30 (16.5)
上咽頭炎	14 (15.6)	12 (13.2)	14 (15.4)	26 (14.3)
発熱	1 (1.1)	4 (4.4)	3 (3.3)	7 (3.8)
関節痛	0	0	5 (5.5)	5 (2.7)
毛包炎	2 (2.2)	3 (3.3)	2 (2.2)	5 (2.7)

AE = adverse event, BE = blind extension, DB = double-blind, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PBO = placebo, QD = once daily, TEAE = treatment emergent adverse events, UPA = upadacitinib.

Note: For subjects who do not enter BE Period, TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug. For subjects who enter BE Period, TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug in DB Period and before the first dose of study drug in BE Period. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

相互参照：M17-377 試験 CSR W24 Table 13, Table 14.3　1.5.1.1

表 2.7.4-110. 投与 16 週時までの発現割合が高かった成人被験者集団の有害事象（全 UPA 投与群で 5 名以上に発現）の基本語別の集計結果（Safety DB 集団）：M17-377 試験

MedDRA 22.1 Preferred Term	PBO (N = 81) n (%)	UPA 15 mg QD (N = 81) n (%)	UPA 30 mg QD (N = 81) n (%)	UPA Total (N = 162) n (%)
Any AE	32 (39.5)	42 (51.9)	50 (61.7)	92 (56.8)
ざ瘡	4 (4.9)	9 (11.1)	15 (18.5)	24 (14.8)
上咽頭炎	11 (13.6)	11 (13.6)	13 (16.0)	24 (14.8)
発熱	1 (1.2)	3 (3.7)	2 (2.5)	5 (3.1)
関節痛	0	0	5 (6.2)	5 (3.1)
毛包炎	2 (2.5)	3 (3.7)	2 (2.5)	5 (3.1)

AE = adverse event, BE = blind extension, DB = double-blind, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PBO = placebo, QD = once daily, TEAE = treatment emergent adverse events, UPA = upadacitinib.

Note: For subjects who do not enter BE Period, TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug. For subjects who enter BE Period, TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug in DB Period and before the first dose of study drug in BE Period. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

相互参照：M17-377 試験 CSR W24 Table 14.3　1.5.1.3

投与 24 週時データカットオフ

全体集団の全 UPA 投与群で発現割合が 5%以上であった有害事象は，ざ瘡（UPA 15 mg 群：15.0%［20 / 133 名］，UPA 30 mg 群：27.9%［38 / 136 名］，以下同順），上咽頭炎（18.0%［24 / 133 名］，20.6%［28 / 136 名］）及び帯状疱疹（3.8%［5 / 133 名］，8.1%［11 / 136 名］）であった。ざ瘡の発現割合は，UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で高かった。

全体集団で有害事象の発現割合が最も高かった SOC は，いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であり，発現割合は UPA 15 mg 群 40.6%（54 / 133 名）及び UPA 30 mg 群 44.1%（60 / 136 名）であった（2.7.6 項参照）。

青少年被験者集団の全 UPA 投与群で 2 名以上に発現した有害事象は，ざ瘡（28.6%［4 / 14 名］，35.7%［5 / 14 名］），上咽頭炎（14.3%［2/14 名］，35.7%［5 / 14 名］），上気道感染（21.4%［3 / 14 名］，7.1%［1 / 14 名］），並びに発熱，インフルエンザ，喘息及び口腔咽頭痛（各 7.1%［1 / 14 名］，7.1%［1 / 14 名］）であった。ざ瘡の発現割合は，UPA 15 mg 群と UPA 30 mg 群で同程度であった。

青少年被験者集団で有害事象の発現割合が最も高かった SOC は，いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であり，発現割合は UPA 15 mg 群 50.0%（7 / 14 名）及び UPA 30 mg 群 64.3%（9 / 14 名）であった（2.7.6 項参照）。

表 2.7.4-111. 投与 24 週時データカットオフまでの発現割合が高かった有害事象（全 UPA 投与群で発現割合 2%以上）の基本語別の集計結果（ALL UPA 集団）：M17-377 試験

MedDRA 22.1 Preferred Term	UPA 15 mg QD (N = 133) n (%)	UPA 30 mg QD (N = 136) n (%)	UPA Total (N = 269) n (%)
Any Adverse Event	80 (60.2)	95 (69.9)	175 (65.1)
ざ瘡	20 (15.0)	38 (27.9)	58 (21.6)
上咽頭炎	24 (18.0)	28 (20.6)	52 (19.3)
帯状疱疹	5 (3.8)	11 (8.1)	16 (5.9)
発熱	6 (4.5)	6 (4.4)	12 (4.5)
毛包炎	5 (3.8)	4 (2.9)	9 (3.3)
単純ヘルペス	6 (4.5)	3 (2.2)	9 (3.3)
せつ	5 (3.8)	2 (1.5)	7 (2.6)
口腔咽頭痛	4 (3.0)	3 (2.2)	7 (2.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.3)	3 (2.2)	6 (2.2)
関節痛	0	6 (4.4)	6 (2.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.5)	4 (2.9)	6 (2.2)
アトピー性皮膚炎	5 (3.8)	1 (0.7)	6 (2.2)
カポジ水痘様発疹	4 (3.0)	2 (1.5)	6 (2.2)
口腔ヘルペス	2 (1.5)	4 (2.9)	6 (2.2)
皮膚乳頭腫	5 (3.8)	1 (0.7)	6 (2.2)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, QD = once daily, TEAE = treatment emergent adverse event, UPA = upadacitinib.

Note: TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

相互参照：M17-377 試験 CSR W24 Table 14, Table 14.3 1.5.2.1

表 2.7.4-112. 投与 24 週時データカットオフまでの発現割合が高かった成人被験者集団の有害事象（全 UPA 投与群で発現割合 2%以上）の基本語別の集計結果（ALL UPA 集団）：M17-377 試験

MedDRA 22.1 Preferred Term	UPA 15 mg QD (N = 119) n (%)	UPA 30 mg QD (N = 122) n (%)	UPA Total (N = 241) n (%)
Any Adverse Event	71 (59.7)	84 (68.9)	155 (64.3)
ざ瘡	16 (13.4)	33 (27.0)	49 (20.3)
上咽頭炎	22 (18.5)	23 (18.9)	45 (18.7)
帯状疱疹	5 (4.2)	11 (9.0)	16 (6.6)
発熱	5 (4.2)	5 (4.1)	10 (4.1)
単純ヘルペス	6 (5.0)	3 (2.5)	9 (3.7)
毛包炎	5 (4.2)	3 (2.5)	8 (3.3)
せつ	5 (4.2)	2 (1.6)	7 (2.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.5)	3 (2.5)	6 (2.5)
関節痛	0	6 (4.9)	6 (2.5)
口腔ヘルペス	2 (1.7)	4 (3.3)	6 (2.5)
皮膚乳頭腫	5 (4.2)	1 (0.8)	6 (2.5)
口腔咽頭痛	3 (2.5)	2 (1.6)	5 (2.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.8)	4 (3.3)	5 (2.1)
アトピー性皮膚炎	4 (3.4)	1 (0.8)	5 (2.1)
カポジ水痘様発疹	3 (2.5)	2 (1.6)	5 (2.1)
扁桃炎	3 (2.5)	2 (1.6)	5 (2.1)
下痢	1 (0.8)	4 (3.3)	5 (2.1)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, QD = once daily, TEAE = treatment emergent adverse event, UPA = upadacitinib.

Note: TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

相互参照：M17-377 試験 CSR W24 Table 14.3 1.5.2.3

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

全体集団の全 UPA 投与群で発現割合が 5%以上であった有害事象は，上咽頭炎（UPA 15 mg 群：24.1%［32 / 133 名］，UPA 30 mg 群：30.9%［42 / 136 名］，以下同順），ざ瘡（17.3%［23 / 133 名］，32.4%［44 / 136 名］），帯状疱疹（5.3%［7 / 133 名］，13.2%［18 / 136 名］），インフルエンザ（4.5%［6 / 133 名］，8.1%［11 / 136 名］）及び発熱（5.3%［7 / 133 名］，5.1%

［7 / 136 名］）であった。ざ瘡の発現割合は，UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で高かった。

全体集団で有害事象の発現割合が最も高かった SOC は，いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であり，発現割合は UPA 15 mg 群 56.4%（75 / 133 名）及び UPA 30 mg 群 61.0%（83 / 136 名）であった。

青少年被験者集団の全 UPA 投与群で 2 名以上に発現した有害事象は，ざ瘡（35.7%［5 / 14 名］，42.9%［6 / 14 名］），上咽頭炎（21.4%［3 / 14 名］，42.9%［6 / 14 名］），上気道感染（21.4%［3 / 14 名］，7.1%［1 / 14 名］），インフルエンザ（14.3%［2 / 14 名］，14.3%［2 / 14 名］），発熱（14.3%［2 / 14 名］，7.1%［1 / 14 名］），咽頭炎及び喘息（各 7.1%［1 / 14 名］，14.3%［2 / 14 名］），貧血，外耳炎及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各 14.3%［2 / 14 名］，0%［0 / 14 名］），アレルギー性結膜炎，伝染性軟属腫，口腔咽頭痛及びアトピー性皮膚炎（各 7.1%［1 / 14 名］，7.1%［1 / 14 名］），並びに頭痛（0%［0 / 14 名］，14.3%［2 / 14 名］）であった。ざ瘡の発現割合は，UPA 15 mg 群と UPA 30 mg 群で同程度であった。

青少年被験者集団で有害事象の発現割合が最も高かった SOC は，いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であり，発現割合は UPA 15 mg 群 64.3%（9 / 14 名）及び UPA 30 mg 群 71.4%（10 / 14 名）であった。

全体集団のいずれかの投与群で 100 人年あたりの発現率が 5 件 / 100 人年以上であった有害事象は，UPA 15 mg 群では上咽頭炎（29.1 件 / 100 人年），ざ瘡（19.2 件 / 100 人年），単純ヘルペス（9.3 件 / 100 人年），毛包炎（7.3 件 / 100 人年），カポジ水痘様発疹（6.0 件 / 100 人年）及び発熱（5.3 件 / 100 人年），UPA 30 mg 群では上咽頭炎（39.4 件 / 100 人年），ざ瘡（30.7 件 / 100 人年），帯状疱疹（12.7 件 / 100 人年），関節痛（8.0 件 / 100 人年），インフルエンザ（7.3 件 / 100 人年），口腔ヘルペス（6.0 件 / 100 人年）及び喘息（5.3 件 / 100 人年）であった。

有害事象の 100 人年あたりの発現率が最も高かった SOC は，いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であり，100 人年あたりの発現率は UPA 15 mg 群 103.2 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 116.2 件 / 100 人年であった（更新時の 2.7.6 項参照）。

表 2.7.4-113. 投与 52 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかの UPA 投与群で 2 件 / 100 人年以上）の基本語別の集計結果（ALL UPA 集団）：M17-377 試験

MedDRA 22.1 Preferred Term	UPA 15 mg QD (N = 133) (PYs = 151.2) Events (E/100 PY)	UPA 30 mg QD (N = 136) (PYs = 149.7) Events (E/100 PY)	UPA Total (N = 269) (PYs = 300.9) Events (E/100 PY)
Any adverse event	339 (224.2)	386 (257.8)	725 (240.9)
上咽頭炎	44 (29.1)	59 (39.4)	103 (34.2)
ざ瘡	29 (19.2)	46 (30.7)	75 (24.9)
帯状疱疹	7 (4.6)	19 (12.7)	26 (8.6)
単純ヘルペス	14 (9.3)	7 (4.7)	21 (7.0)
インフルエンザ	6 (4.0)	11 (7.3)	17 (5.6)
毛包炎	11 (7.3)	4 (2.7)	15 (5.0)
発熱	8 (5.3)	7 (4.7)	15 (5.0)
口腔ヘルペス	5 (3.3)	9 (6.0)	14 (4.7)
関節痛	1 (0.7)	12 (8.0)	13 (4.3)
アトピー性皮膚炎	7 (4.6)	6 (4.0)	13 (4.3)
カポジ水痘様発疹	9 (6.0)	3 (2.0)	12 (4.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (2.6)	6 (4.0)	10 (3.3)
喘息	2 (1.3)	8 (5.3)	10 (3.3)
蕁麻疹	4 (2.6)	6 (4.0)	10 (3.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (2.0)	6 (4.0)	9 (3.0)
せつ	6 (4.0)	3 (2.0)	9 (3.0)
頭痛	5 (3.3)	4 (2.7)	9 (3.0)
扁桃炎	6 (4.0)	3 (2.0)	9 (3.0)
咽頭炎	4 (2.6)	4 (2.7)	8 (2.7)
咳嗽	5 (3.3)	2 (1.3)	7 (2.3)
口腔咽頭痛	4 (2.6)	3 (2.0)	7 (2.3)
皮膚乳頭腫	6 (4.0)	1 (0.7)	7 (2.3)
足部白癬	2 (1.3)	5 (3.3)	7 (2.3)
貧血	2 (1.3)	4 (2.7)	6 (2.0)
結膜炎	2 (1.3)	4 (2.7)	6 (2.0)

MedDRA 22.1 Preferred Term	UPA 15 mg QD (N = 133) (PYs = 151.2) Events (E/100 PY)	UPA 30 mg QD (N = 136) (PYs = 149.7) Events (E/100 PY)	UPA Total (N = 269) (PYs = 300.9) Events (E/100 PY)
アレルギー性結膜炎	4 (2.6)	2 (1.3)	6 (2.0)
下痢	1 (0.7)	5 (3.3)	6 (2.0)
胃腸炎	3 (2.0)	3 (2.0)	6 (2.0)
好中球減少症	0	6 (4.0)	6 (2.0)
上気道感染	4 (2.6)	2 (1.3)	6 (2.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.3)	3 (2.0)	5 (1.7)
膀胱炎	2 (1.3)	3 (2.0)	5 (1.7)
ヘモグロビン減少	2 (1.3)	3 (2.0)	5 (1.7)

AE = adverse event; E/100 PY= events per 100 patient-years; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PY(s) = patient-year; QD = once daily; TEAE = treatment emergent adverse event; UPA = upadacitinib.

Note: TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

相互参照：M17-377 試験 CSR W52 Table 10, Table 14.3 1.6.2.1

2.7.4.2.1.1.1.5 M16-048 試験

第 1 ピリオド（投与 16 週時まで）で発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）の基本語別の発現割合を表 2.7.4-114，第 2 ピリオド（投与 16 週時終了後から投与 88 週［最終評価］時まで）で発現割合が高かった有害事象（ウパダシチニブ 30 mg のレスキュー治療切替え前まで，いずれかの投与群で発現割合 10%以上）を表 2.7.4-115 に，全期間（投与 88 週［最終評価］時まで）で発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）及び 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現件数 5 件以上）の基本語別の発現割合及び 100 人年あたりの発現率を表 2.7.4-116 及び表 2.7.4-117 に示す。また，M16-048 試験の全有害事象の集計表は 2.7.6 項に示した。

第 1 ピリオド（投与 16 週時まで）

各投与群で発現割合が 5%以上であった有害事象は，UPA 7.5 mg 群では上気道感染（16.7%，7 / 42 名），アトピー性皮膚炎（14.3%，6 / 42 名），ざ瘡（9.5%，4 / 42 名），並びに頭痛，悪心，インフルエンザ及び口腔咽頭痛（各 7.1%，3 / 42 名），UPA 15 mg 群では上気道感染（11.9%，5 / 42 名），上咽頭炎（9.5%，4 / 42 名），並びに血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び頭痛（各 7.1%，3 / 42 名），UPA 30 mg 群ではざ瘡（14.3%，6 / 42 名），上気道感染（11.9%，5 / 42 名），アトピー性皮膚炎，血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び頭痛（各 9.5%，4 / 42 名），並びに上咽頭炎及び悪心（各 7.1%，3 / 42 名），PBO 群では上気道感染（10.0%，4 / 40 名），

並びにアトピー性皮膚炎，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，下痢，接触皮膚炎，靭帯捻挫，血尿及び蛋白尿（各 5.0%，2 / 40 名）であった。

有害事象の発現割合が最も高かった SOC は，いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であり，発現割合は UPA 7.5 mg 群 52.4%（22 / 42 名），UPA 15 mg 群 42.9%（18 / 42 名），UPA 30 mg 群 40.5%（17 / 42 名）及び PBO 群 22.5%（9 / 40 名）であった（2.7.6 項参照）。

表 2.7.4-114. 第 1 ピリオド（投与 16 週時まで）の発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）の基本語別の集計結果（Safety 1 集団）：M16-048 試験

	PBO (N = 40)		UPA 7.5 mg QD (N = 42)		UPA 15 mg QD (N = 42)		UPA 30 mg QD (N = 42)	
MedDRA 21.1 Preferred Term	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
上気道感染	4	(10.0)	7	(16.7)	5	(11.9)	5	(11.9)
ざ瘡	1	(2.5)	4	(9.5)	2	(4.8)	6	(14.3)
アトピー性皮膚炎	2	(5.0)	6	(14.3)	2	(4.8)	4	(9.5)
上咽頭炎	1	(2.5)	2	(4.8)	4	(9.5)	3	(7.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(5.0)	0		3	(7.1)	4	(9.5)
頭痛	1	(2.5)	3	(7.1)	3	(7.1)	4	(9.5)
悪心	1	(2.5)	3	(7.1)	1	(2.4)	3	(7.1)
インフルエンザ	0		3	(7.1)	0		0	
口腔咽頭痛	0		3	(7.1)	0		0	
下痢	2	(5.0)	2	(4.8)	2	(4.8)	0	
接触皮膚炎	2	(5.0)	0		1	(2.4)	1	(2.4)
靭帯捻挫	2	(5.0)	0		0		0	
血尿	2	(5.0)	0		0		0	
蛋白尿	2	(5.0)	0		0		0	

AE = adverse event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PBO = placebo, QD = once daily, TEAE = treatment emergent adverse event, UPA = upadacitinib.

Note: A TEAE was defined as any AE with an onset date on or after the first dose of study drug in Period 1 and prior to the first doses of study drug in Period 2 or up to 30 days after the last dose of study drug if subjects discontinued study drug prematurely from Period 1 of the study. Events with unknown or life-threatening toxicity grade is being counted as severe. Event with unknown relationship to study drug is being counted as having a reasonable possibility of being study drug-related.

相互参照：M16-048 試験 CSR Table 17, Table 14.3 1.2.1.1

第 2 ピリオド（投与 16 週時終了後から投与 88 週［最終評価］時又はレスキュー治療切替え前まで）

第 2 ピリオドで PBO 群に再ランダム化された被験者では，各投与群で 2 名以上に発現した有害事象は UPA 30 mg / PBO 群で報告された頭痛（10.5%，2 / 19 名）であった。UPA 7.5 mg / PBO 群，UPA 15 mg / PBO 群及びプラセボ PBO / PBO 群では，2 名以上に発現した有害事象はなかった。

第 2 ピリオドで UPA 投与群に再ランダム化された被験者では，2 名以上に発現した有害事象は UPA 15 mg / UPA 15 mg 群で報告されたアトピー性皮膚炎（11.1%，2 / 18 名），UPA 30 mg / UPA 30 mg 群で報告された上気道感染（15.8%，3 / 19 名）並びに尿路感染及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各 10.5%，2 / 19 名），PBO / UPA 30 mg 群で報告された上気道感染（30.0%，3 / 10 名）及び背部痛（20.0%，2 / 10 名）であった。UPA 7.5 mg / UPA 7.5 mg 群では，2 名以上に発現した有害事象なかった。

有害事象の発現割合が最も高かった SOC は，いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であり，発現割合は第 2 ピリオドで PBO 群に再ランダム化された被験者では UPA 7.5 mg / PBO 群 6.7%（1 / 15 名），UPA 15 mg / PBO 群 10.5%（2 / 19 名），UPA 30 mg / PBO 群 21.1%（4 / 19 名）及び PBO / PBO 群 0%（0 / 10 名），UPA 投与群に再ランダム化された被験者では UPA 7.5 mg / UPA 7.5 mg 群 12.5%（2 / 16 名），UPA 15 mg / UPA 15 mg 群 11.1%（2 / 18 名），UPA 30 mg / UPA 30 mg 群 42.1%（8 / 19 名）及び PBO / UPA 30 mg 群 50.0%（5 / 10 名）であった（2.7.6 項参照）。

表 2.7.4-115. 第 2 ピリオド（投与 16 週時終了後から投与 88 週［最終評価］時又はレスキュー治療切替え前まで）の発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）の基本語別の集計結果（Safety 2 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 (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)
MedDRA 21.1 Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
心膜炎	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0
洞結節機能不全	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0
食道瘻	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0
膿痂疹	0	1 (10.0)	0	0	0	0	1 (5.3)	1 (5.3)
敗血症	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0
上気道感染	0	3 (30.0)	0	0	1 (5.3)	1 (5.6)	1 (5.3)	3 (15.8)
尿路感染	0	0	0	0	0	0	0	2 (10.5)
転倒	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	2 (10.5)
背部痛	0	2 (20.0)	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乳頭腫	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (5.6)	0	0
皮膚有棘細胞癌	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0
頭痛	0	1 (10.0)	0	0	0	0	2 (10.5)	0
ビリルビン尿	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0
咳嗽	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (5.6)	0	0
光線角化症	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0
アトピー性皮膚炎	0	0	0	1 (6.3)	1 (5.3)	2 (11.1)	0	1 (5.3)
丘疹膿疱性酒さ	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0
ばら色粃糠疹	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0

AE = adverse event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PBO = placebo, QD = once daily, TEAE = treatment-emergent adverse event, UPA = upadacitinib.

Note: A TEAE was defined as any AE with an onset date on or after the first dose of study drug in Period 2 and up to 30 days after the last dose of study drug, or prior to the first dose of rescue upadacitinib 30 mg, whichever happened earlier.

相互参照：M16-048 試験 CSR Table 18, Table 14.3　1.2.1.2

全期間（投与 88 週［最終評価］時まで）

各投与群で発現割合が 5%以上であった有害事象は，UPA 7.5 mg 群では上気道感染及びアトピー性皮膚炎（各 16.7%，7 / 42 名），ざ瘡（9.5%，4 / 42 名），並びに上咽頭炎，皮膚感染，頭痛，悪心，インフルエンザ及び口腔咽頭痛（各 7.1%，3 / 42 名），UPA 15 mg 群では上気道感染（16.7%，7 / 42 名），アトピー性皮膚炎及び上咽頭炎（11.9%，5 / 42 名），並びに血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び頭痛（各 7.1%，3 / 42 名），UPA 30 mg 群では上気道感染（22.8%，26 / 114 名），アトピー性皮膚炎（19.3%，22 / 114 名），ざ瘡（11.4%，13 / 114 名），上咽頭炎（9.6%，11 / 114 名），帯状疱疹（8.8%，10 / 114 名），膿痂疹（7.0%，8 / 114 名），血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び頭痛（各 6.1%，7 / 114 名）並びに悪心及び尿路感染（各 5.3%，6 / 114 名）であった。

有害事象の発現割合が最も高かった SOC は，いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であり，発現割合は UPA 7.5 mg 群 54.8%（23 / 42 名），UPA 15 mg 群 50.0%（21 / 42 名）及び UPA 30 mg 群 59.6%（68 / 114 名）であった（2.7.6 項参照）。

表 2.7.4-116. 全期間（投与 88 週［最終評価］時まで）の発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）の基本語別の集計結果（Safety 1 集団及び Safety 2 集団）：M16-048 試験

	UPA 7.5 mg QD (N = 42)		UPA 15 mg QD (N = 42)		UPA 30 mg QD (N = 114)	
MedDRA 21.1 Preferred Term	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
上気道感染	7	(16.7)	7	(16.7)	26	(22.8)
アトピー性皮膚炎	7	(16.7)	5	(11.9)	22	(19.3)
上咽頭炎	3	(7.1)	5	(11.9)	11	(9.6)
ざ瘡	4	(9.5)	2	(4.8)	13	(11.4)
帯状疱疹	0		0		10	(8.8)
皮膚感染	3	(7.1)	0		1	(0.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0		3	(7.1)	7	(6.1)
頭痛	3	(7.1)	3	(7.1)	7	(6.1)
悪心	3	(7.1)	1	(2.4)	6	(5.3)
インフルエンザ	3	(7.1)	0		3	(2.6)
口腔咽頭痛	3	(7.1)	0		0	
膿痂疹	1	(2.4)	0		8	(7.0)
尿路感染	2	(4.8)	2	(4.8)	6	(5.3)

AE = adverse event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, QD = once daily, SOC = system organ class, TEAE = treatment emergent adverse event, UPA = upadacitinib.

Note: A TEAE was defined as any AE with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and up to 30 days after the last dose of upadacitinib. Any AE with an onset on or after the first dose of upadacitinib 30 mg rescue therapy will be counted into upadacitinib 30 mg group. A subject receiving rescue therapy after upadacitinib 7.5 mg/15 mg treatment will be counted in the denominators of both 7.5 mg/15 mg and 30 mg dose groups. The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the SOC total. A subject within each treatment group who reports 2 or more different preferred terms which are in the same SOC is counted only once in the SOC total.

相互参照：M16-048 試験 CSR Table 19, Table 14.3 1.2.1.3

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

人年），アトピー性皮膚炎（19.2 件 / 100 人年），上咽頭炎（12.3 件 / 100 人年），ざ瘡（10.7 件 / 100 人年），帯状疱疹（7.7 件 / 100 人年），悪心，毛包炎，膿痂疹，皮膚感染，尿路感染及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各 6.1 件 / 100 人年），並びに単純ヘルペス及び頭痛（各 5.4 件 / 100 人年）であった。

有害事象の 100 人年あたりの発現率が最も高かった SOC は，いずれの投与群も「感染症および寄生虫症」であり，100 人年あたりの発現率は UPA 7.5 mg 群 217.1 件 / 100 人年，UPA 15 mg 群 154.6 件 / 100 人年，及び UPA 30 mg 群 133.3 件 / 100 人年であった（2.7.6 項参照）。

表 2.7.4-117. 全期間（投与 88 週［最終評価］時まで）の 100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現件数 5 件以上）の基本語別の集計結果（Safety 1 集団及び Safety 2 集団）：M16-048 試験

MedDRA 21.1 Preferred Term	UPA 7.5 mg QD (N = 42) (PY = 15.2) E (E/100 PY)	UPA 15 mg QD (N = 42) (PY = 20.7) E (E/100 PY)	UPA 30 mg QD (N = 114) (PY = 130.5) E (E/100 PY)
上気道感染	7 (46.1)	7 (33.8)	47 (36.0)
アトピー性皮膚炎	9 (59.2)	5 (24.2)	25 (19.2)
上咽頭炎	3 (19.7)	6 (29.0)	16 (12.3)
ざ瘡	6 (39.5)	2 (9.7)	14 (10.7)
帯状疱疹	0	0	10 (7.7)
悪心	3 (19.7)	1 (4.8)	8 (6.1)
毛包炎	2 (13.2)	2 (9.7)	8 (6.1)
膿痂疹	1 (6.6)	0	8 (6.1)
皮膚感染	4 (26.3)	0	8 (6.1)
尿路感染	2 (13.2)	2 (9.7)	8 (6.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	3 (14.5)	8 (6.1)
単純ヘルペス	0	2 (9.7)	7 (5.4)
頭痛	3 (19.7)	3 (14.5)	7 (5.4)
下痢	2 (13.2)	5 (24.2)	2 (1.5)

AE = adverse event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, QD = once daily, TEAE = treatment-emergent adverse event, UPA = upadacitinib.

Note: A TEAE was defined as any AE with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and up to 30 days after the last dose of upadacitinib. Any AE with an onset date on or after the first dose of upadacitinib 30 mg rescue therapy will be counted into upadacitinib 30 mg group. A patient receiving rescue therapy after upadacitinib 7.5 mg/15 mg treatment will be counted in the denominators of both 7.5 mg/15 mg and 30 mg dose groups.

相互参照：M16-048 試験 CSR Table 20, Table 14.3 1.2.2.3

2.7.4.2.1.1.2 治験薬と関連ありの有害事象

2.7.4.2.1.1.2.1 安全性併合解析

プラセボ対照併合解析集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合（SOC 及び基本語別）を付録 表 2.7.4.7-25（全体集団及び日本人集団）に示した。

全体集団

プラセボ対照併合解析集団のいずれかの併合群で 2%以上に発現した治験薬と関連ありの有害事象は，ざ瘡（UPA 15 mg 併合群：7.0%［69 / 990 名］，UPA 30 mg 併合群：11.6%［116 / 997 名］，PBO 併合群：1.7%［17 / 992 名］，以下同順），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（2.9%［29 / 990 名］，3.2%［32 / 997 名］，1.3%［13 / 992 名］），上気道感染（2.9%［29 / 990 名］，2.2%［22 / 997 名］，1.3%［13 / 992 名］），口腔ヘルペス（1.2%［12 / 990 名］，2.9%［29 / 997 名］，0.6%［6 / 992 名］），頭痛（1.7%［17 / 990 名］，2.6%［26 / 997 名］，1.0%［10 / 992 名］）及び好中球減少症（0.7%［7 / 990 名］，2.1%［21 / 997 名］，0.2%［2 / 992 名］）であった。これらの事象の発現割合は，PBO 併合群と比較して UPA 併合群で高かった。上咽頭炎では併合群にわたり同程度であった（1.8%［18 / 990 名］，2.3%［23 / 997 名］，2.1%［21 / 992 名］）。

日本人部分集団

日本人部分集団のいずれかの併合群で 2%以上に発現した治験薬と関連ありの有害事象は，ざ瘡（UPA 15 mg 併合群：2.4%［3 / 125 名］，UPA 30 mg 併合群：7.1%［9 / 127 名］，PBO 併合群：2.4%［3 / 124 名］，以下同順），帯状疱疹（0.8%［1 / 125 名］，3.1%［4 / 127 名］，0%［0 / 124 名］），カポジ水痘様発疹（2.4%［3 / 125 名］，0%［0 / 127 名］，0.8%［1 / 124 名］），アトピー性皮膚炎（0.8%［1 / 125 名］，0%［0 / 127 名］，2.4%［3 / 124 名］）及び好中球減少症（0%［0 / 125 名］，2.4%［3 / 127 名］，0%［0 / 124 名］）であった。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率（件 / 100 人年，SOC 及び基本語別）を付録 表 2.7.4.7-26（全体集団及び日本人集団）に示した。

全体集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団のいずれかの併合群で 2 件 / 100 人年以上に発現した治験薬と関連ありの有害事象は，ざ瘡（UPA 15 mg 併合群：13.9 件 / 100 人年，UPA 30 mg 併

合群：22.2 件 / 100 人年，以下同順），口腔ヘルペス（4.5 件 / 100 人年，6.4 件 / 100 人年），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（5.8 件 / 100 人年，5.5 件 / 100 人年），上気道感染（5.2 件 / 100 人年，4.9 件 / 100 人年），上咽頭炎（4.8 件 / 100 人年，4.2 件 / 100 人年），帯状疱疹（2.6 件 / 100 人年，4.5 件 / 100 人年），単純ヘルペス（4.4 件 / 100 人年，4.1 件 / 100 人年），好中球減少症（0.9 件 / 100 人年，3.2 件 / 100 人年），頭痛（2.3 件 / 100 人年，3.0 件 / 100 人年），アトピー性皮膚炎（3.2 件 / 100 人年，1.4 件 / 100 人年），下痢（1.4 件 / 100 人年，2.8 件 / 100 人年），体重増加（2.0 件 / 100 人年，2.6 件 / 100 人年），毛包炎（2.2 件 / 100 人年，2.3 件 / 100 人年）及び悪心（1.9 件 / 100 人年，2.2 件 / 100 人年）であった。ざ瘡，口腔ヘルペス，帯状疱疹，好中球数減少症，下痢では UPA 30 mg 併合群，アトピー性皮膚炎では UPA 15 mg 併合群の発現率の方が高かった。

<u>日本人部分集団</u>

日本人部分集団のいずれかの併合群で 2 件 / 100 人年以上に発現した治験薬と関連ありの有害事象は，ざ瘡（UPA 15 mg 併合群：8.1 件 / 100 人年，UPA 30 mg 併合群：16.8 件 / 100 人年，以下同順），帯状疱疹（4.4 件 / 100 人年，8.7 件 / 100 人年），カポジ水痘様発疹（3.7 件 / 100 人年，5.1 件 / 100 人年），アトピー性皮膚炎（5.2 件 / 100 人年，2.2 件 / 100 人年），単純ヘルペス（2.9 件 / 100 人年，2.9 件 / 100 人年），上咽頭炎（3.7 件 / 100 人年，1.5 件 / 100 人年），口腔ヘルペス（1.5 件 / 100 人年，2.9 件 / 100 人年），せつ（2.9 件 / 100 人年，1.5 件 / 100 人年），貧血（1.5 件 / 100 人年，2.2 件 / 100 人年），毛包炎（2.9 件 / 100 人年，0.7 件 / 100 人年），扁桃炎（2.9 件 / 100 人年，0 件 / 100 人年），好中球減少症（0 件 / 100 人年，2.9 件 / 100 人年），下痢（0.7 件 / 100 人年，2.2 件 / 100 人年）及び傾眠（0 件 / 100 人年，2.2 件 / 100 人年）であった。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率（件 / 100 人年，SOC 及び基本語別）を付録 表 2.7.4.7-27（全体集団及び日本人集団）に示した。

<u>全体集団</u>

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団のいずれかの併合群で 2 件 / 100 人年以上に発現した治験薬と関連ありの有害事象は，ざ瘡（UPA 15 mg 併合群：10.7 件 / 100 人年，UPA 30 mg 併合群：17.4 件 / 100 人年，以下同順），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（4.5 件 / 100 人年，5.5 件 / 100 人年），口腔ヘルペス（3.9 件 / 100 人年，5.4 件 / 100 人年），上気道感染（4.1 件 / 100 人年，3.5 件 / 100 人年），上咽頭炎（3.9 件 / 100 人年，3.0 件 / 100 人年），帯状疱疹（2.8 件 / 100 人年，4.7 件 / 100 人年），単純ヘルペス（3.8 件 / 100 人年，3.2 件 / 100

人年），アトピー性皮膚炎（2.6 件 / 100 人年，1.4 件 / 100 人年），毛包炎（1.9 件 / 100 人年，2.1 件 / 100 人年），好中球減少症（0.7 件 / 100 人年，2.5 件 / 100 人年），頭痛（1.6 件 / 100 人年，2.0 件 / 100 人年）及び下痢（1.0 件 / 100 人年，2.1 件 / 100 人年）であった。発現率は，申請時の結果と同様に，ざ瘡，口腔ヘルペス，帯状疱疹，好中球減少症及び下痢では UPA 30 mg 併合群，アトピー性皮膚炎では UPA 15 mg 併合群の発現率の方が高かった。

日本人部分集団

日本人部分集団のいずれかの併合群で 2 件 / 100 人年以上に発現した治験薬と関連ありの有害事象は，ざ瘡（UPA 15 mg 併合群：5.8 件 / 100 人年，UPA 30 mg 併合群：11.0 件 / 100 人年，以下同順），帯状疱疹（4.4 件 / 100 人年，9.2 件 / 100 人年），カポジ水痘様発疹（4.9 件 / 100 人年，3.9 件 / 100 人年），単純ヘルペス（4.0 件 / 100 人年，1.8 件 / 100 人年），アトピー性皮膚炎（4.0 件 / 100 人年，1.3 件 / 100 人年），口腔ヘルペス（1.3 件 / 100 人年，3.1 件 / 100 人年），上咽頭炎（2.7 件 / 100 人年，0.9 件 / 100 人年），毛包炎（2.2 件 / 100 人年，0.4 件 / 100 人年）及び好中球減少症（0 件 / 100 人年，2.6 件 / 100 人年）であった。

2.7.4.2.1.1.2.2 M16-045 試験

投与 16 週時までの治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は 2.7.6 項に示した。投与 52 週時データカットオフまでの治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は更新時の 2.7.6 項に示した。

投与 16 週時

治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，UPA 30 mg 群（43.2%，123 / 285 名）で最も高く，次いで UPA 15 mg 群（30.6%，86 / 281 名），PBO 群（19.6%，55 / 281 名）の順であった。

いずれかの投与群で 5%以上に発現した治験薬と関連ありの有害事象は，ざ瘡（UPA 15 mg 群：5.3%［15 / 281 名］，UPA 30 mg 群：12.6%［36 / 285 名］，PBO 群：1.4%［4 / 281 名］）のみであった。

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，UPA 30 mg 群（55.6%，227 / 408 名）の方が，UPA 15 mg 群（39.2%，157 / 401 名）よりも高かった。

いずれかの投与群で 5%以上に発現した治験薬と関連ありの有害事象は，ざ瘡（UPA 15 mg 群：8.5%［34 / 401 名］，UPA 30 mg 群：19.9%［81 / 408 名］，以下同順），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（4.5%［18 / 401 名］，6.9%［28 / 408 名］），上気道感染（5.5%［22 / 401 名］，3.9%［16 / 408 名］）及び帯状疱疹（2.7%［11 / 401 名］，5.6%［23 / 408 名］）であった。

100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，UPA 30 mg 群（126.1 件 / 100 人年）の方が，UPA 15 mg 群（85.2 件 / 100 人年）よりも高かった。

各投与群で 100 人年あたりの発現率が高かった治験薬と関連ありの有害事象（発現率 5 件 / 100 人年以上）は，UPA 15 mg 群ではざ瘡（8.6 件 / 100 人年），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（6.1 件 / 100 人年）及び上気道感染（5.3 件 / 100 人年），UPA 30 mg 群ではざ瘡（19.0 件 / 100 人年）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（6.4 件 / 100 人年）であった。

2.7.4.2.1.1.2.3 M16-047 試験

投与 16 週時までの治験薬と関連ありの有害事象の集計表は 2.7.6 項に示した。投与 52 週時データカットオフまでの治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は更新時の 2.7.6 項に示した。

投与 16 週時

治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，UPA 30 mg 群（43.4%，129 / 297 名）で最も高く，次いで UPA 15 mg 群（37.3%，112 / 300 名），PBO 群（21.8%，66 / 303 名）の順であった。副腎皮質ステロイド外用薬と関連ありの有害事象の発現割合は，いずれの投与群でも 2%以下であった。

いずれかの投与群で 5%以上に発現した治験薬と関連ありの有害事象は，ざ瘡（UPA 15 mg 群：9.0%［27 / 300 名］，UPA 30 mg 群：12.1%［36 / 297 名］，PBO 群：1.0%［3 / 303 名］）及び口腔ヘルペス（UPA 15 mg 群：2.0%［6 / 300 名］，UPA 30 mg 群：5.4%［16 / 297 名］，PBO 群：1.3%［4 / 303 名］）であった。

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，UPA 30 mg 群（54.8%，239 / 436 名）の方が，UPA 15 mg 群（46.7%，207 / 443 名）よりも高かった。

いずれかの投与群で 5%以上に発現した治験薬と関連ありの有害事象は，ざ瘡（UPA 15 mg 群：11.7%［52 / 443 名］，UPA 30 mg 群：15.4%［67 / 436 名］，以下同順），上咽頭炎（6.5%［29 / 443 名］，5.3［23 / 436 名］），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（3.4%［15 / 443 名］，7.3［32 / 436 名］）及び口腔ヘルペス（3.6%［16 / 443 名］，5.7［25 / 436 名］）であった。

100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，UPA 30 mg 群（135.4 件 / 100 人年）の方が，UPA 15 mg 群（124.0 件 / 100 人年）よりも高かった。副腎皮質ステロイド外用薬と関連ありの有害事象の 100 人年あたりの発現率は，ざ瘡（UPA 15 mg 群：1.6 件 / 100 人年，UPA 30 mg 群：1.5 件 / 100 人年）を除きいずれの投与群でも 1 件 / 100 人年未満であった。

各投与群で 100 人年あたりの発現率が高かった治験薬と関連ありの有害事象（発現率 5 件 / 100 人年以上）は，UPA 15 mg 群ではざ瘡（11.1 件 / 100 人年），上咽頭炎（8.0 件 / 100 人年），単純ヘルペス（7.2 件 / 100 人年）及び口腔ヘルペス（6.8 件 / 100 人年），UPA 30 mg 群ではざ瘡（15.6 件 / 100 人年），口腔ヘルペス（8.4 件 / 100 人年）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（6.6 件 / 100 人年）であった。

2.7.4.2.1.1.2.4 M17-377 試験

投与 16 週時まで及び投与 24 週時データカットオフまでの治験薬と関連ありの有害事象の集計表は 2.7.6 項に示した。投与 52 週時データカットオフまでの治験薬と関連ありの有害事象の集計表は更新時の 2.7.6 項に示した。

投与 16 週時

治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，UPA 30 mg 群（26.4%，24 / 91 名）で最も高く，次いで UPA 15 mg 群（13.2%，12 / 91 名），PBO 群（12.2%，11 / 90 名）の順であった。

各投与群で 5 名以上に発現した治験薬と関連ありの有害事象は，UPA 30 mg 群でのざ瘡（7.7%，7 / 91 名）のみであった。

投与 24 週時データカットオフ

治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 21.8%（29 / 133 名）及び UPA 30 mg 群 31.6%（43 / 136 名）であった。

各投与群で発現割合が高かった治験薬と関連ありの有害事象（発現割合 5%以上）は，UPA 30 mg 群でのざ瘡（12.5%，17 / 136 名）及び帯状疱疹（7.4%，10 / 136 名）であった。

100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 71.3 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 95.7 件 / 100 人年であった。

各投与群で 100 人年あたりの発現率が高かった治験薬と関連ありの有害事象（発現率 5 件 / 100 人年以上）は，UPA 15 mg 群ではざ瘡（7.2 件 / 100 人年），UPA 30 mg 群ではざ瘡（20.9 件 / 100 人年）及び帯状疱疹（12.3 件 / 100 人年）であった。

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 33.8%（45 / 133 名）及び UPA 30 mg 群 39.0%（53 / 136 名）であった。

各投与群で発現割合が高かった治験薬と関連ありの有害事象（発現割合 5%以上）は，UPA 15 mg 群ではざ瘡（5.3%，7 / 133 名），UPA 30 mg 群ではざ瘡（13.2%，18 / 136 名）及び帯状疱疹（11.8%，16 / 136 名）であった。

100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 59.5 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 72.1 件 / 100 人年であった。

各投与群で 100 人年あたりの発現率が高かった治験薬と関連ありの有害事象（発現率 5 件 / 100 人年以上）は，UPA 15 mg 群ではざ瘡（5.3 件 / 100 人年）及びカポジ水痘様発疹（5.3 件 / 100 人年），UPA 30 mg 群ではざ瘡（12.0 件 / 100 人年）及び帯状疱疹（11.4 件 / 100 人年）であった。

2.7.4.2.1.1.2.5 M16-048 試験

第 1 ピリオド（投与 16 週時まで）の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合，全期間（投与 88 週［最終評価］時まで）の治験薬と関連ありの有害事象の発現割合及び 100 人年あたりの治験薬と関連あり有害事象の発現率（件 / 100 人年）を 2.7.6 項に示した。

第 1 ピリオド（投与 16 週時まで）

治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，UPA 7.5 mg 群 40.5%（17 / 42 名），UPA 15 mg 群 35.7%（15 / 42 名），UPA 30 mg 群 57.1%（24 / 42 名）及び PBO 群 27.5%（11 / 40 名）であった。

各投与群で 2 名以上に発現した治験薬と関連ありの有害事象は，UPA 7.5 mg 群では上気道感染（9.5%，4 / 42 名），並びに下痢，悪心，毛包炎，インフルエンザ及び頭痛（各 4.8%，2 / 42 名），UPA 15 mg 群では好中球減少症，単純ヘルペス，膿疱性皮疹，上気道感染，血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び頭痛（各 4.8%，2 / 42 名），UPA 30 mg 群ではざ瘡（11.9%，5 / 42 名），悪心（7.1%，3 / 42 名），並びに好中球減少症，膿痂疹，上気道感染及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各 4.8%，2 / 42 名），PBO 群では下痢及び血尿（各 5.0%，2 / 40 名）であった。

全期間（投与 88 週［最終評価］時まで）

治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，UPA 7.5 mg 群 42.9%（18 / 42 名），UPA 15 mg 群 42.9%（18 / 42 名）及び UPA 30 mg 群 48.2%（55 / 114 名）であった。

各投与群で発現割合が高かった治験薬と関連ありの有害事象（発現割合 5%以上）は，UPA 7.5 mg 群では上気道感染（9.5%，4 / 42 名），UPA 15 mg 群では上気道感染及びアトピー性皮膚炎（各 7.1%，3 / 42 名），UPA 30 mg 群では帯状疱疹及び上気道感染（各 8.8%，10 / 114 名），ざ瘡（7.9%，9 / 114 名），並びに膿痂疹（6.1%，7 / 114 名）であった。

100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率は，UPA 7.5 mg 群 203.9 件 / 100 人年，UPA 15 mg 群 241.5 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 126.4 件 / 100 人年であった。

各投与群で 100 人年あたりの発現率が高かった治験薬と関連ありの有害事象（発現率 5 件 / 100 人年以上）は，UPA 7.5 mg 群では上気道感染（26.3 件 / 100 人年），下痢，悪心，毛包炎，インフルエンザ及び頭痛（各 13.2 件 / 100 人年），並びに好中球減少症，霰粒腫，消化器痛，疲労，膿瘍，眼感染，上咽頭炎，膿疱性皮疹，副鼻腔炎，皮膚感染，体重増加，食欲減退，緊張性頭痛，湿性咳嗽，ざ瘡，アトピー性皮膚炎及び間擦疹（各 6.6 件 / 100 人年）であった。UPA 15 mg 群では下痢（19.3 件 / 100 人年），上気道感染及びアトピー性皮膚炎（各 14.5 件 / 100 人年），並びに好中球減少症，上腹部痛，疲労，単純ヘルペス，膿疱性皮疹，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，頭痛及び咳嗽（各 9.7 件 / 100 人年）であった。UPA 30 mg 群では上気

道感染（10.0 件 / 100 人年），帯状疱疹及びざ瘡（各 7.7 件 / 100 人年），並びに毛包炎，膿痂疹及び皮膚感染（各 5.4 件 / 100 人年）であった。

2.7.4.2.1.1.3 重症度別の有害事象

2.7.4.2.1.1.3.1 安全性併合解析

プラセボ対照併合解析集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の Grade 3 以上の有害事象の発現割合を ISS Table 2.4 1.3.3（全体集団及び日本人集団）に示した。

プラセボ対照併合解析集団のいずれかの併合群で 2 名以上に発現した Grade 3 以上の有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（UPA 15 mg 併合群：0.7%［7 / 990 名］，UPA 30 mg 併合群：0.7%［7 / 997 名］，PBO 併合群：0%［0 / 992 名］），アトピー性皮膚炎（0.7%［7 / 990 名］，0%［0 / 997 名］，1.4%［14 / 992 名］），虫垂炎（0.3%［3 / 990 名］，0%［0 / 997 名］，0%［0 / 992 名］），好中球減少症（0%［0 / 990 名］，0.3%［3 / 997 名］，0%［0 / 992 名］），帯状疱疹（0.2%［2 / 990 名］，0.1%［1 / 997 名］，0%［0 / 992 名］），湿疹（0.2%［2 / 990 名］，0%［0 / 997 名］，0.2%［2 / 992 名］），単純ヘルペス（0%［0 / 990 名］，0.2%［2 / 997 名］，0%［0 / 992 名］），アナフィラキシー反応（0%［0 / 990 名］，0.2%［2 / 997 名］，0.1%［1 / 992 名］），網膜剥離及び悪心（各 0.2%［2 / 990 名］，0%［0 / 997 名］，0%［0 / 992 名］），並びに蜂巣炎及び全身性剥脱性皮膚炎（各 0%［0 / 990 名］，0%［0 / 997 名］，0.2%［2 / 992 名］）であった。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の Grade 3 以上の 100 人年あたりの有害事象の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4 2.3.4（全体集団及び日本人集団）に示した。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団のいずれかの併合群で 100 人年あたりの有害事象の発現率が高かった Grade 3 以上の有害事象（発現率 0.5 件 / 100 人年以上）は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（1.3 件 / 100 人年，2.0 件 / 100 人年），アトピー性皮膚炎（1.4 件 / 100 人年，0.1 件 / 100 人年），帯状疱疹（0.4 件 / 100 人年，0.8 件 / 100 人年）及び喘息（0.2 件 / 100 人年，0.5 件 / 100 人年）であった。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の Grade 3 以上の 100 人年あたりの有害事象の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4 2.3.4（全体集団及び日本人集団）に示した。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団のいずれかの併合群で 100 人年あたりの有害事象の発現率が高かった Grade 3 以上の有害事象（発現率 0.5 件 / 100 人年以上）は，血中クレアチン

ホスホキナーゼ増加（1.1 件 / 100 人年，2.3 件 / 100 人年），アトピー性皮膚炎（1.0 件 / 100 人年，0.1 件 / 100 人年）及び帯状疱疹（0.4 件 / 100 人年，0.8 件 / 100 人年）であった。

2.7.4.2.1.1.3.2 M16-045 試験

投与 16 週時までの重症度別の有害事象の発現割合を付録 表 2.7.4.7-28 に示した。

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までの重症度別の有害事象の発現割合及び 100 人年あたりの有害事象の発現率（件 / 100 人年）を M16-045 試験総括報告書（52 週時）Table 14.3 1.9.1 及び Table 14.3 1.9.2 に示した。

2.7.4.2.1.1.3.3 M16-047 試験

投与 16 週時までの重症度別の有害事象の発現割合を付録 表 2.7.4.7-29 に示した。

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までの重症度別の有害事象の発現割合及び 100 人年あたりの有害事象の発現率（件 / 100 人年）を M16-047 試験総括報告書（52 週時）Table 14.3 1.10.1 及び Table 14.3 1.10.2 に示した。

2.7.4.2.1.1.3.4 M17-377 試験

投与 16 週時までの重症度別の有害事象の発現割合を付録 表 2.7.4.7-30 に，投与 24 週時データカットオフまでの重症度別の有害事象の発現割合及び 100 人年あたりの有害事象の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-31 及び付録 表 2.7.4.7-32 に示した。

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までの重症度別の有害事象の発現割合及び 100 人年あたりの有害事象の発現率（件 / 100 人年）を M17-377 試験総括報告書（52 週時）Table 14.3 1.10.2 及び Table 14.3 1.10.3 に示した。

2.7.4.2.1.1.3.5 M16-048 試験

第 1 ピリオド（投与 16 週時まで）の重症度別の有害事象の発現割合を付録 表 2.7.4.7-33 に，全期間（第 1 ピリオド及び第 2 ピリオド）の重症度別の有害事象の発現割合及び 100 人年あたりの有害事象の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-34 及び付録 表 2.7.4.7-35 に示した。

2.7.4.2.1.2 死亡

2.7.4.2.1.2.1 安全性併合解析

背景

文献レビューに基づくと，アトピー性皮膚炎の成人では，非アトピー性皮膚炎の成人と比較して，いずれの原因による死亡率もわずかに高い（調整したハザード比：1.27，95%信頼区間：1.11-1.45）。デンマークでのアトピー性皮膚炎の成人の死亡率は，0.58 名/100 人年（95%信頼区間：0.51-0.66）であった [1]。主な原因は，心血管系疾患（ハザード比：1.45，95%信頼区間：1.07-1.96），感染症（ハザード比：3.71，95%信頼区間：1.43-9.60）及び泌尿生殖器疾患（ハザード比：5.51，95%信頼区間：1.54-19.80）であった [1]。心血管系疾患による死亡では，アトピー性皮膚炎患者の重症度との用量反応関係が，非アトピー性皮膚炎の成人と比較して認められた [2]。心血管系疾患による死亡のハザード比は中等症の患者では 1.06，重症の患者では 1.38 であった [2]。癌，内分泌系疾患，神経系疾患，精神疾患，呼吸器系疾患又は消化器系疾患による死亡リスクの増加は認められなかった [1]。アトピー性皮膚炎の入院患者の死亡リスクも一般集団と比較して高かった（調整したハザード比：1.71，95%信頼区間：1.20-2.44）[3]。

アトピー性皮膚炎を対象としたウパダシチニブ臨床開発プログラムでは，臨床試験チームとは独立して設置された心血管事象判定委員会（以下「CAC」）が，すべての死亡を判定した。

プラセボ対照併合解析集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）では，投与 16 週時までに死亡した被験者はいなかった（ISS Table 2.4　1.3.6）。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団では，データカットオフ時点までに死亡した被験者はいなかった（ISS Table 2.4　2.3.7）。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの死亡に至った有害事象の発現率を表 2.7.4-118 に示す。死亡の Kaplan-Meier 曲線を付録 図 2.7.4.7-1 に示した。

ウパダシチニブ 30 mg の投与を受けた被験者 1 名（M16-045 試験）に，心筋梗塞による死亡が報告された。

表 2.7.4-118. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の死亡に至った有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（全体集団及び日本人集団）

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
Any adverse event	0	0	0	1 (<0.1)
心臓障害	0	0	0	1 (<0.1)
心筋梗塞	0	0	0	1 (<0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib
and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

相互参照：Updated ISS Table 2.4　2.3.7

2.7.4.2.1.2.2 M16-045 試験

M16-045 試験では，投与 16 週時データカットオフまでに死亡した被験者はいなかった（M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table 14.3　2.24.5）。

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

M16-045 試験では，ウパダシチニブ 30 mg の投与を受けた被験者 1 名で心筋梗塞による死亡が報告された。死亡に至った有害事象の発現割合及び 100 人年あたりの死亡に至った有害事象の発現率を表 2.7.4-119 及び表 2.7.4-120，一覧表を表 2.7.4-121 に示す。また，M16-045 試験の死亡の詳細は更新時の 2.7.6 項に示した。

ウパダシチニブ投与開始の 399 日後，新型コロナウイルス感染症（COVID-19）を発症後，心筋梗塞を発現し，死亡した。本被験者は，糖尿病，高血圧，高コレステロール及び肥満を含め複数の心疾患リスク因子を有していた。治験責任（担当）医師は，本事象の治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

189

表 2.7.4-119. 投与 52 週時データカットオフまでの死亡に至った有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（ALL_UPA_M 集団）：M16-045 試験

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD (N=401) n (%)	UPA 30 mg QD (N=408) n (%)	Total (N=809) n (%)
Any adverse event	0	1 (0.2)	1 (0.1)
心臓障害	0	1 (0.2)	1 (0.1)
心筋梗塞	0	1 (0.2)	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of
upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

相互参照：M16-045 試験 CSR 52W Table 14.3 2.4.1

表 2.7.4-120. 投与 52 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの死亡に至った有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（ALL_UPA_M 集団）：M16-045 試験

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD (N=401) (PYS=490.9) Events (E/100PY)	UPA 30 mg QD (N=408) (PYS=501.0) Events (E/100PY)	Total (N=809) (PYS=991.9) Events (E/100PY)
Any adverse event	0	1 (0.2)	1 (0.1)
心臓障害	0	1 (0.2)	1 (0.1)
心筋梗塞	0	1 (0.2)	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of
upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

相互参照：M16-045 試験 CSR 52W Table 14.3 2.4.2

表 2.7.4-121. 投与 52 週時データカットオフまでの死亡に至った有害事象の一覧表（ALL_UPA_M 集団）：M16-045 試験

Subject Number	------ Name	Epoch Interval	---- Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 22.1 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent?	T: Toxicity Grade R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: Abbvie Opinion of Causality E: Event Related to COVID-19 Infection?

INV: [redacted] ([redacted])
TRT: UPA 30 mg QD

[redacted] AGE:6[redacted] SEX:MALE RACE:WHITE WEIGHT:151.0 KG

PRE TO -1

DB 1 TO 113

BE 114 TO 371

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study. Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.
PRE = Screening; DB = Double-blind treatment; BE = Blind extension treatment; FU = Follow-up.
# Subject prematurely discontinued.

191

Subject Number	------ Name	Epoch Interval	---- Day	RX Day of Onset	R: Reported Term S: System Organ Class P: MedDRA 22.1 Preferred Term L: Lower Level Term	E: RX Day Ended O: Ongoing at the End of Study? L: Length I: Intermittent?	T: Toxicity Grade R: Relationship to Study Treatment A: Action Taken with Study Treatment O: Other Actions Taken	S: Serious AE? O: Other Cause of Event A: Abbvie Opinion of Causality E: Event Related to COVID-19 Infection?
INV: [redacted] ([redacted]) TRT: UPA 30 mg QD								
[redacted] AGE:6[redacted] SEX:MALE RACE:WHITE WEIGHT:151.0 KG								
	FU	372 TO	28	399	R: HEART ATTACK S: 心臓障害 P: 心筋梗塞 L: Heart attack	E: 399 L: 1 Day	T: Grade 5 R: NO REASONABLE POSSIBILITY A: DRUG WITHDRAWN O: DISCONTINUED STUDY	S: Yes, Hospitalization or prolonged hospitalization, Life threatening, Death of subject O: PNEUMONIA DUE TO COVID-19 VIRUS A: NO REASONABLE POSSIBILITY E: Yes

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study. Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.
PRE = Screening; DB = Double-blind treatment; BE = Blind extension treatment; FU = Follow-up.
# Subject prematurely discontinued.

相互参照：M16-045 試験 CSR 52W Table 14.3 2.25.4

192

2.7.4.2.1.2.3 M16-047 試験

M16-047 試験では，投与 16 週時データカットオフまでに死亡した被験者はいなかった（M16-047 試験総括報告書［16 週時］Table 14.3　2.24.5）。

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

M16-047 試験では，投与 52 週時データカットオフまでに死亡した被験者はいなかった（M16-047 試験総括報告書［52 週時］Table 14.3　2.25.5）。

2.7.4.2.1.2.4 M17-377 試験

M17-377 試験では，投与 24 週時データカットオフまでに死亡した被験者はいなかった（M17-377 試験総括報告書［24 週時］Table 14.3　2.23.5）。

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

M17-377 試験では，投与 52 週時データカットオフまでに死亡した被験者はいなかった（M17-377 試験総括報告書［52 週時］Table 14.3　2.23.5）。

2.7.4.2.1.2.5 M16-048 試験

M16-048 試験では，第 1 ピリオドまでに死亡した被験者はいなかった。第 2 ピリオドへ移行し，ウパダシチニブ 30 mg の投与を受けた被験者 2 名で死亡が報告された。試験終了時（投与 88 週時）までの死亡に至った有害事象の発現割合及び 100 人年あたりの死亡に至った有害事象の発現率を表 2.7.4-122 及び表 2.7.4-123 に示し，一覧表を付録 表 2.7.4.7-36 に示した。また，M16-048 試験の死亡の詳細は 2.7.6 項に示した。

第 2 ピリオドへ移行し，ウパダシチニブ 30 mg の投与を受けた被験者 1 名（被験者番号 [redacted]，PBO / UPA 30 mg 群）が，ウパダシチニブ投与開始の 194 日後，通常の心臓アブレーション処置の合併症に続発して，食道瘻，敗血症及び心膜炎を発現した。治験薬は投与中止となり，被験者は 4.5 ヵ月後に死亡し，食道瘻，敗血症及び心膜炎が死因として報告された。残り 1 名の被験者（被験者番号 [redacted]，UPA 30 mg / PBO 群で第 2 ピリオドにウパダシチニブ 30 mg 投与によるレスキュー治療を受けた）は，第 2 ピリオドでのレスキュー治療への切替えから約 7 ヵ月経過後に心肺停止を発現し，ウパダシチニブの最終投与から 2 日後に自宅で死亡した。治験責任（担当）医師は，これらの事象と治験薬との因果関係は「関連あり」と判断した。

193

表 2.7.4-122. 全期間（投与 88 週［最終評価］時まで）の死亡に至った有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（Safety 1 集団及び Safety 2 集団）：M16-048 試験

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.1 PREFERRED TERM	UPA 7.5 MG QD (N=42) n (%)	UPA 15 MG QD (N=42) n (%)	UPA 30 MG QD (N=114) n (%)
ANY ADVERSE EVENT	0	0	2 (1.8)
心臓障害			
心肺停止	0	0	1 (0.9)
心膜炎	0	0	1 (0.9)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	0	2 (1.8)
胃腸障害			
食道癆	0	0	1 (0.9)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	0	1 (0.9)
感染症および寄生虫症			
敗血症	0	0	1 (0.9)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	0	1 (0.9)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, QD = once daily, TEAE = treatment emergent adverse event, UPA = upadacitinib.

Note: TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of UPA and up to 30 days after the last dose of UPA 30 mg. Rescue therapy was counted into UPA 30 mg group. A patient receiving rescue therapy after UPA 7.5 mg/15 mg treatment was counted in the denominators of both 7.5 mg/15 mg and 30 mg dose groups.

相互参照：M16-048 試験 CSR Table 14.3 2.16.2

194

表 2.7.4-123. 全期間（投与 88 週［最終評価］時まで）の 100 人年あたりの死亡に至った有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（Safety 1 集団及び Safety 2 集団）：M16-048 試験

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.1 PREFERRED TERM	UPA 7.5 MG QD (N=42) (PYS=15.2) EVENTS (E/100PY)	UPA 15 MG QD (N=42) (PYS=20.7) EVENTS (E/100PY)	UPA 30 MG QD (N=114) (PYS=130.5) EVENTS (E/100PY)
ANY ADVERSE EVENT	0	0	4 (3.1)
心臓障害			
心肺停止	0	0	1 (0.8)
心膜炎	0	0	1 (0.8)
TOTAL EVENTS	0	0	2 (1.5)
胃腸障害			
食道瘻	0	0	1 (0.8)
TOTAL EVENTS	0	0	1 (0.8)
感染症および寄生虫症			
敗血症	0	0	1 (0.8)
TOTAL EVENTS	0	0	1 (0.8)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, QD = once daily, TEAE = treatment emergent adverse event, UPA = upadacitinib.

Note: TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of UPA and up to 30 days after the last dose of UPA 30 mg. Rescue therapy was counted into UPA 30 mg group. A patient receiving rescue therapy after UPA 7.5 mg/15 mg treatment was counted in the denominators of both 7.5 mg, 15 mg and 30 mg dose groups.

E/100PY = events per 100 patient years

相互参照：M16-048 試験 CSR Table 14.3 2.16.3

2.7.4.2.1.2.6 M20-017 試験

M20-017 試験では，死亡した被験者はいなかった（M20-017 試験総括報告書 Table 14.3 2.3.1 及び Table 14.3 2.3.2）。

195

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.3.1 安全性併合解析

プラセボ対照併合解析集団

全体集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の重篤な有害事象の発現割合を表 2.7.4-124（全体集団及び日本人集団）に示す。

プラセボ対照併合解析集団では，重篤な有害事象の発現割合は UPA 15 mg 併合群 2.0%（20 / 990 名），UPA 30 mg 併合群 2.0%（20 / 997 名）及び PBO 併合群 2.7%（27 / 992 名）であった。2 名以上に発現した重篤な有害事象は，UPA 15 mg 併合群で虫垂炎（3 名）及び網膜剥離（2 名），UPA 30 mg 併合群でアナフィラキシー反応（2 名），PBO 併合群でアトピー性皮膚炎（6 名），全身性剥脱性皮膚炎及び湿疹（各 2 名）であった。プラセボ対照併合解析集団では，5 名の被験者でアナフィラキシー反応，アナフィラキシーショック又は過敏症が認められた。内訳は，UPA 15 mg 併合群 1 名（被験者番号 [redacted]［M16-045 試験］），UPA 30 mg 併合群 2 名（被験者番号 [redacted]［M16-045 試験］及び [redacted]［M16-047 試験］）及び PBO 併合群 2 名（被験者番号 [redacted]［M16-045 試験］及び [redacted]［M16-047 試験］）であった。いずれの事象も食物アレルギー，医師が患者に投与したアレルギー誘発物質などに起因する可能性もあり，治験責任（担当）医師により治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。被験者番号 [redacted]，[redacted] 及び [redacted] の叙述を M16-045 試験総括報告書（16 週時）14.3　3 項に，被験者番号 [redacted] 及び [redacted] の叙述を M16-047 試験総括報告書（16 週時）14.3　3 項に示した。

日本人部分集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の日本人部分集団の重篤な有害事象の発現割合を表 2.7.4-124（全体集団及び日本人集団）に示す。

日本人部分集団では，重篤な有害事象の発現割合は UPA 15 mg 併合群 0.8%（1 / 125 名），UPA 30 mg 併合群 1.6%（2 / 127 名）及び PBO 併合群 2.4%（3 / 124 名）であった。いずれの投与群でも 2 名以上に発現した重篤な有害事象はなかった。日本人部分集団では，アナフィラキシー反応に関連する重篤な有害事象はなかった。

表 2.7.4-124. プラセボ対照併合解析集団の重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（全体集団及び日本人集団）

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan Placebo (N=124) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=125) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=127) n (%)	Overall Placebo (N=992) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=990) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=997) n (%)
Any adverse event	3 (2.4)	1 (0.8)	2 (1.6)	27 (2.7)	20 (2.0)	20 (2.0)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
リンパ節症	0	0	0	1 (0.1)	0	0
汎血球減少症	0	0	0	0	0	1 (0.1)
心臓障害	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
心房細動	0	0	0	1 (0.1)	0	0
うっ血性心不全	0	0	0	0	0	1 (0.1)
眼障害	1 (0.8)	0	0	1 (0.1)	2 (0.2)	0
網膜剥離	0	0	0	0	2 (0.2)	0
網膜裂孔	0	0	0	0	1 (0.1)	0
裂孔原性網膜剥離	1 (0.8)	0	0	1 (0.1)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
胸痛	0	0	0	0	1 (0.1)	0
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total.
A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

197

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan Placebo (N=124) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=125) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=127) n (%)	Overall Placebo (N=992) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=990) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=997) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態 (Cont.)						
血管ステント血栓症	0	0	0	1 (0.1)	0	0
肝胆道系障害	1 (0.8)	0	0	1 (0.1)	0	0
胆石症	1 (0.8)	0	0	1 (0.1)	0	0
免疫系障害	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.2)
アナフィラキシー反応	0	0	0	1 (0.1)	0	2 (0.2)
アナフィラキシーショック	0	0	0	1 (0.1)	0	0
食物アレルギー	0	0	0	0	1 (0.1)	0
過敏症	0	0	0	0	1 (0.1)	0
感染症および寄生虫症	0	0	1 (0.8)	5 (0.5)	7 (0.7)	5 (0.5)
肛門膿瘍	0	0	0	1 (0.1)	0	0
虫垂炎	0	0	0	0	3 (0.3)	0
蜂巣炎	0	0	0	1 (0.1)	0	0
ヘルペス性状湿疹	0	0	0	0	1 (0.1)	0
単純ヘルペス	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total.
A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan Placebo (N=124) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=125) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=127) n (%)	Overall Placebo (N=992) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=990) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=997) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)						
膿痂疹	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
精巣炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)
扁桃周囲膿瘍	0	0	0	0	1 (0.1)	0
咽頭膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.1)
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0
肺炎	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
ブドウ球菌性肺炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)
ブドウ球菌性敗血症	0	0	0	1 (0.1)	0	0
皮下組織膿瘍	0	0	0	1 (0.1)	0	0
尿路感染	0	0	0	1 (0.1)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.3)
軟骨損傷	0	0	0	0	1 (0.1)	0
転倒	0	0	0	0	0	1 (0.1)
足骨折	0	0	0	0	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total.
A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan Placebo (N=124) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=125) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=127) n (%)	Overall Placebo (N=992) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=990) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=997) n (%)
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)						
熱射病	0	0	0	0	0	1 (0.1)
過量投与	0	0	0	0	1 (0.1)	0
腱断裂	0	0	0	1 (0.1)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
関節痛	0	0	0	1 (0.1)	0	0
横紋筋融解症	0	0	0	0	1 (0.1)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	0	0	4 (0.4)
結腸腺癌	0	0	0	0	0	1 (0.1)
肛門扁平上皮癌	0	0	0	0	0	1 (0.1)
胃癌	0	0	0	0	0	1 (0.1)
浸潤性乳管癌	0	0	0	0	0	1 (0.1)
神経系障害	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.1)	0
小脳出血	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.1)	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total.
A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan Placebo (N=124) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=125) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=127) n (%)	Overall Placebo (N=992) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=990) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=997) n (%)
精神障害	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
双極性障害	0	0	0	0	0	1 (0.1)
自殺企図	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
腎および尿路障害	0	0	0	0	1 (0.1)	0
水腎症	0	0	0	0	1 (0.1)	0
腎結石症	0	0	0	0	1 (0.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	3 (0.3)	4 (0.4)	1 (0.1)
急性呼吸不全	0	0	0	1 (0.1)	0	0
喘息	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
口腔咽頭痛	0	0	0	0	1 (0.1)	0
胸水	0	0	0	0	1 (0.1)	0
気縦隔症	0	0	0	0	1 (0.1)	0
肺塞栓症	0	0	0	1 (0.1)	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	1 (0.1)	0	0
喘息発作重積	0	0	0	0	1 (0.1)	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total.
A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan Placebo (N=124) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=125) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=127) n (%)	Overall Placebo (N=992) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=990) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=997) n (%)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.8)	0	1 (0.8)	11 (1.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
アトピー性皮膚炎	1 (0.8)	0	0	6 (0.6)	1 (0.1)	0
接触皮膚炎	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.1)
全身性剥脱性皮膚炎	0	0	0	2 (0.2)	0	0
湿疹	0	0	0	2 (0.2)	0	0
紅皮症型アトピー性皮膚炎	0	0	0	1 (0.1)	0	0
血管障害	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
血腫	0	0	0	1 (0.1)	0	0
高血圧緊急症	0	0	0	0	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total.
A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

相互参照：ISS Table 2.4　1.3.2

202

青少年被験者の全体集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の青少年被験者及び成人被験者の全体集団の重篤な有害事象の発現割合を表 2.7.4-125（全体集団及び日本人集団）に示す。

青少年被験者の全体集団では，重篤な有害事象の発現割合は UPA 15 mg 併合群 2.4%（3 / 124 名）及び PBO 併合群 2.4%（3 / 124 名）であった。UPA 30 mg 併合群では重篤な有害事象はなかった。2 名以上に発現した重篤な有害事象は，PBO 併合群のアトピー性皮膚炎（2 名）のみであった。

青少年被験者の日本人部分集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の青少年被験者及び成人被験者の日本人部分集団の重篤な有害事象の発現割合を表 2.7.4-125（全体集団及び日本人集団）に示す。

青少年被験者の日本人部分集団では，いずれの投与群でも重篤な有害事象を発現した被験者はいなかった。

表 2.7.4-125. プラセボ対照併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（全体集団及び日本人集団）

Subgroup: Adolescent

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan Placebo (N=10) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=11) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=12) n (%)	Overall Placebo (N=124) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=124) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=124) n (%)
Any adverse event	0	0	0	3 (2.4)	3 (2.4)	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
蜂巣炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0
膿痂疹	0	0	0	0	1 (0.8)	0
皮下組織膿瘍	0	0	0	1 (0.8)	0	0
精神障害	0	0	0	0	1 (0.8)	0
自殺企図	0	0	0	0	1 (0.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	1 (0.8)	0
気縦隔症	0	0	0	0	1 (0.8)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	2 (1.6)	1 (0.8)	0
アトピー性皮膚炎	0	0	0	2 (1.6)	1 (0.8)	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total.
A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

204

Subgroup: Adult

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan Placebo (N=114) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=114) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=115) n (%)	Overall Placebo (N=868) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=866) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=873) n (%)
Any adverse event	3 (2.6)	1 (0.9)	2 (1.7)	24 (2.8)	17 (2.0)	20 (2.3)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
リンパ節症	0	0	0	1 (0.1)	0	0
汎血球減少症	0	0	0	0	0	1 (0.1)
心臓障害	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
心房細動	0	0	0	1 (0.1)	0	0
うっ血性心不全	0	0	0	0	0	1 (0.1)
眼障害	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)	2 (0.2)	0
網膜剥離	0	0	0	0	2 (0.2)	0
網膜裂孔	0	0	0	0	1 (0.1)	0
裂孔原性網膜剥離	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
胸痛	0	0	0	0	1 (0.1)	0
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total.
A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

205

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan Placebo (N=114) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=114) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=115) n (%)	Overall Placebo (N=868) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=866) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=873) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態 (Cont.)						
血管ステント血栓症	0	0	0	1 (0.1)	0	0
肝胆道系障害	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)	0	0
胆石症	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)	0	0
免疫系障害	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.2)
アナフィラキシー反応	0	0	0	1 (0.1)	0	2 (0.2)
アナフィラキシーショック	0	0	0	1 (0.1)	0	0
食物アレルギー	0	0	0	0	1 (0.1)	0
過敏症	0	0	0	0	1 (0.1)	0
感染症および寄生虫症	0	0	1 (0.9)	4 (0.5)	6 (0.7)	5 (0.6)
肛門膿瘍	0	0	0	1 (0.1)	0	0
虫垂炎	0	0	0	0	3 (0.3)	0
ヘルペス性状湿疹	0	0	0	0	1 (0.1)	0
単純ヘルペス	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)
膿痂疹	0	0	0	1 (0.1)	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total.
A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan Placebo (N=114) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=114) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=115) n (%)	Overall Placebo (N=868) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=866) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=873) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)						
精巣炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)
扁桃周囲膿瘍	0	0	0	0	1 (0.1)	0
咽頭膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.1)
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0
肺炎	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
ブドウ球菌性肺炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)
ブドウ球菌性敗血症	0	0	0	1 (0.1)	0	0
尿路感染	0	0	0	1 (0.1)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.3)
軟骨損傷	0	0	0	0	1 (0.1)	0
転倒	0	0	0	0	0	1 (0.1)
足骨折	0	0	0	0	0	1 (0.1)
熱射病	0	0	0	0	0	1 (0.1)
過量投与	0	0	0	0	1 (0.1)	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total.
A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

207

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan Placebo (N=114) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=114) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=115) n (%)	Overall Placebo (N=868) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=866) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=873) n (%)
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)						
腱断裂	0	0	0	1 (0.1)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
関節痛	0	0	0	1 (0.1)	0	0
横紋筋融解症	0	0	0	0	1 (0.1)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	0	0	4 (0.5)
結腸腺癌	0	0	0	0	0	1 (0.1)
肛門扁平上皮癌	0	0	0	0	0	1 (0.1)
胃癌	0	0	0	0	0	1 (0.1)
浸潤性乳管癌	0	0	0	0	0	1 (0.1)
神経系障害	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)	0
小脳出血	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)	0
精神障害	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
双極性障害	0	0	0	0	0	1 (0.1)
自殺企図	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total.
A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan Placebo (N=114) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=114) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=115) n (%)	Overall Placebo (N=868) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=866) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=873) n (%)
腎および尿路障害	0	0	0	0	1 (0.1)	0
水腎症	0	0	0	0	1 (0.1)	0
腎結石症	0	0	0	0	1 (0.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	3 (0.3)	3 (0.3)	1 (0.1)
急性呼吸不全	0	0	0	1 (0.1)	0	0
喘息	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
口腔咽頭痛	0	0	0	0	1 (0.1)	0
胸水	0	0	0	0	1 (0.1)	0
肺塞栓症	0	0	0	1 (0.1)	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	1 (0.1)	0	0
喘息発作重積	0	0	0	0	1 (0.1)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.9)	0	1 (0.9)	9 (1.0)	0	1 (0.1)
アトピー性皮膚炎	1 (0.9)	0	0	4 (0.5)	0	0
接触皮膚炎	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total.
A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

209

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan Placebo (N=114) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=114) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=115) n (%)	Overall Placebo (N=868) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=866) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=873) n (%)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)						
全身性剥脱性皮膚炎	0	0	0	2 (0.2)	0	0
湿疹	0	0	0	2 (0.2)	0	0
紅皮症型アトピー性皮膚炎	0	0	0	1 (0.1)	0	0
血管障害	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
血腫	0	0	0	1 (0.1)	0	0
高血圧緊急症	0	0	0	0	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total.
A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

相互参照：ISS Table 2.4　1.6.6

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

全体集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率（件 / 100 人年）を表 2.7.4-126（全体集団及び日本人集団）に示す。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団での 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 6.9 件 / 100 人年，UPA 30 mg 併合群 8.0 件 / 100 人年であった。2 件以上発現した重篤な有害事象は，UPA 15 mg 併合群でアトピー性皮膚炎（0.4 件 / 100 人年），網膜剥離，虫垂炎及びヘルペス性状湿疹（各 0.3 件 / 100 人年）並びに蜂巣炎，肺炎及び躁病（各 0.2 件 / 100 人年），UPA 30 mg 併合群で肺炎（0.5 件 / 100 人年），帯状疱疹（0.3 件 / 100 人年），動悸，裂孔原性網膜剥離，膵炎，アナフィラキシー反応，喘息及び人工流産（各 0.2 件 / 100 人年）であり，UPA 15 mg 併合群ではアトピー性皮膚炎，UPA 30 mg 併合群では肺炎の発現率が最も高かった。自殺念慮及び自殺行為，汎血球減少症，並びに網膜剥離については 2.7.4.2.1.4.1.2 に，横紋筋融解症については 2.7.4.2.1.5.11 に示した。50 歳女性（UPA 15 mg 併合群）に中毒性表皮壊死融解症（1 件）が重篤な有害事象として報告された。本事象は cefadroxil 投与に起因する可能性もあり，被験者の治験責任（担当）医師により治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。COVID-19 に関連する重篤な有害事象は 2 名で発現した（詳細については，M16-045 試験の 2.7.6 項の被験者番号 [redacted] 及び [redacted] の叙述を参照）。

日本人部分集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率（件 / 100 人年）を表 2.7.4-126（全体集団及び日本人集団）に示す。

日本人部分集団での 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 5.2 件 / 100 人年，UPA 30 mg 併合群 2.9 件 / 100 人年であった。2 件以上発現した重篤な有害事象は，UPA 30 mg 併合群の帯状疱疹（1.5 件 / 100 人年）のみであった。

表 2.7.4-126. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（全体集団及び日本人集団）

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=135.8) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=137.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1371) (PYS=955.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1378) (PYS=974.2) Events (E/100PY)
Any adverse event	7 (5.2)	4 (2.9)	66 (6.9)	78 (8.0)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1 (0.1)
汎血球減少症	0	0	0	1 (0.1)
心臓障害	0	0	1 (0.1)	5 (0.5)
急性冠動脈症候群	0	0	0	1 (0.1)
心房細動	0	0	0	1 (0.1)
うっ血性心不全	0	0	0	1 (0.1)
動悸	0	0	0	2 (0.2)
洞性徐脈	0	0	1 (0.1)	0
眼障害	1 (0.7)	0	5 (0.5)	3 (0.3)
黄斑円孔	0	0	0	1 (0.1)
網膜剥離	1 (0.7)	0	3 (0.3)	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

212

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=135.8) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=137.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1371) (PYS=955.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1378) (PYS=974.2) Events (E/100PY)
眼障害 (Cont.)				
網膜裂孔	0	0	1 (0.1)	0
裂孔原性網膜剥離	0	0	0	2 (0.2)
潰瘍性角膜炎	0	0	1 (0.1)	0
胃腸障害	0	0	0	2 (0.2)
膵炎	0	0	0	2 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (0.1)	2 (0.2)
胸痛	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
インフルエンザ様疾患	0	0	0	1 (0.1)
肝胆道系障害	0	0	0	2 (0.2)
胆嚢炎	0	0	0	1 (0.1)
胆嚢ポリープ	0	0	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

213

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=135.8) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=137.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1371) (PYS=955.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1378) (PYS=974.2) Events (E/100PY)
免疫系障害	0	0	2 (0.2)	3 (0.3)
アナフィラキシー反応	0	0	0	2 (0.2)
食物アレルギー	0	0	1 (0.1)	0
過敏症	0	0	1 (0.1)	0
乳アレルギー	0	0	0	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	4 (2.9)	3 (2.2)	23 (2.4)	31 (3.2)
肛門膿瘍	0	0	1 (0.1)	0
虫垂炎	0	0	3 (0.3)	0
乳房膿瘍	0	0	1 (0.1)	0
気管支炎	0	0	0	1 (0.1)
感染性滑液包炎	0	0	0	1 (0.1)
蜂巣炎	1 (0.7)	0	2 (0.2)	1 (0.1)
コロナウイルス感染	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

214

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=135.8) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=137.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1371) (PYS=955.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1378) (PYS=974.2) Events (E/100PY)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
医療機器関連感染	0	0	1 (0.1)	0
ヘルペス性状湿疹	0	0	3 (0.3)	1 (0.1)
感染性湿疹	0	0	0	1 (0.1)
胃腸炎	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
単純ヘルペス	0	1 (0.7)	0	1 (0.1)
帯状疱疹	1 (0.7)	2 (1.5)	1 (0.1)	3 (0.3)
皮膚播種性帯状疱疹	1 (0.7)	0	1 (0.1)	0
播種性帯状疱疹	0	0	1 (0.1)	0
膿痂疹	0	0	1 (0.1)	0
椎間板炎	0	0	1 (0.1)	0
関節膿瘍	0	0	0	1 (0.1)
眼部単純ヘルペス	0	0	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

215

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=135.8) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=137.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1371) (PYS=955.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1378) (PYS=974.2) Events (E/100PY)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
精巣炎	0	0	0	1 (0.1)
骨髄炎	0	0	0	1 (0.1)
急性中耳炎	0	0	0	1 (0.1)
扁桃周囲膿瘍	0	0	1 (0.1)	0
咽頭膿瘍	0	0	0	1 (0.1)
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	1 (0.1)	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.7)	0	1 (0.1)	0
肺炎	0	0	2 (0.2)	5 (0.5)
細菌性肺炎	0	0	0	1 (0.1)
ブドウ球菌性肺炎	0	0	0	1 (0.1)
術後創感染	0	0	0	1 (0.1)
腎盂腎炎	0	0	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

216

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=135.8) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=137.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1371) (PYS=955.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1378) (PYS=974.2) Events (E/100PY)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
ウイルス性気道感染	0	0	0	1 (0.1)
ライノウイルス感染	0	0	0	1 (0.1)
敗血症	0	0	0	1 (0.1)
ブドウ球菌性敗血症	0	0	0	1 (0.1)
結核	0	0	0	1 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	5 (0.5)	6 (0.6)
第 3 度熱傷	0	0	0	1 (0.1)
軟骨損傷	0	0	1 (0.1)	0
鎖骨骨折	0	0	0	1 (0.1)
転倒	0	0	0	1 (0.1)
大腿骨骨折	0	0	0	1 (0.1)
足骨折	0	0	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

217

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=135.8) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=137.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1371) (PYS=955.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1378) (PYS=974.2) Events (E/100PY)
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)				
熱射病	0	0	0	1 (0.1)
過量投与	0	0	1 (0.1)	0
瘢痕	0	0	1 (0.1)	0
脊椎骨折	0	0	1 (0.1)	0
胸骨骨折	0	0	1 (0.1)	0
臨床検査	0	0	0	3 (0.3)
血液培養陽性	0	0	0	1 (0.1)
尿培養陽性	0	0	0	1 (0.1)
ヘモグロビン減少	0	0	0	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	3 (0.3)	3 (0.3)
背部痛	0	0	1 (0.1)	0
椎間板突出	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

218

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=135.8) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=137.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1371) (PYS=955.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1378) (PYS=974.2) Events (E/100PY)
筋骨格系および結合組織障害 (Cont.)				
筋骨格痛	0	0	0	1 (0.1)
筋肉痛	0	0	0	1 (0.1)
横紋筋融解症	0	0	1 (0.1)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	4 (0.4)
結腸腺癌	0	0	0	1 (0.1)
肛門扁平上皮癌	0	0	0	1 (0.1)
胃癌	0	0	0	1 (0.1)
浸潤性乳管癌	0	0	0	1 (0.1)
神経系障害	2 (1.5)	0	6 (0.6)	1 (0.1)
小脳出血	1 (0.7)	0	1 (0.1)	0
脳血管発作	0	0	0	1 (0.1)
虚血性脳卒中	0	0	1 (0.1)	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

219

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=135.8) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=137.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1371) (PYS=955.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1378) (PYS=974.2) Events (E/100PY)
神経系障害 (Cont.)				
片頭痛	0	0	1 (0.1)	0
坐骨神経痛	0	0	1 (0.1)	0
くも膜下出血	0	0	1 (0.1)	0
足根管症候群	1 (0.7)	0	1 (0.1)	0
精神障害	0	0	6 (0.6)	2 (0.2)
双極性障害	0	0	0	1 (0.1)
大うつ病	0	0	1 (0.1)	0
躁病	0	0	2 (0.2)	0
統合失調症	0	0	1 (0.1)	0
自殺念慮	0	0	1 (0.1)	0
自殺企図	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

220

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=135.8) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=137.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1371) (PYS=955.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1378) (PYS=974.2) Events (E/100PY)
腎および尿路障害	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
水腎症	0	0	1 (0.1)	0
腎結石症	0	0	1 (0.1)	0
腎仙痛	0	0	0	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	5 (0.5)	4 (0.4)
喘息	0	0	1 (0.1)	2 (0.2)
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	1 (0.1)
口腔咽頭痛	0	0	1 (0.1)	0
胸水	0	0	1 (0.1)	0
気縦隔症	0	0	1 (0.1)	0
喘息発作重積	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.7)	6 (0.6)	1 (0.1)
アトピー性皮膚炎	0	0	4 (0.4)	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

221

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=135.8) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=137.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1371) (PYS=955.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1378) (PYS=974.2) Events (E/100PY)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)				
接触皮膚炎	0	1 (0.7)	0	1 (0.1)
湿疹	0	0	1 (0.1)	0
中毒性表皮壊死融解症	0	0	1 (0.1)	0
外科および内科処置	0	0	1 (0.1)	2 (0.2)
人工流産	0	0	1 (0.1)	2 (0.2)
血管障害	0	0	0	2 (0.2)
大動脈瘤	0	0	0	1 (0.1)
高血圧緊急症	0	0	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

相互参照：ISS Table 2.4　2.3.3

222

青少年被験者の全体集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の全体集団の 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率（件 / 100 人年）を表 2.7.4-127（全体集団及び日本人集団）に示す。

青少年被験者の全体集団での 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 4.5 件 / 100 人年，UPA 30 mg 併合群 5.2 件 / 100 人年であった。いずれの投与群でも 2 件以上発現した重篤な有害事象はなかった。

青少年被験者の日本人部分集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の日本人部分集団の 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率（件 / 100 人年）を表 2.7.4-127（全体集団及び日本人集団）に示す。

青少年被験者の日本人部分集団では，いずれの投与群でも重篤な有害事象を発現した被験者はいなかった。

表 2.7.4-127. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（全体集団及び日本人集団）

Subgroup: Adolescent

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=16) (PYS=11.7) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=16) (PYS=11.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=181) (PYS=132.5) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=180) (PYS=134.1) Events (E/100PY)
Any adverse event	0	0	6 (4.5)	7 (5.2)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (0.8)	5 (3.7)
感染性湿疹	0	0	0	1 (0.7)
膿痂疹	0	0	1 (0.8)	0
骨髄炎	0	0	0	1 (0.7)
肺炎	0	0	0	1 (0.7)
腎盂腎炎	0	0	0	1 (0.7)
ブドウ球菌性敗血症	0	0	0	1 (0.7)
臨床検査	0	0	0	2 (1.5)
血液培養陽性	0	0	0	1 (0.7)
尿培養陽性	0	0	0	1 (0.7)
精神障害	0	0	3 (2.3)	0
大うつ病	0	0	1 (0.8)	0
自殺念慮	0	0	1 (0.8)	0
自殺企図	0	0	1 (0.8)	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

224

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=16) (PYS=11.7) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=16) (PYS=11.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=181) (PYS=132.5) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=180) (PYS=134.1) Events (E/100PY)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (0.8)	0
気縦隔症	0	0	1 (0.8)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (0.8)	0
アトピー性皮膚炎	0	0	1 (0.8)	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

225

Subgroup: Adult

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=161) (PYS=124.1) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=165) (PYS=126.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1190) (PYS=822.4) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1198) (PYS=840.1) Events (E/100PY)
Any adverse event	7 (5.6)	4 (3.2)	60 (7.3)	71 (8.5)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1 (0.1)
汎血球減少症	0	0	0	1 (0.1)
心臓障害	0	0	1 (0.1)	5 (0.6)
急性冠動脈症候群	0	0	0	1 (0.1)
心房細動	0	0	0	1 (0.1)
うっ血性心不全	0	0	0	1 (0.1)
動悸	0	0	0	2 (0.2)
洞性徐脈	0	0	1 (0.1)	0
眼障害	1 (0.8)	0	5 (0.6)	3 (0.4)
黄斑円孔	0	0	0	1 (0.1)
網膜剥離	1 (0.8)	0	3 (0.4)	0
網膜裂孔	0	0	1 (0.1)	0
裂孔原性網膜剥離	0	0	0	2 (0.2)
潰瘍性角膜炎	0	0	1 (0.1)	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=161) (PYS=124.1) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=165) (PYS=126.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1190) (PYS=822.4) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1198) (PYS=840.1) Events (E/100PY)
胃腸障害	0	0	0	2 (0.2)
膵炎	0	0	0	2 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (0.1)	2 (0.2)
胸痛	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
インフルエンザ様疾患	0	0	0	1 (0.1)
肝胆道系障害	0	0	0	2 (0.2)
胆嚢炎	0	0	0	1 (0.1)
胆嚢ポリープ	0	0	0	1 (0.1)
免疫系障害	0	0	2 (0.2)	3 (0.4)
アナフィラキシー反応	0	0	0	2 (0.2)
食物アレルギー	0	0	1 (0.1)	0
過敏症	0	0	1 (0.1)	0
乳アレルギー	0	0	0	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	4 (3.2)	3 (2.4)	22 (2.7)	26 (3.1)
肛門膿瘍	0	0	1 (0.1)	0
虫垂炎	0	0	3 (0.4)	0
乳房膿瘍	0	0	1 (0.1)	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

227

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=161) (PYS=124.1) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=165) (PYS=126.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1190) (PYS=822.4) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1198) (PYS=840.1) Events (E/100PY)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
気管支炎	0	0	0	1 (0.1)
感染性滑液包炎	0	0	0	1 (0.1)
蜂巣炎	1 (0.8)	0	2 (0.2)	1 (0.1)
コロナウイルス感染	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
医療機器関連感染	0	0	1 (0.1)	0
ヘルペス性状湿疹	0	0	3 (0.4)	1 (0.1)
胃腸炎	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
単純ヘルペス	0	1 (0.8)	0	1 (0.1)
帯状疱疹	1 (0.8)	2 (1.6)	1 (0.1)	3 (0.4)
皮膚播種性帯状疱疹	1 (0.8)	0	1 (0.1)	0
播種性帯状疱疹	0	0	1 (0.1)	0
椎間板炎	0	0	1 (0.1)	0
関節膿瘍	0	0	0	1 (0.1)
眼部単純ヘルペス	0	0	0	1 (0.1)
精巣炎	0	0	0	1 (0.1)
急性中耳炎	0	0	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=161) (PYS=124.1) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=165) (PYS=126.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1190) (PYS=822.4) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1198) (PYS=840.1) Events (E/100PY)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
扁桃周囲膿瘍	0	0	1 (0.1)	0
咽頭膿瘍	0	0	0	1 (0.1)
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	1 (0.1)	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.8)	0	1 (0.1)	0
肺炎	0	0	2 (0.2)	4 (0.5)
細菌性肺炎	0	0	0	1 (0.1)
ブドウ球菌性肺炎	0	0	0	1 (0.1)
術後創感染	0	0	0	1 (0.1)
ウイルス性気道感染	0	0	0	1 (0.1)
ライノウイルス感染	0	0	0	1 (0.1)
敗血症	0	0	0	1 (0.1)
結核	0	0	0	1 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	5 (0.6)	6 (0.7)
第 3 度熱傷	0	0	0	1 (0.1)
軟骨損傷	0	0	1 (0.1)	0
鎖骨骨折	0	0	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=161) (PYS=124.1) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=165) (PYS=126.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1190) (PYS=822.4) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1198) (PYS=840.1) Events (E/100PY)
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)				
転倒	0	0	0	1 (0.1)
大腿骨骨折	0	0	0	1 (0.1)
足骨折	0	0	0	1 (0.1)
熱射病	0	0	0	1 (0.1)
過量投与	0	0	1 (0.1)	0
瘢痕	0	0	1 (0.1)	0
脊椎骨折	0	0	1 (0.1)	0
胸骨骨折	0	0	1 (0.1)	0
臨床検査	0	0	0	1 (0.1)
ヘモグロビン減少	0	0	0	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	3 (0.4)	3 (0.4)
背部痛	0	0	1 (0.1)	0
椎間板突出	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
筋骨格痛	0	0	0	1 (0.1)
筋肉痛	0	0	0	1 (0.1)
横紋筋融解症	0	0	1 (0.1)	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

230

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=161) (PYS=124.1) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=165) (PYS=126.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1190) (PYS=822.4) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1198) (PYS=840.1) Events (E/100PY)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	4 (0.5)
結腸腺癌	0	0	0	1 (0.1)
肛門扁平上皮癌	0	0	0	1 (0.1)
胃癌	0	0	0	1 (0.1)
浸潤性乳管癌	0	0	0	1 (0.1)
神経系障害	2 (1.6)	0	6 (0.7)	1 (0.1)
小脳出血	1 (0.8)	0	1 (0.1)	0
脳血管発作	0	0	0	1 (0.1)
虚血性脳卒中	0	0	1 (0.1)	0
片頭痛	0	0	1 (0.1)	0
坐骨神経痛	0	0	1 (0.1)	0
くも膜下出血	0	0	1 (0.1)	0
足根管症候群	1 (0.8)	0	1 (0.1)	0
精神障害	0	0	3 (0.4)	2 (0.2)
双極性障害	0	0	0	1 (0.1)
躁病	0	0	2 (0.2)	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=161) (PYS=124.1) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=165) (PYS=126.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1190) (PYS=822.4) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1198) (PYS=840.1) Events (E/100PY)
精神障害 (Cont.)				
統合失調症	0	0	1 (0.1)	0
自殺企図	0	0	0	1 (0.1)
腎および尿路障害	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
水腎症	0	0	1 (0.1)	0
腎結石症	0	0	1 (0.1)	0
腎仙痛	0	0	0	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	4 (0.5)	4 (0.5)
喘息	0	0	1 (0.1)	2 (0.2)
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	1 (0.1)
口腔咽頭痛	0	0	1 (0.1)	0
胸水	0	0	1 (0.1)	0
喘息発作重積	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.8)	5 (0.6)	1 (0.1)
アトピー性皮膚炎	0	0	3 (0.4)	0
接触皮膚炎	0	1 (0.8)	0	1 (0.1)
湿疹	0	0	1 (0.1)	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

232

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=161) (PYS=124.1) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=165) (PYS=126.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1190) (PYS=822.4) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1198) (PYS=840.1) Events (E/100PY)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)				
中毒性表皮壊死融解症	0	0	1 (0.1)	0
外科および内科処置	0	0	1 (0.1)	2 (0.2)
人工流産	0	0	1 (0.1)	2 (0.2)
血管障害	0	0	0	2 (0.2)
大動脈瘤	0	0	0	1 (0.1)
高血圧緊急症	0	0	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

相互参照：ISS Table 2.4　2.9.4

233

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

全体集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率（件 / 100 人年）を表 2.7.4-128（全体集団及び日本人集団）に示す。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団での 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 6.8 件 / 100 人年，UPA 30 mg 併合群 8.1 件 / 100 人年であった。2 件以上発現した重篤な有害事象は，UPA 15 mg 併合群でアトピー性皮膚炎（0.4 件 / 100 人年），虫垂炎（0.3 件 / 100 人年），網膜剥離及びヘルペス性状湿疹（各 0.2 件 / 100 人年），並びに胸痛，蜂巣炎，医療機器関連感染，帯状疱疹，膿痂疹，肺炎，躁病及び自殺企図（各 0.1 件 / 100 人年），UPA 30 mg 併合群で肺炎（0.4 件 / 100 人年），コロナウイルス感染，単純ヘルペス及び帯状疱疹（各 0.3 件 / 100 人年），並びに心房細動，動悸，裂孔原性網膜剥離，膵炎，アナフィラキシー反応，ヘルペス性状湿疹，腎盂腎炎，橈骨骨折，喘息，気胸及び人工流産（各 0.1 件 / 100 人年）であった。

日本人部分集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率（件 / 100 人年）を表 2.7.4-128（全体集団及び日本人集団）に示す。

日本人部分集団での 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 5.8 件 / 100 人年，UPA 30 mg 併合群 3.1 件 / 100 人年であった。2 件以上発現した重篤な有害事象は，UPA 30 mg 併合群の帯状疱疹（1.3 件 / 100 人年）のみであった。

青少年被験者の全体集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の全体集団の 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率（件 / 100 人年）を表 2.7.4-129（全体集団及び日本人集団）に示す。

青少年被験者の全体集団での 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 6.2 件 / 100 人年，UPA 30 mg 併合群 2.5 件 / 100 人年であった。2 件以上発現した重篤な有害事象は UPA 15 mg 併合群で膿痂疹及びアトピー性皮膚炎（各 1.0 件 / 100 人年），UPA 30 mg 併合群ではなかった。

青少年被験者の日本人部分集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の日本人部分集団の 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率（件 / 100 人年）を表 2.7.4-129（全体集団及び日本人集団）に示す。

青少年被験者の日本人部分集団では，100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群 5.0 件 / 100 人年，UPA 30 mg 併合群では 0 件であった。いずれの UPA 併合群でも 2 件以上発現した重篤な有害事象はなかった。

表 2.7.4-128. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（全体集団及び日本人集団，更新時）

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
Any adverse event	13 (5.8)	7 (3.1)	95 (6.8)	117 (8.1)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1 (<0.1)
汎血球減少症	0	0	0	1 (<0.1)
心臓障害	0	0	1 (<0.1)	8 (0.6)
急性冠動脈症候群	0	0	0	1 (<0.1)
心房細動	0	0	0	2 (0.1)
うっ血性心不全	0	0	0	1 (<0.1)
心筋梗塞	0	0	0	1 (<0.1)
動悸	0	0	0	2 (0.1)
洞性徐脈	0	0	1 (<0.1)	0
心室性頻脈	0	0	0	1 (<0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
眼障害	2 (0.9)	0	6 (0.4)	3 (0.2)
糖尿病性白内障	1 (0.4)	0	1 (<0.1)	0
黄斑円孔	0	0	0	1 (<0.1)
網膜剥離	1 (0.4)	0	3 (0.2)	0
網膜裂孔	0	0	1 (<0.1)	0
裂孔原性網膜剥離	0	0	0	2 (0.1)
潰瘍性角膜炎	0	0	1 (<0.1)	0
胃腸障害	0	0	3 (0.2)	2 (0.1)
出血性十二指腸潰瘍	0	0	1 (<0.1)	0
痔核	0	0	1 (<0.1)	0
腸管穿孔	0	0	1 (<0.1)	0
膵炎	0	0	0	2 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

236

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	2 (0.1)	2 (0.1)
胸痛	0	0	2 (0.1)	1 (<0.1)
インフルエンザ様疾患	0	0	0	1 (<0.1)
肝胆道系障害	0	0	0	2 (0.1)
胆嚢炎	0	0	0	1 (<0.1)
胆嚢ポリープ	0	0	0	1 (<0.1)
免疫系障害	0	0	2 (0.1)	3 (0.2)
アナフィラキシー反応	0	0	0	2 (0.1)
食物アレルギー	0	0	1 (<0.1)	0
過敏症	0	0	1 (<0.1)	0
乳アレルギー	0	0	0	1 (<0.1)
感染症および寄生虫症	5 (2.2)	5 (2.2)	33 (2.3)	45 (3.1)
肛門膿瘍	0	0	1 (<0.1)	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

237

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
虫垂炎	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (0.3)	1 (<0.1)
異型肺炎	0	0	0	1 (<0.1)
細菌感染	0	0	1 (<0.1)	0
バルトネラ症	0	0	1 (<0.1)	0
乳房膿瘍	0	0	1 (<0.1)	0
気管支炎	0	0	0	1 (<0.1)
感染性滑液包炎	0	0	0	1 (<0.1)
蜂巣炎	1 (0.4)	0	2 (0.1)	0
コロナウイルス感染	0	0	1 (<0.1)	4 (0.3)
医療機器関連感染	0	0	2 (0.1)	0
憩室炎	0	0	0	1 (<0.1)
ヘルペス性状湿疹	0	0	3 (0.2)	2 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
感染性湿疹	0	0	0	1 (<0.1)
胃腸炎	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
ヘルペス眼感染	0	0	0	1 (<0.1)
単純ヘルペス	0	1 (0.4)	0	4 (0.3)
帯状疱疹	1 (0.4)	3 (1.3)	2 (0.1)	4 (0.3)
皮膚播種性帯状疱疹	1 (0.4)	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
播種性帯状疱疹	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
膿痂疹	0	0	2 (0.1)	0
椎間板炎	0	0	1 (<0.1)	0
関節膿瘍	0	0	0	1 (<0.1)
大腸感染	0	0	1 (<0.1)	0
精巣炎	0	0	0	1 (<0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
骨髄炎	0	0	0	1 (<0.1)
急性中耳炎	0	0	0	1 (<0.1)
扁桃周囲膿瘍	0	0	1 (<0.1)	0
咽頭膿瘍	0	0	0	1 (<0.1)
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	1 (<0.1)	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.4)	0	1 (<0.1)	0
肺炎	0	0	2 (0.1)	6 (0.4)
細菌性肺炎	0	0	0	1 (<0.1)
ブドウ球菌性肺炎	0	0	0	1 (<0.1)
術後創感染	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
肺結核	0	0	1 (<0.1)	0
腎盂腎炎	0	0	0	2 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
ウイルス性気道感染	0	0	0	1 (<0.1)
ライノウイルス感染	0	0	0	1 (<0.1)
敗血症	0	0	0	1 (<0.1)
ブドウ球菌性敗血症	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
結核	0	0	0	1 (<0.1)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.4)	0	7 (0.5)	15 (1.0)
足関節部骨折	0	0	0	1 (<0.1)
第３度熱傷	0	0	0	1 (<0.1)
軟骨損傷	0	0	1 (<0.1)	0
鎖骨骨折	0	0	0	1 (<0.1)
頭蓋脳損傷	0	0	1 (<0.1)	0
転倒	0	0	0	1 (<0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)				
大腿骨骨折	0	0	0	1 (<0.1)
腓骨骨折	0	0	0	1 (<0.1)
足骨折	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
前腕骨折	0	0	0	1 (<0.1)
熱射病	0	0	0	1 (<0.1)
靭帯損傷	1 (0.4)	0	1 (<0.1)	0
開放骨折	0	0	0	1 (<0.1)
橈骨骨折	0	0	0	2 (0.1)
交通事故	0	0	0	1 (<0.1)
瘢痕	0	0	1 (<0.1)	0
脊椎骨折	0	0	1 (<0.1)	0
胸骨骨折	0	0	1 (<0.1)	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)				
腱断裂	0	0	0	1 (<0.1)
脛骨骨折	0	0	0	1 (<0.1)
臨床検査	0	0	2 (0.1)	1 (<0.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (<0.1)	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	1 (<0.1)
体重減少	0	0	1 (<0.1)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	3 (0.2)	6 (0.4)
背部痛	0	0	1 (<0.1)	0
椎間板突出	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
筋骨格系胸痛	0	0	0	1 (<0.1)
筋骨格痛	0	0	0	1 (<0.1)
筋肉痛	0	0	0	1 (<0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
筋骨格系および結合組織障害 (Cont.)				
横紋筋融解症	0	0	1 (<0.1)	0
脊柱管狭窄症	0	0	0	1 (<0.1)
脊椎すべり症	0	0	0	1 (<0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.9)	0	3 (0.2)	6 (0.4)
結腸腺癌	0	0	0	1 (<0.1)
肛門扁平上皮癌	0	0	0	1 (<0.1)
乳癌	1 (0.4)	0	1 (<0.1)	0
真珠腫	0	0	0	1 (<0.1)
結腸癌	1 (0.4)	0	1 (<0.1)	0
胃癌	0	0	0	1 (<0.1)
浸潤性乳管癌	0	0	0	1 (<0.1)
非分泌型下垂体腺腫	0	0	0	1 (<0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） (Cont.)				
口腔内扁平上皮癌	0	0	1 (<0.1)	0
神経系障害	3 (1.3)	0	7 (0.5)	2 (0.1)
馬尾症候群	0	0	0	1 (<0.1)
小脳出血	1 (0.4)	0	1 (<0.1)	0
脳血管発作	0	0	0	1 (<0.1)
虚血性脳卒中	0	0	1 (<0.1)	0
片頭痛	0	0	1 (<0.1)	0
末梢神経不全麻痺	1 (0.4)	0	1 (<0.1)	0
坐骨神経痛	0	0	1 (<0.1)	0
くも膜下出血	0	0	1 (<0.1)	0
足根管症候群	1 (0.4)	0	1 (<0.1)	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	0	1 (<0.1)
自然流産	0	0	0	1 (<0.1)
精神障害	0	0	8 (0.6)	2 (0.1)
双極性障害	0	0	0	1 (<0.1)
全般性不安障害	0	0	1 (<0.1)	0
大うつ病	0	0	1 (<0.1)	0
躁病	0	0	2 (0.1)	0
統合失調症	0	0	1 (<0.1)	0
自殺念慮	0	0	1 (<0.1)	0
自殺企図	0	0	2 (0.1)	1 (<0.1)
腎および尿路障害	0	0	3 (0.2)	2 (0.1)
尿路結石	0	0	1 (<0.1)	0
水腎症	0	0	1 (<0.1)	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

246

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
腎および尿路障害 (Cont.)				
腎結石症	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
腎不全	0	0	0	1 (<0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (0.4)	5 (0.4)	9 (0.6)
急性呼吸窮迫症候群	0	0	0	1 (<0.1)
喘息	0	0	1 (<0.1)	2 (0.1)
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	1 (<0.1)
口腔咽頭痛	0	0	1 (<0.1)	0
胸水	0	0	1 (<0.1)	0
胸膜痛	0	0	0	1 (<0.1)
気縦隔症	0	0	1 (<0.1)	0
気胸	0	1 (0.4)	0	2 (0.1)
肺腫瘤	0	0	0	1 (<0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (Cont.)				
喘息発作重積	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.4)	8 (0.6)	2 (0.1)
アトピー性皮膚炎	0	0	5 (0.4)	1 (<0.1)
接触皮膚炎	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
湿疹	0	0	1 (<0.1)	0
そう痒症	0	0	1 (<0.1)	0
中毒性表皮壊死融解症	0	0	1 (<0.1)	0
外科および内科処置	0	0	1 (<0.1)	2 (0.1)
人工流産	0	0	1 (<0.1)	2 (0.1)
血管障害	0	0	1 (<0.1)	3 (0.2)
大動脈瘤	0	0	0	1 (<0.1)
大動脈解離	0	0	0	1 (<0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
血管障害 (Cont.)				
深部静脈血栓症	0	0	1 (<0.1)	0
高血圧緊急症	0	0	0	1 (<0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

相互参照：Updated ISS Table 2.4　2.3.3

表 2.7.4-129. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（全体集団及び日本人集団，更新時）

	Japan		Overall	
MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD (N=16) (PYS=19.9) Events (E/100PY)	UPA 30 mg QD (N=16) (PYS=18.3) Events (E/100PY)	UPA 15 mg QD (N=181) (PYS=194.3) Events (E/100PY)	UPA 30 mg QD (N=180) (PYS=197.0) Events (E/100PY)
Subgroup: Adolescent				
Any adverse event	1 (5.0)	0	12 (6.2)	5 (2.5)
感染症および寄生虫症	1 (5.0)	0	5 (2.6)	5 (2.5)
虫垂炎	1 (5.0)	0	1 (0.5)	0
細菌感染	0	0	1 (0.5)	0
バルトネラ症	0	0	1 (0.5)	0
感染性湿疹	0	0	0	1 (0.5)
膿痂疹	0	0	2 (1.0)	0
骨髄炎	0	0	0	1 (0.5)
肺炎	0	0	0	1 (0.5)
腎盂腎炎	0	0	0	1 (0.5)
ブドウ球菌性敗血症	0	0	0	1 (0.5)
臨床検査	0	0	1 (0.5)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (0.5)	0
精神障害	0	0	3 (1.5)	0
大うつ病	0	0	1 (0.5)	0
自殺念慮	0	0	1 (0.5)	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=16) (PYS=19.9) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=16) (PYS=18.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=181) (PYS=194.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=180) (PYS=197.0) Events (E/100PY)
Subgroup: Adolescent				
精神障害 (Cont.)				
自殺企図	0	0	1 (0.5)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (0.5)	0
気縦隔症	0	0	1 (0.5)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	2 (1.0)	0
アトピー性皮膚炎	0	0	2 (1.0)	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=161) (PYS=205.6) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=165) (PYS=210.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1191) (PYS=1212.7) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1200) (PYS=1249.5) Events (E/100PY)
Subgroup: Adult				
Any adverse event	12 (5.8)	7 (3.3)	83 (6.8)	112 (9.0)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1 (<0.1)
汎血球減少症	0	0	0	1 (<0.1)
心臓障害	0	0	1 (<0.1)	8 (0.6)
急性冠動脈症候群	0	0	0	1 (<0.1)
心房細動	0	0	0	2 (0.2)
うっ血性心不全	0	0	0	1 (<0.1)
心筋梗塞	0	0	0	1 (<0.1)
動悸	0	0	0	2 (0.2)
洞性徐脈	0	0	1 (<0.1)	0
心室性頻脈	0	0	0	1 (<0.1)
眼障害	2 (1.0)	0	6 (0.5)	3 (0.2)
糖尿病性白内障	1 (0.5)	0	1 (<0.1)	0
黄斑円孔	0	0	0	1 (<0.1)
網膜剥離	1 (0.5)	0	3 (0.2)	0
網膜裂孔	0	0	1 (<0.1)	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=161) (PYS=205.6) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=165) (PYS=210.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1191) (PYS=1212.7) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1200) (PYS=1249.5) Events (E/100PY)
Subgroup: Adult				
眼障害 (Cont.)				
裂孔原性網膜剥離	0	0	0	2 (0.2)
潰瘍性角膜炎	0	0	1 (<0.1)	0
胃腸障害	0	0	3 (0.2)	2 (0.2)
出血性十二指腸潰瘍	0	0	1 (<0.1)	0
痔核	0	0	1 (<0.1)	0
腸管穿孔	0	0	1 (<0.1)	0
膵炎	0	0	0	2 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
胸痛	0	0	2 (0.2)	1 (<0.1)
インフルエンザ様疾患	0	0	0	1 (<0.1)
肝胆道系障害	0	0	0	2 (0.2)
胆嚢炎	0	0	0	1 (<0.1)
胆嚢ポリープ	0	0	0	1 (<0.1)
免疫系障害	0	0	2 (0.2)	3 (0.2)
アナフィラキシー反応	0	0	0	2 (0.2)
食物アレルギー	0	0	1 (<0.1)	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=161) (PYS=205.6) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=165) (PYS=210.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1191) (PYS=1212.7) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1200) (PYS=1249.5) Events (E/100PY)
Subgroup: Adult				
免疫系障害 (Cont.)				
過敏症	0	0	1 (<0.1)	0
乳アレルギー	0	0	0	1 (<0.1)
感染症および寄生虫症	4 (1.9)	5 (2.4)	28 (2.3)	40 (3.2)
肛門膿瘍	0	0	1 (<0.1)	0
虫垂炎	0	1 (0.5)	3 (0.2)	1 (<0.1)
異型肺炎	0	0	0	1 (<0.1)
乳房膿瘍	0	0	1 (<0.1)	0
気管支炎	0	0	0	1 (<0.1)
感染性滑液包炎	0	0	0	1 (<0.1)
蜂巣炎	1 (0.5)	0	2 (0.2)	0
コロナウイルス感染	0	0	1 (<0.1)	4 (0.3)
医療機器関連感染	0	0	2 (0.2)	0
憩室炎	0	0	0	1 (<0.1)
ヘルペス性状湿疹	0	0	3 (0.2)	2 (0.2)
胃腸炎	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
ヘルペス眼感染	0	0	0	1 (<0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

254

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=161) (PYS=205.6) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=165) (PYS=210.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1191) (PYS=1212.7) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1200) (PYS=1249.5) Events (E/100PY)
Subgroup: Adult				
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
単純ヘルペス	0	1 (0.5)	0	4 (0.3)
帯状疱疹	1 (0.5)	3 (1.4)	2 (0.2)	4 (0.3)
皮膚播種性帯状疱疹	1 (0.5)	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
播種性帯状疱疹	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
椎間板炎	0	0	1 (<0.1)	0
関節膿瘍	0	0	0	1 (<0.1)
大腸感染	0	0	1 (<0.1)	0
精巣炎	0	0	0	1 (<0.1)
急性中耳炎	0	0	0	1 (<0.1)
扁桃周囲膿瘍	0	0	1 (<0.1)	0
咽頭膿瘍	0	0	0	1 (<0.1)
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	1 (<0.1)	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.5)	0	1 (<0.1)	0
肺炎	0	0	2 (0.2)	5 (0.4)
細菌性肺炎	0	0	0	1 (<0.1)
ブドウ球菌性肺炎	0	0	0	1 (<0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=161) (PYS=205.6) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=165) (PYS=210.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1191) (PYS=1212.7) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1200) (PYS=1249.5) Events (E/100PY)
Subgroup: Adult				
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
術後創感染	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
肺結核	0	0	1 (<0.1)	0
腎盂腎炎	0	0	0	1 (<0.1)
ウイルス性気道感染	0	0	0	1 (<0.1)
ライノウイルス感染	0	0	0	1 (<0.1)
敗血症	0	0	0	1 (<0.1)
ブドウ球菌性敗血症	0	0	1 (<0.1)	0
結核	0	0	0	1 (<0.1)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.5)	0	7 (0.6)	15 (1.2)
足関節部骨折	0	0	0	1 (<0.1)
第３度熱傷	0	0	0	1 (<0.1)
軟骨損傷	0	0	1 (<0.1)	0
鎖骨骨折	0	0	0	1 (<0.1)
頭蓋脳損傷	0	0	1 (<0.1)	0
転倒	0	0	0	1 (<0.1)
大腿骨骨折	0	0	0	1 (<0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

256

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=161) (PYS=205.6) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=165) (PYS=210.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1191) (PYS=1212.7) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1200) (PYS=1249.5) Events (E/100PY)
Subgroup: Adult				
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)				
腓骨骨折	0	0	0	1 (<0.1)
足骨折	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
前腕骨折	0	0	0	1 (<0.1)
熱射病	0	0	0	1 (<0.1)
靭帯損傷	1 (0.5)	0	1 (<0.1)	0
開放骨折	0	0	0	1 (<0.1)
橈骨骨折	0	0	0	2 (0.2)
交通事故	0	0	0	1 (<0.1)
瘢痕	0	0	1 (<0.1)	0
脊椎骨折	0	0	1 (<0.1)	0
胸骨骨折	0	0	1 (<0.1)	0
腱断裂	0	0	0	1 (<0.1)
脛骨骨折	0	0	0	1 (<0.1)
臨床検査	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
ヘモグロビン減少	0	0	0	1 (<0.1)
体重減少	0	0	1 (<0.1)	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=161) (PYS=205.6) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=165) (PYS=210.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1191) (PYS=1212.7) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1200) (PYS=1249.5) Events (E/100PY)
Subgroup: Adult				
筋骨格系および結合組織障害	0	0	3 (0.2)	6 (0.5)
背部痛	0	0	1 (<0.1)	0
椎間板突出	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
筋骨格系胸痛	0	0	0	1 (<0.1)
筋骨格痛	0	0	0	1 (<0.1)
筋肉痛	0	0	0	1 (<0.1)
横紋筋融解症	0	0	1 (<0.1)	0
脊柱管狭窄症	0	0	0	1 (<0.1)
脊椎すべり症	0	0	0	1 (<0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (1.0)	0	3 (0.2)	6 (0.5)
結腸腺癌	0	0	0	1 (<0.1)
肛門扁平上皮癌	0	0	0	1 (<0.1)
乳癌	1 (0.5)	0	1 (<0.1)	0
真珠腫	0	0	0	1 (<0.1)
結腸癌	1 (0.5)	0	1 (<0.1)	0
胃癌	0	0	0	1 (<0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=161) (PYS=205.6) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=165) (PYS=210.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1191) (PYS=1212.7) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1200) (PYS=1249.5) Events (E/100PY)
Subgroup: Adult				
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） (Cont.)				
浸潤性乳管癌	0	0	0	1 (<0.1)
非分泌型下垂体腺腫	0	0	0	1 (<0.1)
口腔内扁平上皮癌	0	0	1 (<0.1)	0
神経系障害	3 (1.5)	0	7 (0.6)	2 (0.2)
馬尾症候群	0	0	0	1 (<0.1)
小脳出血	1 (0.5)	0	1 (<0.1)	0
脳血管発作	0	0	0	1 (<0.1)
虚血性脳卒中	0	0	1 (<0.1)	0
片頭痛	0	0	1 (<0.1)	0
末梢神経不全麻痺	1 (0.5)	0	1 (<0.1)	0
坐骨神経痛	0	0	1 (<0.1)	0
くも膜下出血	0	0	1 (<0.1)	0
足根管症候群	1 (0.5)	0	1 (<0.1)	0
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	0	1 (<0.1)
自然流産	0	0	0	1 (<0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=161) (PYS=205.6) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=165) (PYS=210.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1191) (PYS=1212.7) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1200) (PYS=1249.5) Events (E/100PY)
Subgroup: Adult				
精神障害	0	0	5 (0.4)	2 (0.2)
双極性障害	0	0	0	1 (<0.1)
全般性不安障害	0	0	1 (<0.1)	0
躁病	0	0	2 (0.2)	0
統合失調症	0	0	1 (<0.1)	0
自殺企図	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
腎および尿路障害	0	0	3 (0.2)	2 (0.2)
尿路結石	0	0	1 (<0.1)	0
水腎症	0	0	1 (<0.1)	0
腎結石症	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
腎不全	0	0	0	1 (<0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (0.5)	4 (0.3)	9 (0.7)
急性呼吸窮迫症候群	0	0	0	1 (<0.1)
喘息	0	0	1 (<0.1)	2 (0.2)
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	1 (<0.1)
口腔咽頭痛	0	0	1 (<0.1)	0
胸水	0	0	1 (<0.1)	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=161) (PYS=205.6) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=165) (PYS=210.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1191) (PYS=1212.7) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1200) (PYS=1249.5) Events (E/100PY)
Subgroup: Adult				
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (Cont.)				
胸膜痛	0	0	0	1 (<0.1)
気胸	0	1 (0.5)	0	2 (0.2)
肺腫瘤	0	0	0	1 (<0.1)
喘息発作重積	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.5)	6 (0.5)	2 (0.2)
アトピー性皮膚炎	0	0	3 (0.2)	1 (<0.1)
接触皮膚炎	0	1 (0.5)	0	1 (<0.1)
湿疹	0	0	1 (<0.1)	0
そう痒症	0	0	1 (<0.1)	0
中毒性表皮壊死融解症	0	0	1 (<0.1)	0
外科および内科処置	0	0	1 (<0.1)	2 (0.2)
人工流産	0	0	1 (<0.1)	2 (0.2)
血管障害	0	0	1 (<0.1)	3 (0.2)
大動脈瘤	0	0	0	1 (<0.1)
大動脈解離	0	0	0	1 (<0.1)
深部静脈血栓症	0	0	1 (<0.1)	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=161) (PYS=205.6) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=165) (PYS=210.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1191) (PYS=1212.7) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1200) (PYS=1249.5) Events (E/100PY)
Subgroup: Adult				
血管障害 (Cont.)				
高血圧緊急症	0	0	0	1 (<0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

相互参照：Updated ISS Table 2.4　2.9.4

2.7.4.2.1.3.2 M16-045 試験

投与 16 週時までの重篤な有害事象の発現割合を表 2.7.4-130（全体集団），表 2.7.4-131（青少年被験者集団）及び表 2.7.4-132（成人被験者集団）に示し，投与 16 週時データカットオフまでの一覧表を付録 表 2.7.4.7-37 に示した。投与 52 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の発現割合を表 2.7.4-133（全体集団），表 2.7.4-134（青少年被験者集団）及び表 2.7.4-135（成人被験者集団）に，100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率（件 / 100 人年）を表 2.7.4-136（全体集団），表 2.7.4-137（青少年被験者集団）及び表 2.7.4-138（成人被験者集団）に示す。一覧表を付録 表 2.7.4.7-38 に示した。また，M16-045 試験の重篤な有害事象の詳細は 2.7.6 項及び更新時の 2.7.6 項に示した。

投与 16 週時

全体集団での重篤な有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 2.1%（6 / 281 名），UPA 30 mg 群 2.8%（8 / 285 名）及び PBO 群 2.8%（8 / 281 名）であった。2 名以上に発現した重篤な有害事象は，PBO 群でのアトピー性皮膚炎（3 名）のみであった。

青少年被験者集団での重篤な有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 2.4%（1 / 42 名），UPA 30 mg 群 0%（0 / 42 名）及び PBO 群 2.5%（1 / 40 名）であった。いずれの投与群でも 2 名以上に発現した重篤な有害事象はなかった。

表 2.7.4-130. 投与 16 週時までの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（Safety_DB_M 集団）：M16-045 試験

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Active Total (N=566) n (%)
Any adverse event	8 (2.8)	6 (2.1)	8 (2.8)	14 (2.5)
血液およびリンパ系障害	1 (0.4)	0	0	0
リンパ節症	1 (0.4)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
胸痛	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
免疫系障害	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
アナフィラキシー反応	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
アナフィラキシーショック	1 (0.4)	0	0	0
食物アレルギー	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
過敏症	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	0	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
虫垂炎	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
膿痂疹	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
咽頭膿瘍	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ブドウ球菌性肺炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
軟骨損傷	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
足骨折	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
腱断裂	1 (0.4)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	2 (0.7)	2 (0.4)
胃癌	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
浸潤性乳管癌	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)
喘息	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
アレルギー性鼻炎	1 (0.4)	0	0	0

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
皮膚および皮下組織障害	4 (1.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)
アトピー性皮膚炎	3 (1.1)	0	0	0
接触皮膚炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
全身性剥脱性皮膚炎	1 (0.4)	0	0	0

BE = blind extension, DB = double-blind, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, QD = once daily, UPA = upadacitinib.

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

相互参照：M16-045 試験 CSR W16 Table 14.3 2.1.1.1

表 2.7.4-131. 投与 16 週時までの青少年被験者集団の重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（Safety_DB_M 集団）：M16-045 試験

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=40) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=42) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=42) n (%)	Total (N=84) n (%)
Any adverse event	1 (2.5)	1 (2.4)	0	1 (1.2)
感染症および寄生虫症	0	1 (2.4)	0	1 (1.2)
膿痂疹	0	1 (2.4)	0	1 (1.2)
皮膚および皮下組織障害	1 (2.5)	0	0	0
アトピー性皮膚炎	1 (2.5)	0	0	0

BE = blind extension, DB = double-blind, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, QD = once daily, UPA = upadacitinib.

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

相互参照：M16-045 試験 CSR W16 Table 14.3 2.1.1.2

表 2.7.4-132. 投与 16 週時までの成人被験者集団の重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（Safety_DB_M 集団）：M16-045 試験

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=241) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=239) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=243) n (%)	Active Total (N=482) n (%)
Any adverse event	7 (2.9)	5 (2.1)	8 (3.3)	13 (2.7)
血液およびリンパ系障害	1 (0.4)	0	0	0
リンパ節症	1 (0.4)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
胸痛	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
免疫系障害	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.6)
アナフィラキシー反応	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
アナフィラキシーショック	1 (0.4)	0	0	0
食物アレルギー	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
過敏症	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	0	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)
虫垂炎	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
咽頭膿瘍	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ブドウ球菌性肺炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
軟骨損傷	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
足骨折	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)

BE = blind extension, DB = double-blind, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, QD = once daily, UPA = upadacitinib.

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

相互参照：M16-045 試験 CSR W16 Table 14.3 2.1.1.3

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

全体集団での重篤な有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 6.5%（26 / 401 名）及び UPA 30 mg 群 8.3%（34 / 408 名）であった。2 名以上に発現した重篤な有害事象は，UPA 15 mg 群での虫垂炎（2 名），UPA 30 mg 群での肺炎（3 名），並びにコロナウイルス感染，ヘルペス性状湿疹及び腎盂腎炎（各 2 名）であった。

青少年被験者集団での重篤な有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 5.0%（3 / 60 名）及び UPA 30 mg 群 5.0%（3 / 60 名）であった。いずれの投与群でも 2 名以上に発現した重篤な有害事象はなかった。

表 2.7.4-133. 投与 52 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（ALL UPA_M 集団）：M16-045 試験

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD (N=401) n (%)	UPA 30 mg QD (N=408) n (%)	Total (N=809) n (%)
Any adverse event	26 (6.5)	34 (8.3)	60 (7.4)
心臓障害	0	2 (0.5)	2 (0.2)
心房細動	0	1 (0.2)	1 (0.1)
心筋梗塞	0	1 (0.2)	1 (0.1)
眼障害	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
黄斑円孔	0	1 (0.2)	1 (0.1)
網膜剥離	1 (0.2)	0	1 (0.1)
胃腸障害	2 (0.5)	1 (0.2)	3 (0.4)
痔核	1 (0.2)	0	1 (0.1)
腸管穿孔	1 (0.2)	0	1 (0.1)
膵炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.2)	0	1 (0.1)
胸痛	1 (0.2)	0	1 (0.1)
肝胆道系障害	0	2 (0.5)	2 (0.2)
胆嚢炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
胆嚢ポリープ	0	1 (0.2)	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD (N=401) n (%)	UPA 30 mg QD (N=408) n (%)	Total (N=809) n (%)
免疫系障害	2 (0.5)	2 (0.5)	4 (0.5)
アナフィラキシー反応	0	1 (0.2)	1 (0.1)
食物アレルギー	1 (0.2)	0	1 (0.1)
過敏症	1 (0.2)	0	1 (0.1)
乳アレルギー	0	1 (0.2)	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	10 (2.5)	17 (4.2)	27 (3.3)
虫垂炎	2 (0.5)	0	2 (0.2)
異型肺炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
乳房膿瘍	1 (0.2)	0	1 (0.1)
コロナウイルス感染	1 (0.2)	2 (0.5)	3 (0.4)
憩室炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
ヘルペス性状湿疹	0	2 (0.5)	2 (0.2)
胃腸炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
ヘルペス眼感染	0	1 (0.2)	1 (0.1)
単純ヘルペス	0	1 (0.2)	1 (0.1)
皮膚播種性帯状疱疹	0	1 (0.2)	1 (0.1)
膿痂疹	1 (0.2)	0	1 (0.1)
椎間板炎	1 (0.2)	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD (N=401) n (%)	UPA 30 mg QD (N=408) n (%)	Total (N=809) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)			
骨髄炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
咽頭膿瘍	0	1 (0.2)	1 (0.1)
肺炎	1 (0.2)	3 (0.7)	4 (0.5)
細菌性肺炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
ブドウ球菌性肺炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
術後創感染	1 (0.2)	0	1 (0.1)
肺結核	1 (0.2)	0	1 (0.1)
腎盂腎炎	0	2 (0.5)	2 (0.2)
敗血症	0	1 (0.2)	1 (0.1)
ブドウ球菌性敗血症	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.5)	6 (1.5)	8 (1.0)
第 3 度熱傷	0	1 (0.2)	1 (0.1)
軟骨損傷	1 (0.2)	0	1 (0.1)
腓骨骨折	0	1 (0.2)	1 (0.1)
足骨折	0	1 (0.2)	1 (0.1)
前腕骨折	0	1 (0.2)	1 (0.1)
橈骨骨折	0	1 (0.2)	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD (N=401) n (%)	UPA 30 mg QD (N=408) n (%)	Total (N=809) n (%)
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)			
瘢痕	1 (0.2)	0	1 (0.1)
腱断裂	0	1 (0.2)	1 (0.1)
脛骨骨折	0	1 (0.2)	1 (0.1)
臨床検査	1 (0.2)	0	1 (0.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.2)	0	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.2)	2 (0.5)	3 (0.4)
背部痛	1 (0.2)	0	1 (0.1)
椎間板突出	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
筋骨格系胸痛	0	1 (0.2)	1 (0.1)
筋肉痛	0	1 (0.2)	1 (0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.2)	4 (1.0)	5 (0.6)
乳癌	1 (0.2)	0	1 (0.1)
真珠腫	0	1 (0.2)	1 (0.1)
結腸癌	1 (0.2)	0	1 (0.1)
胃癌	0	1 (0.2)	1 (0.1)
浸潤性乳管癌	0	1 (0.2)	1 (0.1)
非分泌型下垂体腺腫	0	1 (0.2)	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD (N=401) n (%)	UPA 30 mg QD (N=408) n (%)	Total (N=809) n (%)
神経系障害	2 (0.5)	0	2 (0.2)
虚血性脳卒中	1 (0.2)	0	1 (0.1)
坐骨神経痛	1 (0.2)	0	1 (0.1)
精神障害	2 (0.5)	0	2 (0.2)
躁病	1 (0.2)	0	1 (0.1)
自殺念慮	1 (0.2)	0	1 (0.1)
腎および尿路障害	0	1 (0.2)	1 (0.1)
腎不全	0	1 (0.2)	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	3 (0.7)	3 (0.4)
喘息	0	1 (0.2)	1 (0.1)
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (0.2)	1 (0.1)
気胸	0	1 (0.2)	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	2 (0.5)	1 (0.2)	3 (0.4)
アトピー性皮膚炎	1 (0.2)	0	1 (0.1)
接触皮膚炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
中毒性表皮壊死融解症	1 (0.2)	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD (N=401) n (%)	UPA 30 mg QD (N=408) n (%)	Total (N=809) n (%)
外科および内科処置	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
人工流産	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
血管障害	1 (0.2)	0	1 (0.1)
深部静脈血栓症	1 (0.2)	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

相互参照：M16-045 試験 CSR W52 Table 14.3 2.1.1.1

表 2.7.4-134. 投与 52 週時データカットオフまでの青少年被験者集団の重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（ALL UPA_M 集団）：M16-045 試験

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD (N=60) n (%)	UPA 30 mg QD (N=60) n (%)	Total (N=120) n (%)
Any adverse event	3 (5.0)	3 (5.0)	6 (5.0)
感染症および寄生虫症	1 (1.7)	3 (5.0)	4 (3.3)
膿痂疹	1 (1.7)	0	1 (0.8)
骨髄炎	0	1 (1.7)	1 (0.8)
肺炎	0	1 (1.7)	1 (0.8)
腎盂腎炎	0	1 (1.7)	1 (0.8)
ブドウ球菌性敗血症	0	1 (1.7)	1 (0.8)
臨床検査	1 (1.7)	0	1 (0.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.7)	0	1 (0.8)
精神障害	1 (1.7)	0	1 (0.8)
自殺念慮	1 (1.7)	0	1 (0.8)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

相互参照：M16-045 試験 CSR W52 Table 14.3 2.1.1.2

表 2.7.4-135. 投与 52 週時データカットオフまでの成人被験者集団の重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（ALL UPA_M 集団）：M16-045 試験

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD (N=341) n (%)	UPA 30 mg QD (N=348) n (%)	Total (N=689) n (%)
Any adverse event	23 (6.7)	31 (8.9)	54 (7.8)
心臓障害	0	2 (0.6)	2 (0.3)
心房細動	0	1 (0.3)	1 (0.1)
心筋梗塞	0	1 (0.3)	1 (0.1)
眼障害	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
黄斑円孔	0	1 (0.3)	1 (0.1)
網膜剥離	1 (0.3)	0	1 (0.1)
胃腸障害	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.4)
痔核	1 (0.3)	0	1 (0.1)
腸管穿孔	1 (0.3)	0	1 (0.1)
膵炎	0	1 (0.3)	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.3)	0	1 (0.1)
胸痛	1 (0.3)	0	1 (0.1)
肝胆道系障害	0	2 (0.6)	2 (0.3)
胆嚢炎	0	1 (0.3)	1 (0.1)
胆嚢ポリープ	0	1 (0.3)	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD (N=341) n (%)	UPA 30 mg QD (N=348) n (%)	Total (N=689) n (%)
免疫系障害	2 (0.6)	2 (0.6)	4 (0.6)
アナフィラキシー反応	0	1 (0.3)	1 (0.1)
食物アレルギー	1 (0.3)	0	1 (0.1)
過敏症	1 (0.3)	0	1 (0.1)
乳アレルギー	0	1 (0.3)	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	9 (2.6)	14 (4.0)	23 (3.3)
虫垂炎	2 (0.6)	0	2 (0.3)
異型肺炎	0	1 (0.3)	1 (0.1)
乳房膿瘍	1 (0.3)	0	1 (0.1)
コロナウイルス感染	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.4)
憩室炎	0	1 (0.3)	1 (0.1)
ヘルペス性状湿疹	0	2 (0.6)	2 (0.3)
胃腸炎	0	1 (0.3)	1 (0.1)
ヘルペス眼感染	0	1 (0.3)	1 (0.1)
単純ヘルペス	0	1 (0.3)	1 (0.1)
皮膚播種性帯状疱疹	0	1 (0.3)	1 (0.1)
椎間板炎	1 (0.3)	0	1 (0.1)
咽頭膿瘍	0	1 (0.3)	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD (N=341) n (%)	UPA 30 mg QD (N=348) n (%)	Total (N=689) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)			
肺炎	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.4)
細菌性肺炎	0	1 (0.3)	1 (0.1)
ブドウ球菌性肺炎	0	1 (0.3)	1 (0.1)
術後創感染	1 (0.3)	0	1 (0.1)
肺結核	1 (0.3)	0	1 (0.1)
腎盂腎炎	0	1 (0.3)	1 (0.1)
敗血症	0	1 (0.3)	1 (0.1)
ブドウ球菌性敗血症	1 (0.3)	0	1 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.6)	6 (1.7)	8 (1.2)
第 3 度熱傷	0	1 (0.3)	1 (0.1)
軟骨損傷	1 (0.3)	0	1 (0.1)
腓骨骨折	0	1 (0.3)	1 (0.1)
足骨折	0	1 (0.3)	1 (0.1)
前腕骨折	0	1 (0.3)	1 (0.1)
橈骨骨折	0	1 (0.3)	1 (0.1)
瘢痕	1 (0.3)	0	1 (0.1)
腱断裂	0	1 (0.3)	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD (N=341) n (%)	UPA 30 mg QD (N=348) n (%)	Total (N=689) n (%)
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)			
脛骨骨折	0	1 (0.3)	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.4)
背部痛	1 (0.3)	0	1 (0.1)
椎間板突出	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
筋骨格系胸痛	0	1 (0.3)	1 (0.1)
筋肉痛	0	1 (0.3)	1 (0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.3)	4 (1.1)	5 (0.7)
乳癌	1 (0.3)	0	1 (0.1)
真珠腫	0	1 (0.3)	1 (0.1)
結腸癌	1 (0.3)	0	1 (0.1)
胃癌	0	1 (0.3)	1 (0.1)
浸潤性乳管癌	0	1 (0.3)	1 (0.1)
非分泌型下垂体腺腫	0	1 (0.3)	1 (0.1)
神経系障害	2 (0.6)	0	2 (0.3)
虚血性脳卒中	1 (0.3)	0	1 (0.1)
坐骨神経痛	1 (0.3)	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD (N=341) n (%)	UPA 30 mg QD (N=348) n (%)	Total (N=689) n (%)
精神障害	1 (0.3)	0	1 (0.1)
躁病	1 (0.3)	0	1 (0.1)
腎および尿路障害	0	1 (0.3)	1 (0.1)
腎不全	0	1 (0.3)	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	3 (0.9)	3 (0.4)
喘息	0	1 (0.3)	1 (0.1)
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (0.3)	1 (0.1)
気胸	0	1 (0.3)	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.4)
アトピー性皮膚炎	1 (0.3)	0	1 (0.1)
接触皮膚炎	0	1 (0.3)	1 (0.1)
中毒性表皮壊死融解症	1 (0.3)	0	1 (0.1)
外科および内科処置	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
人工流産	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
血管障害	1 (0.3)	0	1 (0.1)
深部静脈血栓症	1 (0.3)	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

相互参照：M16-045 試験 CSR W52 Table 14.3 2.1.1.3

全体集団での 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 6.5 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 10.0 件 / 100 人年であった。2 件以上発現した重篤な有害事象は，UPA 15 mg 群での虫垂炎及び躁病（各 2 件，0.4 件 / 100 人年），UPA 30 mg 群での肺炎（3 件，0.6 件 / 100 人年），並びにコロナウイルス感染，ヘルペス性状湿疹，単純ヘルペス及び腎盂腎炎（各 2 件，0.4 件 / 100 人年）であった。

青少年被験者集団での 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 4.1 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 5.2 件 / 100 人年であった。いずれの投与群でも 2 件以上発現した重篤な有害事象はなかった。

表 2.7.4-136. 投与 52 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（ALL UPA_M 集団）：M16-045 試験

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD (N=401) (PYS=490.9) Events (E/100PY)	UPA 30 mg QD (N=408) (PYS=501.0) Events (E/100PY)	Total (N=809) (PYS=991.9) Events (E/100PY)
Any adverse event	32 (6.5)	50 (10.0)	82 (8.3)
心臓障害	0	2 (0.4)	2 (0.2)
心房細動	0	1 (0.2)	1 (0.1)
心筋梗塞	0	1 (0.2)	1 (0.1)
眼障害	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
黄斑円孔	0	1 (0.2)	1 (0.1)
網膜剥離	1 (0.2)	0	1 (0.1)
胃腸障害	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.3)
痔核	1 (0.2)	0	1 (0.1)
腸管穿孔	1 (0.2)	0	1 (0.1)
膵炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.2)	0	1 (0.1)
胸痛	1 (0.2)	0	1 (0.1)
肝胆道系障害	0	2 (0.4)	2 (0.2)
胆嚢炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
胆嚢ポリープ	0	1 (0.2)	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD (N=401) (PYS=490.9) Events (E/100PY)	UPA 30 mg QD (N=408) (PYS=501.0) Events (E/100PY)	Total (N=809) (PYS=991.9) Events (E/100PY)
免疫系障害	2 (0.4)	2 (0.4)	4 (0.4)
アナフィラキシー反応	0	1 (0.2)	1 (0.1)
食物アレルギー	1 (0.2)	0	1 (0.1)
過敏症	1 (0.2)	0	1 (0.1)
乳アレルギー	0	1 (0.2)	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	10 (2.0)	22 (4.4)	32 (3.2)
虫垂炎	2 (0.4)	0	2 (0.2)
異型肺炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
乳房膿瘍	1 (0.2)	0	1 (0.1)
コロナウイルス感染	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.3)
憩室炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
ヘルペス性状湿疹	0	2 (0.4)	2 (0.2)
胃腸炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
ヘルペス眼感染	0	1 (0.2)	1 (0.1)
単純ヘルペス	0	2 (0.4)	2 (0.2)
皮膚播種性帯状疱疹	0	1 (0.2)	1 (0.1)
膿痂疹	1 (0.2)	0	1 (0.1)
椎間板炎	1 (0.2)	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD (N=401) (PYS=490.9) Events (E/100PY)	UPA 30 mg QD (N=408) (PYS=501.0) Events (E/100PY)	Total (N=809) (PYS=991.9) Events (E/100PY)
感染症および寄生虫症 (Cont.)			
骨髄炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
咽頭膿瘍	0	1 (0.2)	1 (0.1)
肺炎	1 (0.2)	3 (0.6)	4 (0.4)
細菌性肺炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
ブドウ球菌性肺炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
術後創感染	1 (0.2)	0	1 (0.1)
肺結核	1 (0.2)	0	1 (0.1)
腎盂腎炎	0	2 (0.4)	2 (0.2)
敗血症	0	1 (0.2)	1 (0.1)
ブドウ球菌性敗血症	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.4)	7 (1.4)	9 (0.9)
第 3 度熱傷	0	1 (0.2)	1 (0.1)
軟骨損傷	1 (0.2)	0	1 (0.1)
腓骨骨折	0	1 (0.2)	1 (0.1)
足骨折	0	1 (0.2)	1 (0.1)
前腕骨折	0	1 (0.2)	1 (0.1)
橈骨骨折	0	1 (0.2)	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD (N=401) (PYS=490.9) Events (E/100PY)	UPA 30 mg QD (N=408) (PYS=501.0) Events (E/100PY)	Total (N=809) (PYS=991.9) Events (E/100PY)
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)			
瘢痕	1 (0.2)	0	1 (0.1)
腱断裂	0	1 (0.2)	1 (0.1)
脛骨骨折	0	1 (0.2)	1 (0.1)
臨床検査	1 (0.2)	0	1 (0.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.2)	0	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.4)	3 (0.6)	5 (0.5)
背部痛	1 (0.2)	0	1 (0.1)
椎間板突出	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
筋骨格系胸痛	0	1 (0.2)	1 (0.1)
筋肉痛	0	1 (0.2)	1 (0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.4)	4 (0.8)	6 (0.6)
乳癌	1 (0.2)	0	1 (0.1)
真珠腫	0	1 (0.2)	1 (0.1)
結腸癌	1 (0.2)	0	1 (0.1)
胃癌	0	1 (0.2)	1 (0.1)
浸潤性乳管癌	0	1 (0.2)	1 (0.1)
非分泌型下垂体腺腫	0	1 (0.2)	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD (N=401) (PYS=490.9) Events (E/100PY)	UPA 30 mg QD (N=408) (PYS=501.0) Events (E/100PY)	Total (N=809) (PYS=991.9) Events (E/100PY)
神経系障害	2 (0.4)	0	2 (0.2)
虚血性脳卒中	1 (0.2)	0	1 (0.1)
坐骨神経痛	1 (0.2)	0	1 (0.1)
精神障害	3 (0.6)	0	3 (0.3)
躁病	2 (0.4)	0	2 (0.2)
自殺念慮	1 (0.2)	0	1 (0.1)
腎および尿路障害	0	1 (0.2)	1 (0.1)
腎不全	0	1 (0.2)	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	3 (0.6)	3 (0.3)
喘息	0	1 (0.2)	1 (0.1)
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (0.2)	1 (0.1)
気胸	0	1 (0.2)	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.3)
アトピー性皮膚炎	1 (0.2)	0	1 (0.1)
接触皮膚炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
中毒性表皮壊死融解症	1 (0.2)	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD (N=401) (PYS=490.9) Events (E/100PY)	UPA 30 mg QD (N=408) (PYS=501.0) Events (E/100PY)	Total (N=809) (PYS=991.9) Events (E/100PY)
外科および内科処置	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
人工流産	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
血管障害	1 (0.2)	0	1 (0.1)
深部静脈血栓症	1 (0.2)	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

相互参照：M16-045 試験 CSR W52 Table 14.3　2.1.2.1

表 2.7.4-137. 投与 52 週時データカットオフまでの青少年被験者集団の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（ALL UPA_M 集団）：M16-045 試験

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD (N=60) (PYS=73.3) Events (E/100PY)	UPA 30 mg QD (N=60) (PYS=77.4) Events (E/100PY)	Total (N=120) (PYS=150.8) Events (E/100PY)
Any adverse event	3 (4.1)	4 (5.2)	7 (4.6)
感染症および寄生虫症	1 (1.4)	4 (5.2)	5 (3.3)
膿痂疹	1 (1.4)	0	1 (0.7)
骨髄炎	0	1 (1.3)	1 (0.7)
肺炎	0	1 (1.3)	1 (0.7)
腎盂腎炎	0	1 (1.3)	1 (0.7)
ブドウ球菌性敗血症	0	1 (1.3)	1 (0.7)
臨床検査	1 (1.4)	0	1 (0.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.4)	0	1 (0.7)
精神障害	1 (1.4)	0	1 (0.7)
自殺念慮	1 (1.4)	0	1 (0.7)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

相互参照：M16-045 試験 CSR W52 Table 14.3 2.1.2.2

表 2.7.4-138. 投与 52 週時データカットオフまでの成人被験者集団の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（ALL UPA_M 集団）：M16-045 試験

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD (N=341) (PYS=417.5) Events (E/100PY)	UPA 30 mg QD (N=348) (PYS=423.6) Events (E/100PY)	Total (N=689) (PYS=841.1) Events (E/100PY)
Any adverse event	29 (6.9)	46 (10.9)	75 (8.9)
心臓障害	0	2 (0.5)	2 (0.2)
心房細動	0	1 (0.2)	1 (0.1)
心筋梗塞	0	1 (0.2)	1 (0.1)
眼障害	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
黄斑円孔	0	1 (0.2)	1 (0.1)
網膜剥離	1 (0.2)	0	1 (0.1)
胃腸障害	2 (0.5)	1 (0.2)	3 (0.4)
痔核	1 (0.2)	0	1 (0.1)
腸管穿孔	1 (0.2)	0	1 (0.1)
膵炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.2)	0	1 (0.1)
胸痛	1 (0.2)	0	1 (0.1)
肝胆道系障害	0	2 (0.5)	2 (0.2)
胆嚢炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
胆嚢ポリープ	0	1 (0.2)	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD (N=341) (PYS=417.5) Events (E/100PY)	UPA 30 mg QD (N=348) (PYS=423.6) Events (E/100PY)	Total (N=689) (PYS=841.1) Events (E/100PY)
免疫系障害	2 (0.5)	2 (0.5)	4 (0.5)
アナフィラキシー反応	0	1 (0.2)	1 (0.1)
食物アレルギー	1 (0.2)	0	1 (0.1)
過敏症	1 (0.2)	0	1 (0.1)
乳アレルギー	0	1 (0.2)	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	9 (2.2)	18 (4.2)	27 (3.2)
虫垂炎	2 (0.5)	0	2 (0.2)
異型肺炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
乳房膿瘍	1 (0.2)	0	1 (0.1)
コロナウイルス感染	1 (0.2)	2 (0.5)	3 (0.4)
憩室炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
ヘルペス性状湿疹	0	2 (0.5)	2 (0.2)
胃腸炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
ヘルペス眼感染	0	1 (0.2)	1 (0.1)
単純ヘルペス	0	2 (0.5)	2 (0.2)
皮膚播種性帯状疱疹	0	1 (0.2)	1 (0.1)
椎間板炎	1 (0.2)	0	1 (0.1)
咽頭膿瘍	0	1 (0.2)	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD (N=341) (PYS=417.5) Events (E/100PY)	UPA 30 mg QD (N=348) (PYS=423.6) Events (E/100PY)	Total (N=689) (PYS=841.1) Events (E/100PY)
感染症および寄生虫症 (Cont.)			
肺炎	1 (0.2)	2 (0.5)	3 (0.4)
細菌性肺炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
ブドウ球菌性肺炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
術後創感染	1 (0.2)	0	1 (0.1)
肺結核	1 (0.2)	0	1 (0.1)
腎盂腎炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
敗血症	0	1 (0.2)	1 (0.1)
ブドウ球菌性敗血症	1 (0.2)	0	1 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.5)	7 (1.7)	9 (1.1)
第 3 度熱傷	0	1 (0.2)	1 (0.1)
軟骨損傷	1 (0.2)	0	1 (0.1)
腓骨骨折	0	1 (0.2)	1 (0.1)
足骨折	0	1 (0.2)	1 (0.1)
前腕骨折	0	1 (0.2)	1 (0.1)
橈骨骨折	0	1 (0.2)	1 (0.1)
瘢痕	1 (0.2)	0	1 (0.1)
腱断裂	0	1 (0.2)	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD (N=341) (PYS=417.5) Events (E/100PY)	UPA 30 mg QD (N=348) (PYS=423.6) Events (E/100PY)	Total (N=689) (PYS=841.1) Events (E/100PY)
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)			
脛骨骨折	0	1 (0.2)	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.5)	3 (0.7)	5 (0.6)
背部痛	1 (0.2)	0	1 (0.1)
椎間板突出	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
筋骨格系胸痛	0	1 (0.2)	1 (0.1)
筋肉痛	0	1 (0.2)	1 (0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.5)	4 (0.9)	6 (0.7)
乳癌	1 (0.2)	0	1 (0.1)
真珠腫	0	1 (0.2)	1 (0.1)
結腸癌	1 (0.2)	0	1 (0.1)
胃癌	0	1 (0.2)	1 (0.1)
浸潤性乳管癌	0	1 (0.2)	1 (0.1)
非分泌型下垂体腺腫	0	1 (0.2)	1 (0.1)
神経系障害	2 (0.5)	0	2 (0.2)
虚血性脳卒中	1 (0.2)	0	1 (0.1)
坐骨神経痛	1 (0.2)	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD (N=341) (PYS=417.5) Events (E/100PY)	UPA 30 mg QD (N=348) (PYS=423.6) Events (E/100PY)	Total (N=689) (PYS=841.1) Events (E/100PY)
精神障害	2 (0.5)	0	2 (0.2)
躁病	2 (0.5)	0	2 (0.2)
腎および尿路障害	0	1 (0.2)	1 (0.1)
腎不全	0	1 (0.2)	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	3 (0.7)	3 (0.4)
喘息	0	1 (0.2)	1 (0.1)
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (0.2)	1 (0.1)
気胸	0	1 (0.2)	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	2 (0.5)	1 (0.2)	3 (0.4)
アトピー性皮膚炎	1 (0.2)	0	1 (0.1)
接触皮膚炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
中毒性表皮壊死融解症	1 (0.2)	0	1 (0.1)
外科および内科処置	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
人工流産	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
血管障害	1 (0.2)	0	1 (0.1)
深部静脈血栓症	1 (0.2)	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

相互参照：M16-045 試験 CSR W52 Table 14.3　2.1.2.3

2.7.4.2.1.3.3 M16-047 試験

投与 16 週時までの重篤な有害事象の発現割合を表 2.7.4-139（全体集団）及び表 2.7.4-140（成人被験者集団）に示し，投与 16 週時データカットオフまでの一覧表を付録 表 2.7.4.7-39 に示した。なお，青少年被験者集団では重篤な有害事象は認められなかった（M16-047 試験総括報告書［16 週時］Table 14.3 2.1.1.2 参照）。投与 52 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の発現割合を表 2.7.4-141（全体集団），表 2.7.4-142（青少年被験者集団）及び表 2.7.4-143（成人被験者集団）に，100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率（件 / 100 人年）を表 2.7.4-144（全体集団），表 2.7.4-145（青少年被験者集団）及び表 2.7.4-146（成人被験者集団）に示す。一覧表を付録 表 2.7.4.7-40 に示した。また，M16-047 試験の重篤な有害事象の詳細は 2.7.6 項及び更新時の 2.7.6 項に示した。

投与 16 週時

全体集団での重篤な有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 2.3%（7 / 300 名），UPA 30 mg 群 1.3%（4 / 297 名）及び PBO 群 3.0%（9 / 303 名）であった。いずれの投与群でも 2 名以上に発現した重篤な有害事象はなかった。

青少年被験者集団では，重篤な有害事象を発現した被験者はいなかった。

表 2.7.4-139. 投与 16 週時までの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（Safety_DB_M 集団）：M16-047 試験

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
Any adverse event	9 (3.0)	7 (2.3)	4 (1.3)	11 (1.8)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
汎血球減少症	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
心臓障害	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
うっ血性心不全	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
眼障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)
網膜剥離	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
裂孔原性網膜剥離	1 (0.3)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.3)	0	0	0
血管ステント血栓症	1 (0.3)	0	0	0

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
免疫系障害	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
アナフィラキシー反応	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	3 (1.0)	3 (1.0)	0	3 (0.5)
肛門膿瘍	1 (0.3)	0	0	0
虫垂炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
扁桃周囲膿瘍	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
肺炎	1 (0.3)	0	0	0
ブドウ球菌性敗血症	1 (0.3)	0	0	0
尿路感染	1 (0.3)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
過量投与	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
結腸腺癌	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
腎および尿路障害	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
水腎症	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
腎結石症	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.3)	3 (1.0)	0	3 (0.5)
急性呼吸不全	1 (0.3)	0	0	0
喘息	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
口腔咽頭痛	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
胸水	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
喘息発作重積	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	3 (1.0)	0	0	0
全身性剥脱性皮膚炎	1 (0.3)	0	0	0
湿疹	1 (0.3)	0	0	0
紅皮症型アトピー性皮膚炎	1 (0.3)	0	0	0
血管障害	1 (0.3)	0	0	0
血腫	1 (0.3)	0	0	0

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)

BE = blind extension, DB = double-blind, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, QD = once daily, TCS = topical corticosteroids, UPA = upadacitinib.

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

相互参照：M16-047 試験 CSR W16 Table 14.3 2.1.1.1

表 2.7.4-140. 投与 16 週時までの成人被験者集団の重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（Safety_DB_M 集団）：M16-047 試験

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Placebo + TCS (N=264) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=261) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=260) n (%)	Total (N=521) n (%)
Any adverse event	9 (3.4)	7 (2.7)	4 (1.5)	11 (2.1)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
汎血球減少症	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
心臓障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
うっ血性心不全	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
眼障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
網膜剥離	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
裂孔原性網膜剥離	1 (0.4)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.4)	0	0	0
血管ステント血栓症	1 (0.4)	0	0	0
免疫系障害	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)
アナフィラキシー反応	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	3 (1.1)	3 (1.1)	0	3 (0.6)
肛門膿瘍	1 (0.4)	0	0	0
虫垂炎	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
扁桃周囲膿瘍	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Placebo + TCS (N=264) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=261) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=260) n (%)	Total (N=521) n (%)
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
肺炎	1 (0.4)	0	0	0
ブドウ球菌性敗血症	1 (0.4)	0	0	0
尿路感染	1 (0.4)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
過量投与	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
結腸腺癌	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
腎および尿路障害	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
水腎症	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
腎結石症	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.4)	3 (1.1)	0	3 (0.6)
急性呼吸不全	1 (0.4)	0	0	0
喘息	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
口腔咽頭痛	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
胸水	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
喘息発作重積	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	3 (1.1)	0	0	0
全身性剥脱性皮膚炎	1 (0.4)	0	0	0
湿疹	1 (0.4)	0	0	0
紅皮症型アトピー性皮膚炎	1 (0.4)	0	0	0
血管障害	1 (0.4)	0	0	0
血腫	1 (0.4)	0	0	0

BE = blind extension, DB = double-blind, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, QD = once daily, TCS = topical corticosteroids, UPA = upadacitinib.

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

相互参照：M16-047 試験 CSR W16 Table 14.3 2.1.1.3

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

全体集団での重篤な有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 5.6%（25 / 443 名）及び UPA 30 mg 群 6.2%（27 / 436 名）であった。2 名以上に発現した重篤な有害事象は，UPA 15 mg 群でのアトピー性皮膚炎（2 名），UPA 30 mg 群でのコロナウイルス感染及び帯状疱疹（各 2 名）であった。

青少年被験者集団での重篤な有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 3.4%（2 / 58 名）及び UPA 30 mg 群 1.9%（1 / 54 名）であった。いずれの投与群でも 2 名以上に発現した重篤な有害事象はなかった。

表 2.7.4-141. 投与 52 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（ALL UPA_M 集団）：M16-047 試験

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD + TCS (N=443) n (%)	UPA 30 mg QD + TCS (N=436) n (%)	Total (N=879) n (%)
Any adverse event	25 (5.6)	27 (6.2)	52 (5.9)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.2)	1 (0.1)
汎血球減少症	0	1 (0.2)	1 (0.1)
心臓障害	0	4 (0.9)	4 (0.5)
急性冠動脈症候群	0	1 (0.2)	1 (0.1)
心房細動	0	1 (0.2)	1 (0.1)
うっ血性心不全	0	1 (0.2)	1 (0.1)
動悸	0	1 (0.2)	1 (0.1)
心室性頻脈	0	1 (0.2)	1 (0.1)
眼障害	2 (0.5)	1 (0.2)	3 (0.3)
網膜剥離	1 (0.2)	0	1 (0.1)
裂孔原性網膜剥離	0	1 (0.2)	1 (0.1)
潰瘍性角膜炎	1 (0.2)	0	1 (0.1)
胃腸障害	1 (0.2)	0	1 (0.1)
出血性十二指腸潰瘍	1 (0.2)	0	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
胸痛	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD + TCS (N=443) n (%)	UPA 30 mg QD + TCS (N=436) n (%)	Total (N=879) n (%)
免疫系障害	0	1 (0.2)	1 (0.1)
アナフィラキシー反応	0	1 (0.2)	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	11 (2.5)	8 (1.8)	19 (2.2)
肛門膿瘍	1 (0.2)	0	1 (0.1)
虫垂炎	1 (0.2)	0	1 (0.1)
細菌感染	1 (0.2)	0	1 (0.1)
バルトネラ症	1 (0.2)	0	1 (0.1)
気管支炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
感染性滑液包炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
コロナウイルス感染	0	2 (0.5)	2 (0.2)
医療機器関連感染	1 (0.2)	0	1 (0.1)
感染性湿疹	0	1 (0.2)	1 (0.1)
単純ヘルペス	0	1 (0.2)	1 (0.1)
帯状疱疹	1 (0.2)	2 (0.5)	3 (0.3)
皮膚播種性帯状疱疹	1 (0.2)	0	1 (0.1)
播種性帯状疱疹	0	1 (0.2)	1 (0.1)
膿痂疹	1 (0.2)	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD + TCS (N=443) n (%)	UPA 30 mg QD + TCS (N=436) n (%)	Total (N=879) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)			
関節膿瘍	0	1 (0.2)	1 (0.1)
大腸感染	1 (0.2)	0	1 (0.1)
扁桃周囲膿瘍	1 (0.2)	0	1 (0.1)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.2)	0	1 (0.1)
肺炎	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
ライノウイルス感染	0	1 (0.2)	1 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症	4 (0.9)	5 (1.1)	9 (1.0)
足関節部骨折	0	1 (0.2)	1 (0.1)
鎖骨骨折	0	1 (0.2)	1 (0.1)
頭蓋脳損傷	1 (0.2)	0	1 (0.1)
大腿骨骨折	0	1 (0.2)	1 (0.1)
足骨折	1 (0.2)	0	1 (0.1)
靭帯損傷	1 (0.2)	0	1 (0.1)
開放骨折	0	1 (0.2)	1 (0.1)
橈骨骨折	0	1 (0.2)	1 (0.1)
交通事故	0	1 (0.2)	1 (0.1)
脊椎骨折	1 (0.2)	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD + TCS (N=443) n (%)	UPA 30 mg QD + TCS (N=436) n (%)	Total (N=879) n (%)
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)			
胸骨骨折	1 (0.2)	0	1 (0.1)
臨床検査	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
ヘモグロビン減少	0	1 (0.2)	1 (0.1)
体重減少	1 (0.2)	0	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.2)	1 (0.1)
脊柱管狭窄症	0	1 (0.2)	1 (0.1)
脊椎すべり症	0	1 (0.2)	1 (0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
結腸腺癌	0	1 (0.2)	1 (0.1)
口腔内扁平上皮癌	1 (0.2)	0	1 (0.1)
神経系障害	3 (0.7)	2 (0.5)	5 (0.6)
馬尾症候群	0	1 (0.2)	1 (0.1)
脳血管発作	0	1 (0.2)	1 (0.1)
片頭痛	1 (0.2)	0	1 (0.1)
末梢神経不全麻痺	1 (0.2)	0	1 (0.1)
くも膜下出血	1 (0.2)	0	1 (0.1)
足根管症候群	1 (0.2)	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD + TCS (N=443) n (%)	UPA 30 mg QD + TCS (N=436) n (%)	Total (N=879) n (%)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	1 (0.2)	1 (0.1)
自然流産	0	1 (0.2)	1 (0.1)
精神障害	2 (0.5)	0	2 (0.2)
全般性不安障害	1 (0.2)	0	1 (0.1)
自殺企図	1 (0.2)	0	1 (0.1)
腎および尿路障害	2 (0.5)	1 (0.2)	3 (0.3)
尿路結石	1 (0.2)	0	1 (0.1)
水腎症	1 (0.2)	0	1 (0.1)
腎結石症	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (0.7)	3 (0.7)	6 (0.7)
急性呼吸窮迫症候群	0	1 (0.2)	1 (0.1)
喘息	1 (0.2)	0	1 (0.1)
口腔咽頭痛	1 (0.2)	0	1 (0.1)
胸水	1 (0.2)	0	1 (0.1)
胸膜痛	0	1 (0.2)	1 (0.1)
肺腫瘤	0	1 (0.2)	1 (0.1)
喘息発作重積	1 (0.2)	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD + TCS (N=443) n (%)	UPA 30 mg QD + TCS (N=436) n (%)	Total (N=879) n (%)
皮膚および皮下組織障害	4 (0.9)	1 (0.2)	5 (0.6)
アトピー性皮膚炎	2 (0.5)	1 (0.2)	3 (0.3)
湿疹	1 (0.2)	0	1 (0.1)
そう痒症	1 (0.2)	0	1 (0.1)
外科および内科処置	0	1 (0.2)	1 (0.1)
人工流産	0	1 (0.2)	1 (0.1)
血管障害	0	1 (0.2)	1 (0.1)
大動脈解離	0	1 (0.2)	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

相互参照：M16-047 試験 CSR W52 Table 14.3　2.1.1.1

表 2.7.4-142. 投与 52 週時データカットオフまでの青少年被験者集団の重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（ALL UPA_M 集団）：M16-047 試験

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD + TCS (N=58) n (%)	UPA 30 mg QD + TCS (N=54) n (%)	Total (N=112) n (%)
Any adverse event	2 (3.4)	1 (1.9)	3 (2.7)
感染症および寄生虫症	2 (3.4)	1 (1.9)	3 (2.7)
細菌感染	1 (1.7)	0	1 (0.9)
バルトネラ症	1 (1.7)	0	1 (0.9)
感染性湿疹	0	1 (1.9)	1 (0.9)
膿痂疹	1 (1.7)	0	1 (0.9)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.7)	0	1 (0.9)
アトピー性皮膚炎	1 (1.7)	0	1 (0.9)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

相互参照：M16-047 試験 CSR W52 Table 14.3 2.1.1.2

表 2.7.4-143. 投与 52 週時データカットオフまでの成人被験者集団の重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（ALL UPA_M 集団）：M16-047 試験

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD + TCS (N=385) n (%)	UPA 30 mg QD + TCS (N=382) n (%)	Total (N=767) n (%)
Any adverse event	23 (6.0)	26 (6.8)	49 (6.4)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.3)	1 (0.1)
汎血球減少症	0	1 (0.3)	1 (0.1)
心臓障害	0	4 (1.0)	4 (0.5)
急性冠動脈症候群	0	1 (0.3)	1 (0.1)
心房細動	0	1 (0.3)	1 (0.1)
うっ血性心不全	0	1 (0.3)	1 (0.1)
動悸	0	1 (0.3)	1 (0.1)
心室性頻脈	0	1 (0.3)	1 (0.1)
眼障害	2 (0.5)	1 (0.3)	3 (0.4)
網膜剥離	1 (0.3)	0	1 (0.1)
裂孔原性網膜剥離	0	1 (0.3)	1 (0.1)
潰瘍性角膜炎	1 (0.3)	0	1 (0.1)
胃腸障害	1 (0.3)	0	1 (0.1)
出血性十二指腸潰瘍	1 (0.3)	0	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
胸痛	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD + TCS (N=385) n (%)	UPA 30 mg QD + TCS (N=382) n (%)	Total (N=767) n (%)
免疫系障害	0	1 (0.3)	1 (0.1)
アナフィラキシー反応	0	1 (0.3)	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	9 (2.3)	7 (1.8)	16 (2.1)
肛門膿瘍	1 (0.3)	0	1 (0.1)
虫垂炎	1 (0.3)	0	1 (0.1)
気管支炎	0	1 (0.3)	1 (0.1)
感染性滑液包炎	0	1 (0.3)	1 (0.1)
コロナウイルス感染	0	2 (0.5)	2 (0.3)
医療機器関連感染	1 (0.3)	0	1 (0.1)
単純ヘルペス	0	1 (0.3)	1 (0.1)
帯状疱疹	1 (0.3)	2 (0.5)	3 (0.4)
皮膚播種性帯状疱疹	1 (0.3)	0	1 (0.1)
播種性帯状疱疹	0	1 (0.3)	1 (0.1)
関節膿瘍	0	1 (0.3)	1 (0.1)
大腸感染	1 (0.3)	0	1 (0.1)
扁桃周囲膿瘍	1 (0.3)	0	1 (0.1)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.3)	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD + TCS (N=385) n (%)	UPA 30 mg QD + TCS (N=382) n (%)	Total (N=767) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)			
肺炎	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
ライノウイルス感染	0	1 (0.3)	1 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症	4 (1.0)	5 (1.3)	9 (1.2)
足関節部骨折	0	1 (0.3)	1 (0.1)
鎖骨骨折	0	1 (0.3)	1 (0.1)
頭蓋脳損傷	1 (0.3)	0	1 (0.1)
大腿骨骨折	0	1 (0.3)	1 (0.1)
足骨折	1 (0.3)	0	1 (0.1)
靭帯損傷	1 (0.3)	0	1 (0.1)
開放骨折	0	1 (0.3)	1 (0.1)
橈骨骨折	0	1 (0.3)	1 (0.1)
交通事故	0	1 (0.3)	1 (0.1)
脊椎骨折	1 (0.3)	0	1 (0.1)
胸骨骨折	1 (0.3)	0	1 (0.1)
臨床検査	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
ヘモグロビン減少	0	1 (0.3)	1 (0.1)
体重減少	1 (0.3)	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD + TCS (N=385) n (%)	UPA 30 mg QD + TCS (N=382) n (%)	Total (N=767) n (%)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.3)	1 (0.1)
脊柱管狭窄症	0	1 (0.3)	1 (0.1)
脊椎すべり症	0	1 (0.3)	1 (0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
結腸腺癌	0	1 (0.3)	1 (0.1)
口腔内扁平上皮癌	1 (0.3)	0	1 (0.1)
神経系障害	3 (0.8)	2 (0.5)	5 (0.7)
馬尾症候群	0	1 (0.3)	1 (0.1)
脳血管発作	0	1 (0.3)	1 (0.1)
片頭痛	1 (0.3)	0	1 (0.1)
末梢神経不全麻痺	1 (0.3)	0	1 (0.1)
くも膜下出血	1 (0.3)	0	1 (0.1)
足根管症候群	1 (0.3)	0	1 (0.1)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	1 (0.3)	1 (0.1)
自然流産	0	1 (0.3)	1 (0.1)
精神障害	2 (0.5)	0	2 (0.3)
全般性不安障害	1 (0.3)	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD + TCS (N=385) n (%)	UPA 30 mg QD + TCS (N=382) n (%)	Total (N=767) n (%)
精神障害 (Cont.)			
自殺企図	1 (0.3)	0	1 (0.1)
腎および尿路障害	2 (0.5)	1 (0.3)	3 (0.4)
尿路結石	1 (0.3)	0	1 (0.1)
水腎症	1 (0.3)	0	1 (0.1)
腎結石症	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (0.8)	3 (0.8)	6 (0.8)
急性呼吸窮迫症候群	0	1 (0.3)	1 (0.1)
喘息	1 (0.3)	0	1 (0.1)
口腔咽頭痛	1 (0.3)	0	1 (0.1)
胸水	1 (0.3)	0	1 (0.1)
胸膜痛	0	1 (0.3)	1 (0.1)
肺腫瘤	0	1 (0.3)	1 (0.1)
喘息発作重積	1 (0.3)	0	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	3 (0.8)	1 (0.3)	4 (0.5)
アトピー性皮膚炎	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
湿疹	1 (0.3)	0	1 (0.1)
そう痒症	1 (0.3)	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD + TCS (N=385) n (%)	UPA 30 mg QD + TCS (N=382) n (%)	Total (N=767) n (%)
外科および内科処置	0	1 (0.3)	1 (0.1)
人工流産	0	1 (0.3)	1 (0.1)
血管障害	0	1 (0.3)	1 (0.1)
大動脈解離	0	1 (0.3)	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

相互参照：M16-047 試験 CSR W52 Table 14.3　2.1.1.3

全体集団での 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 8.0 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 8.1 件 / 100 人年であった。2 件以上発現した重篤な有害事象は，UPA 15 mg 群での医療機器関連感染及びアトピー性皮膚炎（各 2 件，0.4 件 / 100 人年），UPA 30 mg 群での動悸，裂孔原性網膜剥離，コロナウイルス感染及び帯状疱疹（各 2 件，0.4 件 / 100 人年）であった。

青少年被験者集団での 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 5.7 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 1.4 件 / 100 人年であった。いずれの投与群でも 2 名以上に発現した重篤な有害事象はなかった。

表 2.7.4-144. 投与 52 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（ALL UPA_M 集団）：M16-047 試験

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD + TCS (N=443) (PYS=511.9) Events (E/100PY)	UPA 30 mg QD + TCS (N=436) (PYS=533.1) Events (E/100PY)	Total (N=879) (PYS=1045.0) Events (E/100PY)
Any adverse event	41 (8.0)	43 (8.1)	84 (8.0)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
汎血球減少症	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
心臓障害	0	6 (1.1)	6 (0.6)
急性冠動脈症候群	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
心房細動	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
うっ血性心不全	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
動悸	0	2 (0.4)	2 (0.2)
心室性頻脈	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
眼障害	2 (0.4)	2 (0.4)	4 (0.4)
網膜剥離	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
裂孔原性網膜剥離	0	2 (0.4)	2 (0.2)
潰瘍性角膜炎	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
胃腸障害	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
出血性十二指腸潰瘍	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
胸痛	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD + TCS (N=443) (PYS=511.9) Events (E/100PY)	UPA 30 mg QD + TCS (N=436) (PYS=533.1) Events (E/100PY)	Total (N=879) (PYS=1045.0) Events (E/100PY)
免疫系障害	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
アナフィラキシー反応	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
感染症および寄生虫症	13 (2.5)	12 (2.3)	25 (2.4)
肛門膿瘍	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
虫垂炎	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
細菌感染	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
バルトネラ症	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
気管支炎	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
感染性滑液包炎	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
コロナウイルス感染	0	2 (0.4)	2 (0.2)
医療機器関連感染	2 (0.4)	0	2 (0.2)
感染性湿疹	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
単純ヘルペス	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
帯状疱疹	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.3)
皮膚播種性帯状疱疹	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
播種性帯状疱疹	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
膿痂疹	1 (0.2)	0	1 (<0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD + TCS (N=443) (PYS=511.9) Events (E/100PY)	UPA 30 mg QD + TCS (N=436) (PYS=533.1) Events (E/100PY)	Total (N=879) (PYS=1045.0) Events (E/100PY)
感染症および寄生虫症 (Cont.)			
関節膿瘍	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
大腸感染	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
扁桃周囲膿瘍	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
肺炎	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
ライノウイルス感染	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
傷害、中毒および処置合併症	5 (1.0)	6 (1.1)	11 (1.1)
足関節部骨折	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
鎖骨骨折	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
頭蓋脳損傷	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
大腿骨骨折	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
足骨折	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
靭帯損傷	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
開放骨折	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
橈骨骨折	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
交通事故	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
脊椎骨折	1 (0.2)	0	1 (<0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD + TCS (N=443) (PYS=511.9) Events (E/100PY)	UPA 30 mg QD + TCS (N=436) (PYS=533.1) Events (E/100PY)	Total (N=879) (PYS=1045.0) Events (E/100PY)
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)			
胸骨骨折	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
臨床検査	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
ヘモグロビン減少	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
体重減少	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (0.4)	2 (0.2)
脊柱管狭窄症	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
脊椎すべり症	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
結腸腺癌	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
口腔内扁平上皮癌	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
神経系障害	4 (0.8)	2 (0.4)	6 (0.6)
馬尾症候群	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
脳血管発作	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
片頭痛	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
末梢神経不全麻痺	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
くも膜下出血	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
足根管症候群	1 (0.2)	0	1 (<0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD + TCS (N=443) (PYS=511.9) Events (E/100PY)	UPA 30 mg QD + TCS (N=436) (PYS=533.1) Events (E/100PY)	Total (N=879) (PYS=1045.0) Events (E/100PY)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
自然流産	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
精神障害	2 (0.4)	0	2 (0.2)
全般性不安障害	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
自殺企図	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
腎および尿路障害	3 (0.6)	1 (0.2)	4 (0.4)
尿路結石	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
水腎症	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
腎結石症	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (0.8)	3 (0.6)	7 (0.7)
急性呼吸窮迫症候群	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
喘息	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
口腔咽頭痛	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
胸水	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
胸膜痛	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
肺腫瘤	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
喘息発作重積	1 (0.2)	0	1 (<0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD + TCS (N=443) (PYS=511.9) Events (E/100PY)	UPA 30 mg QD + TCS (N=436) (PYS=533.1) Events (E/100PY)	Total (N=879) (PYS=1045.0) Events (E/100PY)
皮膚および皮下組織障害	4 (0.8)	1 (0.2)	5 (0.5)
アトピー性皮膚炎	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.3)
湿疹	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
そう痒症	1 (0.2)	0	1 (<0.1)
外科および内科処置	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
人工流産	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
血管障害	0	1 (0.2)	1 (<0.1)
大動脈解離	0	1 (0.2)	1 (<0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

相互参照：M16-047 試験 CSR W52 Table 14.3 2.1.2.1

表 2.7.4-145. 投与 52 週時データカットオフまでの青少年被験者集団の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（ALL UPA_M 集団）：M16-047 試験

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD + TCS (N=58) (PYS=70.5) Events (E/100PY)	UPA 30 mg QD + TCS (N=54) (PYS=70.3) Events (E/100PY)	Total (N=112) (PYS=140.8) Events (E/100PY)
Any adverse event	4 (5.7)	1 (1.4)	5 (3.6)
感染症および寄生虫症	3 (4.3)	1 (1.4)	4 (2.8)
細菌感染	1 (1.4)	0	1 (0.7)
バルトネラ症	1 (1.4)	0	1 (0.7)
感染性湿疹	0	1 (1.4)	1 (0.7)
膿痂疹	1 (1.4)	0	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.4)	0	1 (0.7)
アトピー性皮膚炎	1 (1.4)	0	1 (0.7)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

相互参照：M16-047 試験 CSR W52 Table 14.3 2.1.2.2

表 2.7.4-146. 投与 52 週時データカットオフまでの成人被験者集団の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（ALL UPA_M 集団）：M16-047 試験

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD + TCS (N=385) (PYS=441.4) Events (E/100PY)	UPA 30 mg QD + TCS (N=382) (PYS=462.8) Events (E/100PY)	Total (N=767) (PYS=904.2) Events (E/100PY)
Any adverse event	37 (8.4)	42 (9.1)	79 (8.7)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.2)	1 (0.1)
汎血球減少症	0	1 (0.2)	1 (0.1)
心臓障害	0	6 (1.3)	6 (0.7)
急性冠動脈症候群	0	1 (0.2)	1 (0.1)
心房細動	0	1 (0.2)	1 (0.1)
うっ血性心不全	0	1 (0.2)	1 (0.1)
動悸	0	2 (0.4)	2 (0.2)
心室性頻脈	0	1 (0.2)	1 (0.1)
眼障害	2 (0.5)	2 (0.4)	4 (0.4)
網膜剥離	1 (0.2)	0	1 (0.1)
裂孔原性網膜剥離	0	2 (0.4)	2 (0.2)
潰瘍性角膜炎	1 (0.2)	0	1 (0.1)
胃腸障害	1 (0.2)	0	1 (0.1)
出血性十二指腸潰瘍	1 (0.2)	0	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
胸痛	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD + TCS (N=385) (PYS=441.4) Events (E/100PY)	UPA 30 mg QD + TCS (N=382) (PYS=462.8) Events (E/100PY)	Total (N=767) (PYS=904.2) Events (E/100PY)
免疫系障害	0	1 (0.2)	1 (0.1)
アナフィラキシー反応	0	1 (0.2)	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	10 (2.3)	11 (2.4)	21 (2.3)
肛門膿瘍	1 (0.2)	0	1 (0.1)
虫垂炎	1 (0.2)	0	1 (0.1)
気管支炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
感染性滑液包炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
コロナウイルス感染	0	2 (0.4)	2 (0.2)
医療機器関連感染	2 (0.5)	0	2 (0.2)
単純ヘルペス	0	1 (0.2)	1 (0.1)
帯状疱疹	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.3)
皮膚播種性帯状疱疹	1 (0.2)	0	1 (0.1)
播種性帯状疱疹	0	1 (0.2)	1 (0.1)
関節膿瘍	0	1 (0.2)	1 (0.1)
大腸感染	1 (0.2)	0	1 (0.1)
扁桃周囲膿瘍	1 (0.2)	0	1 (0.1)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.2)	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD + TCS (N=385) (PYS=441.4) Events (E/100PY)	UPA 30 mg QD + TCS (N=382) (PYS=462.8) Events (E/100PY)	Total (N=767) (PYS=904.2) Events (E/100PY)
感染症および寄生虫症 (Cont.)			
肺炎	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
ライノウイルス感染	0	1 (0.2)	1 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症	5 (1.1)	6 (1.3)	11 (1.2)
足関節部骨折	0	1 (0.2)	1 (0.1)
鎖骨骨折	0	1 (0.2)	1 (0.1)
頭蓋脳損傷	1 (0.2)	0	1 (0.1)
大腿骨骨折	0	1 (0.2)	1 (0.1)
足骨折	1 (0.2)	0	1 (0.1)
靭帯損傷	1 (0.2)	0	1 (0.1)
開放骨折	0	1 (0.2)	1 (0.1)
橈骨骨折	0	1 (0.2)	1 (0.1)
交通事故	0	1 (0.2)	1 (0.1)
脊椎骨折	1 (0.2)	0	1 (0.1)
胸骨骨折	1 (0.2)	0	1 (0.1)
臨床検査	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
ヘモグロビン減少	0	1 (0.2)	1 (0.1)
体重減少	1 (0.2)	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD + TCS (N=385) (PYS=441.4) Events (E/100PY)	UPA 30 mg QD + TCS (N=382) (PYS=462.8) Events (E/100PY)	Total (N=767) (PYS=904.2) Events (E/100PY)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (0.4)	2 (0.2)
脊柱管狭窄症	0	1 (0.2)	1 (0.1)
脊椎すべり症	0	1 (0.2)	1 (0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
結腸腺癌	0	1 (0.2)	1 (0.1)
口腔内扁平上皮癌	1 (0.2)	0	1 (0.1)
神経系障害	4 (0.9)	2 (0.4)	6 (0.7)
馬尾症候群	0	1 (0.2)	1 (0.1)
脳血管発作	0	1 (0.2)	1 (0.1)
片頭痛	1 (0.2)	0	1 (0.1)
末梢神経不全麻痺	1 (0.2)	0	1 (0.1)
くも膜下出血	1 (0.2)	0	1 (0.1)
足根管症候群	1 (0.2)	0	1 (0.1)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	1 (0.2)	1 (0.1)
自然流産	0	1 (0.2)	1 (0.1)
精神障害	2 (0.5)	0	2 (0.2)
全般性不安障害	1 (0.2)	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD + TCS (N=385) (PYS=441.4) Events (E/100PY)	UPA 30 mg QD + TCS (N=382) (PYS=462.8) Events (E/100PY)	Total (N=767) (PYS=904.2) Events (E/100PY)
精神障害 (Cont.)			
自殺企図	1 (0.2)	0	1 (0.1)
腎および尿路障害	3 (0.7)	1 (0.2)	4 (0.4)
尿路結石	1 (0.2)	0	1 (0.1)
水腎症	1 (0.2)	0	1 (0.1)
腎結石症	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (0.9)	3 (0.6)	7 (0.8)
急性呼吸窮迫症候群	0	1 (0.2)	1 (0.1)
喘息	1 (0.2)	0	1 (0.1)
口腔咽頭痛	1 (0.2)	0	1 (0.1)
胸水	1 (0.2)	0	1 (0.1)
胸膜痛	0	1 (0.2)	1 (0.1)
肺腫瘤	0	1 (0.2)	1 (0.1)
喘息発作重積	1 (0.2)	0	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	3 (0.7)	1 (0.2)	4 (0.4)
アトピー性皮膚炎	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
湿疹	1 (0.2)	0	1 (0.1)
そう痒症	1 (0.2)	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD + TCS (N=385) (PYS=441.4) Events (E/100PY)	UPA 30 mg QD + TCS (N=382) (PYS=462.8) Events (E/100PY)	Total (N=767) (PYS=904.2) Events (E/100PY)
外科および内科処置	0	1 (0.2)	1 (0.1)
人工流産	0	1 (0.2)	1 (0.1)
血管障害	0	1 (0.2)	1 (0.1)
大動脈解離	0	1 (0.2)	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

相互参照：M16-047 試験 CSR W52 Table 14.3　2.1.2.3

2.7.4.2.1.3.4 M17-377 試験

投与 16 週時までの重篤な有害事象の発現割合を表 2.7.4-147（全体集団）及び表 2.7.4-148（成人被験者集団）に，投与 24 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の発現割合を表 2.7.4-149（全体集団）及び表 2.7.4-150（成人被験者集団），100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率（件 / 100 人年）を表 2.7.4-151（全体集団）及び表 2.7.4-152（成人被験者集団）に示し，一覧表を付録 表 2.7.4.7-41 に示した。なお，青少年被験者集団では重篤な有害事象は認められなかった（M17-377 試験総括報告書［24 週時］Table 14.3 2.1.1.2，Table 14.3 2.1.2.2 及び Table 14.3 2.1.3.2 参照）。投与 52 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の発現割合を表 2.7.4-153（全体集団），表 2.7.4-154（青少年被験者集団）及び表 2.7.4-155（成人被験者集団），100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率（件 / 100 人年）を表 2.7.4-156（全体集団），表 2.7.4-157（青少年被験者集団）及び表 2.7.4-158（成人被験者集団）に示し，一覧表を付録 表 2.7.4.7-42 に示した。また，M17-377 試験の重篤な有害事象の詳細は 2.7.6 項及び更新時の 2.7.6 項に示した。

投与 16 週時

全体集団での重篤な有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 1.1%（1 / 91 名），UPA 30 mg 群 1.1%（1 / 91 名）及び PBO 群 1.1%（1 / 90 名）であった。いずれの投与群でも 2 名以上に発現した重篤な有害事象はなかった。

青少年被験者集団では重篤な有害事象はなかった。

表 2.7.4-147. 投与 16 週時までの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（Safety_DB 集団）：M17-377 試験

		----------Active----------		
MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	**Placebo (N=90) n (%)**	**UPA 15 mg QD (N=91) n (%)**	**UPA 30 mg QD (N=91) n (%)**	**UPA Total (N=182) n (%)**
Any adverse event	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
肝胆道系障害	1 (1.1)	0	0	0
胆石症	1 (1.1)	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)
単純ヘルペス	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)
神経系障害	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
小脳出血	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)

325

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=90) n (%)	----------Active---------- UPA 15 mg QD (N=91) n (%)	UPA 30 mg QD (N=91) n (%)	UPA Total (N=182) n (%)

BE = blind extension, DB = double-blind, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, QD = once daily, TEAE = treatment emergent adverse event, UPA = upadacitinib.

Note: For subjects who do not enter BE period, TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug. For subjects who enter BE period, TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug in DB period and before the first dose of study drug in BE period. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

相互参照：M17-377 試験 CSR W24 Table 14.3　2.1.1.1

表 2.7.4-148. 投与 16 週時までの成人被験者集団の重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（Safety_DB 集団）：M17-377 試験

		Active		
MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=81) n (%)	UPA 15 mg QD (N=81) n (%)	UPA 30 mg QD (N=81) n (%)	UPA Total (N=162) n (%)
Any adverse event	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.2)
肝胆道系障害	1 (1.2)	0	0	0
胆石症	1 (1.2)	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)
単純ヘルペス	0	0	1 (1.2)	1 (0.6)
神経系障害	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)
小脳出血	0	1 (1.2)	0	1 (0.6)

BE = blind extension, DB = double-blind, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, QD = once daily, TEAE = treatment emergent adverse event, UPA = upadacitinib.

Note: For subjects who do not enter BE period, TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug. For subjects who enter BE period, TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug in DB period and before the first dose of study drug in BE period. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

相互参照：M17-377 試験 CSR W24 Table 14.3 2.1.1.3

投与 24 週時データカットオフ

全体集団での重篤な有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 3.0%（4 / 133 名）及び UPA 30 mg 群 2.2%（3 / 136 名）であった。2 名以上に発現した重篤な有害事象は，帯状疱疹（UPA 30 mg 群 2 名）のみであった。UPA 15 mg 群では 2 名以上に発現した重篤な有害事象はなかった。

青少年被験者集団では重篤な有害事象はなかった。

327

表 2.7.4-149. 投与 24 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（ALL UPA 集団）：M17-377 試験

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Active UPA 15 mg QD (N=133) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=136) n (%)	Active UPA Total (N=269) n (%)
Any adverse event	4 (3.0)	3 (2.2)	7 (2.6)
感染症および寄生虫症	3 (2.3)	3 (2.2)	6 (2.2)
蜂巣炎	1 (0.8)	0	1 (0.4)
単純ヘルペス	0	1 (0.7)	1 (0.4)
帯状疱疹	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (1.1)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.8)	0	1 (0.4)
神経系障害	1 (0.8)	0	1 (0.4)
小脳出血	1 (0.8)	0	1 (0.4)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, QD = once daily, TEAE = treatment emergent adverse event, UPA = upadacitinib.

Note: TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

相互参照：M17-377 試験 CSR W24 Table 14.3 2.1.2.1

表 2.7.4-150. 投与 24 週時データカットオフまでの成人被験者集団の重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（ALL UPA 集団）：M17-377 試験

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	----------Active---------- UPA 15 mg QD (N=119) n (%)	UPA 30 mg QD (N=122) n (%)	UPA Total (N=241) n (%)
Any adverse event	4 (3.4)	3 (2.5)	7 (2.9)
感染症および寄生虫症	3 (2.5)	3 (2.5)	6 (2.5)
蜂巣炎	1 (0.8)	0	1 (0.4)
単純ヘルペス	0	1 (0.8)	1 (0.4)
帯状疱疹	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.8)	0	1 (0.4)
神経系障害	1 (0.8)	0	1 (0.4)
小脳出血	1 (0.8)	0	1 (0.4)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, QD = once daily, TEAE = treatment emergent adverse event, UPA = upadacitinib.

Note: TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

相互参照：M17-377 試験 CSR W24 Table 14.3　2.1.2.3

全体集団での 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 4.8 件 / 100 人年，UPA 30 mg 群 3.7 件 / 100 人年であった。全 UPA 投与群で 2 件以上発現した重篤な有害事象は，帯状疱疹（UPA 15 mg 群 1.2 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 2.5 件 / 100 人年）のみであった。

青少年被験者集団では重篤な有害事象はなかった。

表 2.7.4-151. 投与 24 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（ALL UPA 集団）：M17-377 試験

	---------- Active ----------		
MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	**UPA 15 mg QD (N=133) (PYS=82.8) Events (E/100PY)**	**UPA 30 mg QD (N=136) (PYS=81.5) Events (E/100PY)**	**UPA Total (N=269) (PYS=164.2) Events (E/100PY)**
Any adverse event	4 (4.8)	3 (3.7)	7 (4.3)
感染症および寄生虫症	3 (3.6)	3 (3.7)	6 (3.7)
蜂巣炎	1 (1.2)	0	1 (0.6)
単純ヘルペス	0	1 (1.2)	1 (0.6)
帯状疱疹	1 (1.2)	2 (2.5)	3 (1.8)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (1.2)	0	1 (0.6)
神経系障害	1 (1.2)	0	1 (0.6)
小脳出血	1 (1.2)	0	1 (0.6)

E/100PY = events per 100 patient-years, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PY = patient-years, QD = once daily, TEAE = treatment emergent adverse event, UPA = upadacitinib.

Note: TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.

相互参照：M17-377 試験 CSR W24 Table 14.3　2.1.3.1

表 2.7.4-152. 投与 24 週時データカットオフまでの成人被験者集団の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（ALL UPA 集団）：M17-377 試験

	Active		
MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	**UPA 15 mg QD (N=119) (PYS=72.8) Events (E/100PY)**	**UPA 30 mg QD (N=122) (PYS=72.8) Events (E/100PY)**	**UPA Total (N=241) (PYS=145.6) Events (E/100PY)**
Any adverse event	4 (5.5)	3 (4.1)	7 (4.8)
感染症および寄生虫症	3 (4.1)	3 (4.1)	6 (4.1)
蜂巣炎	1 (1.4)	0	1 (0.7)
単純ヘルペス	0	1 (1.4)	1 (0.7)
帯状疱疹	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (2.1)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (1.4)	0	1 (0.7)
神経系障害	1 (1.4)	0	1 (0.7)
小脳出血	1 (1.4)	0	1 (0.7)

E/100PY = events per 100 patient-years, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PYs = patient-years, QD = once daily, TEAE = treatment emergent adverse event, UPA = upadacitinib.

Note: TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.

相互参照：M17-377 試験 CSR W24 Table 14.3　2.1.3.3

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

全体集団での重篤な有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 4.5%（6 / 133 名）及び UPA 30 mg 群 2.9%（4 / 136 名）であった。2 名以上に発現した重篤な有害事象は，UPA 30 mg 群での帯状疱疹（2 名）のみであった。UPA 15 mg 群では 2 名以上に発現した重篤な有害事象はなかった。

青少年被験者集団での重篤な有害事象は，UPA 15 mg 群での虫垂炎（1 名）のみであった。

331

表 2.7.4-153. 投与 52 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（ALL UPA 集団）：M17-377 試験

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	----------Active---------- UPA 15 mg QD (N=133) n (%)	UPA 30 mg QD (N=136) n (%)	UPA Total (N=269) n (%)
Any adverse event	6 (4.5)	4 (2.9)	10 (3.7)
眼障害	1 (0.8)	0	1 (0.4)
糖尿病性白内障	1 (0.8)	0	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	4 (3.0)	4 (2.9)	8 (3.0)
虫垂炎	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (0.7)
蜂巣炎	1 (0.8)	0	1 (0.4)
単純ヘルペス	0	1 (0.7)	1 (0.4)
帯状疱疹	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (1.1)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.8)	0	1 (0.4)
神経系障害	1 (0.8)	0	1 (0.4)
小脳出血	1 (0.8)	0	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (0.7)	1 (0.4)
気胸	0	1 (0.7)	1 (0.4)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, QD = once daily, TEAE = treatment emergent adverse event, UPA = upadacitinib.

Note: TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

相互参照：M17-377 試験 CSR W52 Table 14.3 2.1.2.1

332

表 2.7.4-154. 投与 52 週時データカットオフまでの青少年被験者集団の重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（ALL UPA 集団）：M17-377 試験

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	----------Active---------- UPA 15 mg QD (N=14) n (%)	UPA 30 mg QD (N=14) n (%)	UPA Total (N=28) n (%)
Any adverse event	1 (7.1)	0	1 (3.6)
感染症および寄生虫症	1 (7.1)	0	1 (3.6)
虫垂炎	1 (7.1)	0	1 (3.6)

Note: TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days
after the last dose of upadacitinib in the study.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

相互参照：M17-377 試験 CSR W52 Table 14.3 2.1.2.2

333

表 2.7.4-155. 投与 52 週時データカットオフまでの成人被験者集団の重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（ALL UPA 集団）：M17-377 試験

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	----------Active---------- UPA 15 mg QD (N=119) n (%)	UPA 30 mg QD (N=122) n (%)	UPA Total (N=241) n (%)
Any adverse event	5 (4.2)	4 (3.3)	9 (3.7)
眼障害	1 (0.8)	0	1 (0.4)
糖尿病性白内障	1 (0.8)	0	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	3 (2.5)	4 (3.3)	7 (2.9)
虫垂炎	0	1 (0.8)	1 (0.4)
蜂巣炎	1 (0.8)	0	1 (0.4)
単純ヘルペス	0	1 (0.8)	1 (0.4)
帯状疱疹	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.8)	0	1 (0.4)
神経系障害	1 (0.8)	0	1 (0.4)
小脳出血	1 (0.8)	0	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (0.8)	1 (0.4)
気胸	0	1 (0.8)	1 (0.4)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, QD = once daily, TEAE = treatment emergent adverse event, UPA = upadacitinib.

Note: TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

相互参照：M17-377 試験 CSR W52 Table 14.3　2.1.2.3

全体集団での 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 4.0 件 / 100 人年，UPA 30 mg 群 3.3 件 / 100 人年であった。全 UPA 投与群で 2 件以上発現した重篤な有害事象は，帯状疱疹（UPA 15 mg 群 0.7 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 1.3 件 / 100 人年）及び虫垂炎（UPA 15 mg 群 0.7 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 0.7 件 / 100 人年）であった。

青少年被験者集団での重篤な有害事象は，虫垂炎（UPA 15 mg 群 1 件）のみであった。

表 2.7.4-156. 投与 52 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（ALL UPA 集団）：M17-377 試験

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Active UPA 15 mg QD (N=133) (PYS=151.2) Events (E/100PY)	Active UPA 30 mg QD (N=136) (PYS=149.7) Events (E/100PY)	Active UPA Total (N=269) (PYS=300.9) Events (E/100PY)
Any adverse event	6 (4.0)	5 (3.3)	11 (3.7)
眼障害	1 (0.7)	0	1 (0.3)
糖尿病性白内障	1 (0.7)	0	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	4 (2.6)	4 (2.7)	8 (2.7)
虫垂炎	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
蜂巣炎	1 (0.7)	0	1 (0.3)
単純ヘルペス	0	1 (0.7)	1 (0.3)
帯状疱疹	1 (0.7)	2 (1.3)	3 (1.0)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.7)	0	1 (0.3)
神経系障害	1 (0.7)	0	1 (0.3)
小脳出血	1 (0.7)	0	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (0.7)	1 (0.3)
気胸	0	1 (0.7)	1 (0.3)

E/100PY = events per 100 patient-years, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PY = patient-years, QD = once daily, TEAE = treatment emergent adverse event, UPA = upadacitinib.

Note: TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.

相互参照：M17-377 試験 CSR W52 Table 14.3　2.1.3.1

表 2.7.4-157. 投与 52 週時データカットオフまでの青少年被験者集団の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（ALL UPA 集団）：M17-377 試験

	Active		
MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD (N=14) (PYS=17.0) Events (E/100PY)	UPA 30 mg QD (N=14) (PYS=14.6) Events (E/100PY)	UPA Total (N=28) (PYS=31.6) Events (E/100PY)
Any adverse event	1 (5.9)	0	1 (3.2)
感染症および寄生虫症	1 (5.9)	0	1 (3.2)
虫垂炎	1 (5.9)	0	1 (3.2)

Note: TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

相互参照：M17-377 試験 CSR W52 Table 14.3　2.1.3.2

表 2.7.4-158. 投与 52 週時データカットオフまでの成人被験者集団の 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（ALL UPA 集団）：M17-377 試験

	Active		
MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	**UPA 15 mg QD (N=119) (PYS=134.2) Events (E/100PY)**	**UPA 30 mg QD (N=122) (PYS=135.1) Events (E/100PY)**	**UPA Total (N=241) (PYS=269.3) Events (E/100PY)**
Any adverse event	5 (3.7)	5 (3.7)	10 (3.7)
眼障害	1 (0.7)	0	1 (0.4)
糖尿病性白内障	1 (0.7)	0	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	3 (2.2)	4 (3.0)	7 (2.6)
虫垂炎	0	1 (0.7)	1 (0.4)
蜂巣炎	1 (0.7)	0	1 (0.4)
単純ヘルペス	0	1 (0.7)	1 (0.4)
帯状疱疹	1 (0.7)	2 (1.5)	3 (1.1)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.7)	0	1 (0.4)
神経系障害	1 (0.7)	0	1 (0.4)
小脳出血	1 (0.7)	0	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (0.7)	1 (0.4)
気胸	0	1 (0.7)	1 (0.4)

E/100PY = events per 100 patient-years, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PYs = patient-years, QD = once daily, TEAE = treatment emergent adverse event, UPA = upadacitinib.

Note: TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.

相互参照：M17-377 試験 CSR W52 Table 14.3　2.1.3.3

2.7.4.2.1.3.5 M16-048 試験

第 1 ピリオド（投与 16 週時まで）の重篤な有害事象の発現割合を表 2.7.4-159 に，全期間（投与 88 週［最終評価］時まで）の重篤な有害事象の発現割合及び 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率（件 / 100 人年）を表 2.7.4-160 及び表 2.7.4-161 に示し，一覧表を付録 表 2.7.4.7-43 に示した。また，M16-048 試験の重篤な有害事象の詳細は 2.7.6 項に示した。

第 1 ピリオド（投与 16 週時まで）

重篤な有害事象の発現割合は，UPA 7.5 mg 群 4.8%（2 / 42 名），UPA 15 mg 群 2.4%（1 / 42 名）及び PBO 群 2.5%（1 / 40 名）であり，UPA 30 mg 群では報告されなかった。いずれの投与群でも 2 名以上に発現した重篤な有害事象はなかった。

表 2.7.4-159. 第 1 ピリオド（投与 16 週時まで）の重篤な有害事象の基本語別の集計結果（Safety 1 集団）：M16-048 試験

			----------UPA----------							
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.1 PREFERRED TERM	PLACEBO (N=40) n	(%)	7.5 MG QD (N=42) n	(%)	15 MG QD (N=42) n	(%)	30 MG QD (N=42) n	(%)	TOTAL (N=126) n	(%)
ANY ADVERSE EVENT	1	(2.5)	2	(4.8)	1	(2.4)	0		3	(2.4)
心臓障害										
心房細動	1	(2.5)	0		0		0		0	
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1	(2.5)	0		0		0		0	
感染症および寄生虫症										
虫垂炎	0		0		1	(2.4)	0		1	(0.8)
歯冠周囲炎	0		1	(2.4)	0		0		1	(0.8)
皮膚感染	0		1	(2.4)	0		0		1	(0.8)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		2	(4.8)	1	(2.4)	0		3	(2.4)
皮膚および皮下組織障害										
アトピー性皮膚炎	0		1	(2.4)	0		0		1	(0.8)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0		1	(2.4)	0		0		1	(0.8)

AE = adverse event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term, QD = once daily, SOC = system organ class, TEAE = treatment-emergent adverse event, UPA = upadacitinib.

Note: The sum of the total number of subjects reporting each of the PTs should be greater than or equal to the SOC total. A subject with 2 or more different PTs in the same SOC was counted only once in the SOC total. A TEAE was defined as any AE with an onset date on or after the first dose of study drug in Period 1 and prior to the first dose of study drug in Period 2 or up to 30 days after the last dose of study drug if subject discontinued study drug prematurely from Period 1 of the study.

相互参照：M16-048 試験 CSR Table 14.3 2.1.1

338

全期間（投与 88 週［最終評価］時まで）

重篤な有害事象の発現割合は，UPA 7.5 mg 群 4.8%（2 / 42 名），UPA 15 mg 群 2.4%（1 / 42 名）及び UPA 30 mg 群 6.1%（7 / 114 名）であった。いずれの投与群でも 2 名以上に発現した重篤な有害事象はなかった。

表 2.7.4-160. 全期間（投与 88 週［最終評価］時まで）の重篤な有害事象の基本語別の集計結果（Safety 1 集団及び Safety 2 集団）：M16-048 試験

	UPA		
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.1 PREFERRED TERM	**7.5 MG QD (N=42) n (%)**	**15 MG QD (N=42) n (%)**	**30 MG QD (N=114) n (%)**
ANY ADVERSE EVENT	2 (4.8)	1 (2.4)	7 (6.1)
心臓障害			
心肺停止	0	0	1 (0.9)
心膜炎	0	0	1 (0.9)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	0	2 (1.8)
胃腸障害			
食道瘻	0	0	1 (0.9)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	0	1 (0.9)
感染症および寄生虫症			
虫垂炎	0	1 (2.4)	0
歯冠周囲炎	1 (2.4)	0	0
敗血症	0	0	1 (0.9)
皮膚感染	1 (2.4)	0	0
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	2 (4.8)	1 (2.4)	1 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害			
変形性関節症	0	0	1 (0.9)
肩回旋筋腱板症候群	0	0	1 (0.9)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	0	2 (1.8)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.1 PREFERRED TERM	UPA 7.5 MG QD (N=42) n (%)	UPA 15 MG QD (N=42) n (%)	UPA 30 MG QD (N=114) n (%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			
皮膚有棘細胞癌	0	0	1 (0.9)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	0	1 (0.9)
腎および尿路障害			
尿管結石症	0	0	1 (0.9)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	0	1 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
肺塞栓症	0	0	1 (0.9)
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	0	0	1 (0.9)
皮膚および皮下組織障害			
アトピー性皮膚炎	1 (2.4)	0	0
SUBJECTS WITH ONE OR MORE EVENTS	1 (2.4)	0	0

AE = adverse event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, QD = once daily, TEAE = treatment-emergent adverse event, UPA = upadacitinib.

Note: The sum of the total number of subjects reporting each of the PTs should be greater than or equal to the SOC total. A subject with 2 or more different PTs in the same SOC was counted only once in the SOC total. TEAE was defined as any AE with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and up to 30 days after the last dose of upadacitinib. Any AE with an onset date on or after the first dose of upadacitinib 30 mg rescue therapy will be counted into upadacitinib 30 mg group. A patient receiving rescue therapy after upadacitinib 7.5 mg/15 mg treatment will be counted in the denominators of both 7.5 mg/15 mg and 30 mg dose groups.

相互参照：M16-048 試験 CSR Table 14.3 2.1.2

100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率は，UPA 7.5 mg 群 19.7 件 / 100 人年，UPA 15 mg 群 4.8 件 / 100 人年，及び UPA 30 mg 群 6.9 件 / 100 人年であった。全 UPA 投与群で 2 件以上発現した重篤な有害事象はなかった。

表 2.7.4-161. 全期間（投与 88 週［最終評価］時まで）の 100 人年あたりの重篤な有害事象の基本語別の集計結果（Safety 1 集団及び Safety 2 集団）：M16-048 試験

	UPA					
SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.1 PREFERRED TERM	7.5 MG QD (N=42) (PYS=15.2) EVENTS	(E/100PY)	15 MG QD (N=42) (PYS=20.7) EVENTS	(E/100PY)	30 MG QD (N=114) (PYS=130.5) EVENTS	(E/100PY)
ANY ADVERSE EVENT	3	(19.7)	1	(4.8)	9	(6.9)
心臓障害						
心肺停止	0		0		1	(0.8)
心膜炎	0		0		1	(0.8)
TOTAL EVENTS	0		0		2	(1.5)
胃腸障害						
食道癆	0		0		1	(0.8)
TOTAL EVENTS	0		0		1	(0.8)
感染症および寄生虫症						
虫垂炎	0		1	(4.8)	0	
歯冠周囲炎	1	(6.6)	0		0	
敗血症	0		0		1	(0.8)
皮膚感染	1	(6.6)	0		0	
TOTAL EVENTS	2	(13.2)	1	(4.8)	1	(0.8)
筋骨格系および結合組織障害						
変形性関節症	0		0		1	(0.8)
肩回旋筋腱板症候群	0		0		1	(0.8)
TOTAL EVENTS	0		0		2	(1.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
皮膚有棘細胞癌	0		0		1	(0.8)
TOTAL EVENTS	0		0		1	(0.8)
腎および尿路障害						
尿管結石症	0		0		1	(0.8)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 21.1 PREFERRED TERM	UPA 7.5 MG QD (N=42) (PYS=15.2) EVENTS (E/100PY)	UPA 15 MG QD (N=42) (PYS=20.7) EVENTS (E/100PY)	UPA 30 MG QD (N=114) (PYS=130.5) EVENTS (E/100PY)
TOTAL EVENTS	0	0	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
肺塞栓症	0	0	1 (0.8)
TOTAL EVENTS	0	0	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害			
アトピー性皮膚炎	1 (6.6)	0	0
TOTAL EVENTS	1 (6.6)	0	0

AE = adverse event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, QD = once daily, TEAE = treatment-emergent adverse event, UPA = upadacitinib.

Note: TEAE was defined as any AE with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and up to 30 days after the last dose of upadacitinib. Any AE with an onset date on or after the first dose of upadacitinib 30 mg rescue therapy will be counted into upadacitinib 30 mg group. A patient receiving rescue therapy after upadacitinib 7.5 mg/15 mg treatment will be counted in the denominators of both 7.5 mg/15 mg and 30 mg dose groups. E/100PY = events per 100 patient-years.

相互参照：M16-048 試験 CSR Table 14.3 2.1.3

2.7.4.2.1.3.6 M20-017 試験

1 名が Grade 4（重度 / 生命を脅かす）の重篤な有害事象（胆石症）により，試験を中止した。治験責任（担当）医師は，本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。重篤な有害事象の一覧表を付録 表 2.7.4.7-44 に示した。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

本項には，治験薬投与中止に至った有害事象及び追加の重要な有害事象（自殺念慮及び自殺行為，汎血球減少症，並びに網膜剥離）の結果を示す。

2.7.4.2.1.4.1 安全性併合解析

2.7.4.2.1.4.1.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

プラセボ対照併合解析集団

全体集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合を付録 表 2.7.4.7-45（全体集団及び日本人集団）に示した。

全体集団の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 2.3%（23 / 990 名），UPA 30 mg 併合群 2.7%（27 / 997 名）及び PBO 併合群 3.5%（35 / 992 名）であり，PBO 併合群で高かった。2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，UPA 15 mg 併合群ではアトピー性皮膚炎（7 名），UPA 30 mg 併合群ではアトピー性皮膚炎（3 名），並びに好中球減少症及び顔面浮腫（各 2 名），PBO 併合群ではアトピー性皮膚炎（16 名），薬物過敏症，全身性剥脱性皮膚炎及び湿疹（各 2 名）であった。アトピー性皮膚炎による治験薬の投与中止は，PBO 併合群で高かった。

日本人部分集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の日本人部分集団の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合を付録 表 2.7.4.7-45（全体集団及び日本人集団）に示した。

日本人部分集団の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 1.6%（2 / 125 名），UPA 30 mg 併合群 1.6%（2 / 127 名）及び PBO 併合群 4.8%（6 / 124 名）であり，PBO 併合群で高かった。2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，PBO 併合群でのアトピー性皮膚炎（4 名）のみであった。

青少年被験者の全体集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の青少年被験者の全体集団の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合を付録 表 2.7.4.7-46（全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の全体集団の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群 2.4%（3 / 124 名）及び PBO 併合群 2.4%（3 / 124 名）であり，UPA 30 mg 併合群では認められなかった。2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，PBO 併合群でのアトピー性皮膚炎（2 名）のみであった。

青少年被験者の日本人部分集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の青少年被験者の日本人部分集団の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合を付録 表 2.7.4.7-46（全体集団及び日本人集団）に示した。

いずれの併合群でも，治験薬の投与中止に至った有害事象が報告された被験者はいなかった。

全体集団及び日本人部分集団では，PBO 併合群でアトピー性皮膚炎に伴う治験薬の投与中止が多かったものの，治験薬の投与中止に至った有害事象の種類に意味のある差は認められなかった。全体集団及び青少年被験者集団間での有害事象の発現プロファイルは一貫していた。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

全体集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-47（全体集団及び日本人集団）に示した。

全体集団の 100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群で 5.3 件 / 100 人年，UPA 30 mg 併合群で 6.5 件 / 100 人年であった。いずれかの併合群で 0.5 件 / 100 人年以上の治験薬の投与中止に至った有害事象は，アトピー性皮膚炎（UPA 15 mg 併合群：1.5 件 / 100 人年［14 件］，UPA 30 mg 併合群：0.4 件 / 100 人年［4 件］）のみであった。

日本人部分集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の日本人部分集団の 100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-47（全体集団及び日本人集団）に示した。

日本人部分集団の 100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群で 5.2 件 / 100 人年，UPA 30 mg 併合群で 2.9 件 / 100 人年であった。いずれかの併合群で 2 件以上の治験薬の投与中止に至った有害事象は，アトピー性皮膚炎（UPA 15 mg 併合群：1.5 件 / 100 人年［2 件］，UPA 30 mg 併合群：0.7 件 / 100 人年［1 件］）のみであった。

青少年被験者の全体集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の全体集団の 100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-48（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の全体集団の 100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群で 6.0 件 / 100 人年，UPA 30 mg 併合群で 6.7 件 / 100 人年であった。

青少年被験者の日本人部分集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の日本人部分集団の 100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-48（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の日本人部分集団の 100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群で 8.6 件 / 100 人年であった。UPA 30 mg 併合群では治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

全体集団，日本人部分集団，青少年被験者の全体集団及び日本人部分集団のいずれでも，UPA 15 mg 併合群又は UPA 30 mg 併合群と PBO 併合群間で，治験薬の投与中止に至った有害事象の種類に意味のある差は認められなかった。全体集団及び青少年被験者集団間での有害事象の発現プロファイルは一貫していた。

治験薬の投与中止に至った有害事象の種類はプラセボ対照併合解析集団の結果と同様であった。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

全体集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-49（全体集団及び日本人集団）に示した。

全体集団の 100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群で 4.6 件 / 100 人年，UPA 30 mg 併合群で 5.5 件 / 100 人年であった。いずれかの併合群で 0.5 件 / 100 人年以上の治験薬の投与中止に至った有害事象は，アトピー性皮膚炎（UPA 15 mg 併合群：1.1 件 / 100 人年［16 件］，UPA 30 mg 併合群：0.3 件 / 100 人年［5 件］）のみであった。

日本人部分集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の日本人部分集団の 100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-49（全体集団及び日本人集団）に示した。

日本人部分集団の 100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群で 3.5 件 / 100 人年，UPA 30 mg 併合群で 3.1 件 / 100 人年であった。いずれかの併合群で 2 件以上の治験薬の投与中止に至った有害事象は，アトピー性皮膚炎（UPA 15 mg 併合群：0.9 件 / 100 人年［2 件］，UPA 30 mg 併合群：0.4 件 / 100 人年［1 件］）のみであった。

青少年被験者の全体集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の全体集団の 100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-50（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の全体集団の 100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群で 5.1 件 / 100 人年，UPA 30 mg 併合群で 4.6 件 / 100 人年であった。

青少年被験者の日本人部分集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の日本人部分集団の 100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-50（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の日本人部分集団の 100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，UPA 15 mg 併合群で 5.0 件 / 100 人年，UPA 30 mg 併合群で 5.5 件 / 100 人年であった。

全体集団，日本人部分集団，青少年被験者の全体集団及び日本人部分集団のいずれでも，UPA 15 mg 併合群と UPA 30 mg 併合群で，治験薬の投与中止に至った有害事象の種類は同様であった。全体集団及び青少年被験者集団間での有害事象の発現プロファイルは一貫していた。

治験薬の投与中止に至った有害事象の種類はプラセボ対照併合解析集団及び申請時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の結果と同様であった。

2.7.4.2.1.4.1.2 追加の重要な有害事象

安全性データの評価に基づき，自殺念慮及び自殺行為，汎血球減少症，網膜剥離を含む追加の重要な有害事象について事後解析を実施した。本項では，国際共同治験（M16-045 試験，M16-047 試験，M18-891 試験及び M16-048 試験）の併合解析の安全性レビューに基づいた事後解析に加えて，M17-377 試験の安全性レビュー結果も示した。

2.7.4.2.1.4.1.2.1 自殺念慮及び自殺行為

アトピー性皮膚炎を対象とした国際共同治験では，精神障害，自殺念慮又は自殺行為の病歴に関連する特定の除外基準を設定しなかった。プラセボ対照期間ではベースライン時に，うつ病，不安障害，不眠症などを含む精神障害の病歴が報告された被験者の割合は，UPA 30 mg 併合群 20.9%，UPA 15 mg 併合群 19.7%及び PBO 併合群 18.3%であった。ベースライン時に，自殺企図が UPA 15 mg 併合群 1 名及び UPA 30 mg 併合群 1 名で，自殺念慮が UPA 30 mg 併合群 1 名で，それぞれ報告された。

自殺念慮及び自殺行為の事象（企図的過量投与，故意の自傷行為，自殺念慮，自殺行為，希死念慮を有するうつ病，自殺企図及び自殺既遂の基本語を含む）を特定するため，アトピー性皮膚炎を対象とした国際共同治験の併合解析の安全性データの医学的評価を実施した。

留意事項として，UPA 15 mg 併合群の大うつ病 1 件は，データベースロック後に治験責任（担当）医師により自殺企図に変更された。さらに，安全性データ評価により，被験者 1 名が意図的に複数薬剤を過量投与した事象が過量投与（基本語，SOC「傷害，中毒および処置合併

症」）にコーディングされていたことが判明した。アッヴィ社は本事象を企図的過量投与と判断した。これらの 2 件の事象は自殺念慮及び自殺行為の事象に含まれた。

プラセボ対照期間からデータカットオフまでの自殺念慮及び自殺行為と判定された事象を表 2.7.4-162 に示す。10 名に合計 11 件の事象が報告された。UPA 15 mg 併合群の 1 名で，プラセボ対照期間中に故意の自傷行為 1 件，16 週間のプラセボ対照期間終了後に自殺念慮 1 件の計 2 件が認められた。男性 4 名及び女性 6 名で自殺念慮及び自殺行為の事象が認められ，重篤な事象が認められた被験者の年齢範囲は 15～29 歳であった。

プラセボ対照期間で，自殺念慮及び自殺行為の事象は PBO 併合群 2 件，UPA 15 mg 併合群 5 件及び UPA 30 mg 併合群 2 件報告された（表 2.7.4-162）。表 2.7.4-162 に示す通り，プラセボ対照期間に報告された自殺念慮及び自殺行為の事象には以下の事象を含めた。

- 自殺企図：重篤な事象 3 件（PBO 併合群 1 件，UPA 15 mg 併合群 1 件，UPA 30 mg 併合群 1 件）
- 故意の自傷行為：非重篤な事象 4 件（PBO 併合群 1 件，UPA 15 mg 併合群 2 件，UPA 30 mg 併合群 1 件）
- 過量投与（企図的過量投与と判断）：重篤な事象 1 件（UPA 15 mg 併合群）
- 大うつ病（自殺企図と判断）：重篤な事象 1 件（UPA 15 mg 併合群）

治験責任（担当）医師により治験薬との因果関係を「関連あり」と判断された事象は，UPA 30 mg 併合群 1 件（自殺企図）及び UPA 15 mg 併合群 2 件（故意の自傷行為 1 件，過量投与 1 件）であった。また，UPA 30 mg 併合群の 1 件（自殺企図）は治験薬の投与中止に至った。

長期投与時では，これらに加えて 2 件（UPA 15 mg 併合群 1 件，UPA 30 mg 併合群 1 件，いずれも自殺念慮）報告された。UPA 15 mg 併合群 1 件は重篤，UPA 30 mg 併合群 1 件は非重篤であり，重篤な UPA 15 mg 併合群 1 件は，治験責任（担当）医師により治験薬との因果関係を「関連あり」と判断された。

表 2.7.4-162.　国際共同治験で報告された自殺念慮及び自殺行動

SIB Events	Placebo-Controlled Period			Long-term Upadacitinib Phase 3 AD Analysis Set		Total Events[c]
	Placebo N=902 n (%)	UPA 15 mg N=899 n (%)	UPA 30 mg N=906 n (%)	UPA 15 mg N=1238 PY=872.2 E (E/100 PY)	UPA 30 mg N=1242 PY=892.7 E (E/100 PY)	
自殺企図	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	2
自殺念慮	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2
故意の自傷行為	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)	3

347

過量投与 [a]	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	1
大うつ病 [b]	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	1

PBO = placebo; PY = patient-years; SIB = suicidal ideation behavior; UPA = upadacitinib
E/100PY = Events per 100 patient-years
a. "Overdose" was coded for a subject taking overdose of multiple drugs; upon medical review by AbbVie, it was assessed to be an intentional overdose.
b. One event of major depression reported in a subject on upadacitinib 15 mg was revised by the investigator to be an event of suicide attempt after database lock.
c. The total number of events observed in the atopic dermatitis program while on upadacitinib treatment.

表 2.7.4-162 に示した自殺念慮及び自殺行為の事象は，いずれも国際共同第 III 相試験（M16-045 試験，M16-047 試験又は M18-891 試験）で報告され，第 IIb 相試験（M16-048 試験）又は国内第 III 相試験（M17-377 試験）で報告された事象はなかった。

アトピー性皮膚炎を対象とした国際共同治験で，自殺既遂は報告されなかった。

自殺念慮及び自殺行為の事象が認められた全被験者に，うつ病，自殺企図，双極性障害，パーソナリティ障害又は社会的ストレス要因を含む精神障害の病歴があった。

プラセボ対照期間に報告された重篤な事象 5 件を以下に示す。

- 被験者番号 [redacted]，M18-891 試験（PBO 併合群，基本語：自殺企図）
  本被験者は 2[redacted] 歳白人女性で，境界性パーソナリティ障害の病歴があった。治験の投与 93 日目に metamizole，メトカルバモール及びアルコール摂取による自殺企図を発現した。きっかけは「いくつかの個人的問題」であった。被験者は経過観察のために入院し，精神医学的評価及びカウンセリングを受けて，翌日安定した状態で退院した。治験薬の投与は 1 日中断された。以前からの精神衛生上の問題が本事象のリスク因子であった。治験責任（担当）医師により，本事象は治験薬との因果関係を「関連なし」と判断された。

- 被験者番号 [redacted]，M18-891 試験（UPA 15 mg 併合群，基本語：自殺企図）
  本被験者は 1[redacted] 歳の女性で，うつ病の病歴があった。被験者は，プラセボからウパダシチニブに切り替えて 26 日後，母親との口論後に Benadryl の企図的過量投与を発現した（自殺企図と報告された）。本被験者は大うつ病性障害増悪（基本語：大うつ病）と診断された。治験薬の投与は中断された。治験責任（担当）医師により，本事象は治験薬との因果関係を「関連なし」と判断された。本事象の基本語はデータベースロック後に治験責任（担当）医師により自殺企図に変更された。

- 被験者番号 [redacted]，M18-891 試験（UPA 15 mg 併合群，基本語：自殺企図）
  本被験者は 1[redacted] 歳白人女性であり，投与 51 日目に腕の自傷による自殺企図を発現した。被験者は学校での嫌がらせを報告し，低自尊心を訴えていた。腕に過去の複数回の自傷

行為を示唆する傷跡があった。治験薬の投与中断はなかった。治験責任（担当）医師により，本事象は治験薬との因果関係を「関連なし」と判断された。

- 被験者番号 [redacted]，M18-891 試験（UPA 30 mg 併合群，基本語：自殺企図）
  本被験者は 2[redacted] 歳白人女性で双極性障害の病歴があり，飲酒者（2 杯／日未満）であった。投与 38 日目に双極性障害増悪，投与 71 日目に自殺企図を発現した。被験者は双極性障害の治療薬（クロナゼパム，バルプロ酸，リチウム）を過量投与し，その後眠気を感じた。被験者は入院し，胃洗浄及び活性炭による処置を受け，翌日退院した。治験薬の投与は中止された。双極性障害増悪は継続中であった。治験責任（担当）医師により，これらの事象（双極性障害増悪及び自殺企図）はいずれも治験薬との因果関係を「関連あり」と判断された。

- 被験者番号 [redacted]，M16-047 試験（UPA 15 mg 併合群，基本語：過量投与）
  M16-047 試験の 2.7.6 項に叙述を示した。

プラセボ対照期間終了後に報告された重篤な事象 1 件を以下に示す。

- 被験者番号 [redacted]，M16-045 試験（UPA 15 mg 併合群，基本語：自殺念慮）
  本被験者は 1[redacted] 歳男性でうつ病症候群の病歴があった。投与 187 日目にうつ病症候群増悪及び自殺念慮を発現して入院した。治験薬の投与は中断されることなく，自殺念慮は投与 218 日目に消失した。被験者は非重篤なうつ病増悪を併発していた。本事象により投与 229 日目に治験薬の投与は中止された。治験責任（担当）医師により，これらの事象（自殺念慮及びうつ病増悪）はいずれも治験薬との因果関係を「関連あり」と判断された。なお，本被験者は投与 84 日目にも非重篤の故意の自傷行為があった（表 2.7.4-163）。

報告された非重篤な事象 5 件（プラセボ対照期間中 4 件，プラセボ対照期間終了後 1 件）の詳細を以下の表 2.7.4-163 に示す。

表 2.7.4-163. 国際共同治験で報告された非重篤な自殺念慮及び自殺行為の事象一覧

Study Number Subject Number Age/Sex/Race	Treatment at Event Occurrence	Onset Day*/ Days Since Last Dose of Study Drug	Treatment Sequence	Days Since First Dose on Study Drug	Preferred Term	Comment
Study M16-045/ Subject [redacted] 1[redacted]/M/White	UPA 15 mg	84	UPA 15 mg QD	84	故意の自傷行為	Patient with a history of depression who inflicted a minor excoriation to the skin on Study Day 84. The event was considered nonserious and did not lead to discontinuation of study drug. The investigator assessed the event as not related to study treatment. Of note, this subject also experienced suicidal ideation (see above serious case).
Study M16-047/ Subject [redacted] 2[redacted]/F/White	PBO	14, 76, and 93	PBO/UPA 15 mg QD	14, 76, and 93	故意の自傷行為	Patient with a history of borderline personality disorder who inflicted auto-mutilation by cutting skin of legs on Study Days 14, 76 and 93. The event was considered nonserious and did not lead to discontinuation of study drug. The investigator assessed the event as not related to study treatment.
Study M16-047/ Subject [redacted] 5[redacted]/M/White	UPA 30 mg	200	PBO/UPA 30 mg QD	88	自殺念慮	Patient with a history of depression who experienced suicidal ideation on Study Day 200. The event of suicidal ideation resolved on Study Day 212. Event was considered nonserious and did not lead to discontinuation of study drug. The investigator assessed the event as not related to study treatment.
Study M16-047/ Subject [redacted]	UPA 30 mg	29	UPA 30 mg QD	29	故意の自傷行為	Patient with a history of atopic dermatitis, seasonal allergy, asthma, macular degeneration,

Study Number Subject Number Age/Sex/Race	Treatment at Event Occurrence	Onset Day*/ Days Since Last Dose of Study Drug	Treatment Sequence	Days Since First Dose on Study Drug	Preferred Term	Comment
5[redacted]/M/White						and dry eyes experienced “inflammation of the left eye secondary to scratched cornea following self-inflicted trauma” on Study Day 29. The event resolved on Study Day 46. Event was considered nonserious and did not lead to discontinuation of study drug. The investigator assessed the event as not related to study treatment.
Study M18-891/ Subject [redacted] 2[redacted]/M/White	UPA 15 mg	73	UPA 15 mg	73	故意の自傷行為	Patient with a history of depression, autism and attention deficit and hyperactive disorder who inflicted cuts to the left forearm on Study Day 73. The event was considered nonserious and did not lead to discontinuation of study drug. The investigator assessed the event as possibly related to study treatment.

自殺念慮及び自殺行為の事象に加え，プラセボ対照期間のうつ病関連事象の発現割合を評価した。プラセボ対照期間の UPA 併合群でのこれらの事象の発現割合は，PBO 併合群と比較して高いものではなかった（表 2.7.4-164）。

表 2.7.4-164. 国際共同治験併合解析のプラセボ対照期間で報告されたうつ病関連事象の発現割合

	PBO N=902 n (%)	UPA 15 mg N=899 n (%)	UPA 30 mg N=906 n (%)
抑うつ気分を伴う適応障害	1 (0.1)	0	0
抑うつ気分	2 (0,2)	0	1 (0.1)
うつ病	4 (0.4)	1 (0.1)	4 (0.4)
大うつ病	0	1 (0.1)	1 (0.1)
混合性不安抑うつ障害	0	1 (0.1)	1 (0.1)

PBO = placebo; UPA = upadacitinib

これらの被験者に加えて，うつ病が M17-377 試験 UPA 15 mg 群の 1 名に認められた。

結論

アトピー性皮膚炎患者集団では，自殺企図を含む自殺念慮及び自殺行為の背景率が高いことから，報告されたこれらの事象は，アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験では予期された事象であった。

小児及び青少年のアトピー性皮膚炎患者は，非アトピー性皮膚炎患者と比較して精神障害の発現リスクが統計学的に有意に高い（オッズ比 1.65，95%信頼区間：1.46～1.86）[4]。特定の精神障害の発現割合では，アトピー性皮膚炎の青少年患者で，抑うつ感が 31.0%，自殺念慮が 16.3%，自殺計画が 5.8%及び自殺企図が 4.2%に報告された[5]。

同様に，成人のアトピー性皮膚炎患者でも精神障害は一般的であり，フィンランドの国家登録試験[6]では精神障害全体の割合は 17.2%と報告された。様々な文献で，アトピー性皮膚炎患者では自殺傾向のリスクが有意に高いことを示す報告がある[7-10]。あるメタ解析では，全年齢のアトピー性皮膚炎患者で，非アトピー性皮膚炎患者と比較して，自殺念慮の可能性が 44%高く（併合オッズ比 1.44，95%信頼区間：1.25～1.65），自殺企図の可能性が 36%高かった（併合オッズ比 1.36，95%信頼区間：1.09～1.70）[8]。また，ある後ろ向きコホート研究では，アトピー性皮膚炎患者は，非アトピー性皮膚炎患者と比較して自傷リスクが 40%高かった（率比 1.4，95%信頼区間：1.3～1.5）[11]。15～49 歳の中等度及び重度のアトピー性皮膚炎患者での自殺念慮の有病率はそれぞれ 6%及び 19.6%であった[9]。

米国での地域住民における一般集団を対象とした 13 年間のコホート研究では，自殺企図の 100 人年あたりの発現率は 0.15 件 / 100 人年（95%信頼区間：0.10～0.21）であった [12]。自殺企図の発現率は 18～29 歳の年齢層で最も高かった（女性 0.37 件 / 100 人年，男性 0.22 件 / 100 人年）。また，本研究での自殺念慮の発現率は 0.42 件 / 100 人年（95%信頼区間：0.33～0.51）であった。自殺企図と同様に，自殺念慮の発現率も 18～29 歳の年齢層で最も高かった（女性 0.69 件 / 100 人年，男性 0.55 件 / 100 人年）。

アトピー性皮膚炎を対象とした国際共同治験で，自殺既遂は認められなかった。自殺念慮及び自殺行為の事象は，PBO 併合群及び UPA 併合群の両方で認められた。自殺企図（最初に大うつ病として報告された 1 件を含む）の発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.1 件 / 100 人年，UPA 30 mg 併合群で 0.1 件 / 100 人年であった。自殺念慮は UPA 15 mg 併合群及び UPA 30 mg 併合群で各 1 件（0.1 件 / 100 人年）認められた。アトピー性皮膚炎を対象とした国際共同治験で報告されたこれらの発現率は，過去に一般的なアトピー性皮膚炎患者集団で認められたものと比較して高くなかった。さらに，うつ病関連事象の発現件数も PBO 併合群と UPA 併合群で同様であった。

有効性の概要（2.7.3.3.2.2.7 項及び 2.7.3.3.2.2.8 項）で示した通り，アトピー性皮膚炎による感情・精神的負担を評価するにあたり，アトピー性皮膚炎の影響の評価尺度（以下「ADerm-IS」）の精神状態ドメインスコア（自意識，当惑，及び悲哀）及び一般外来患者用不安抑うつテスト（以下「HADS」）の不安及び抑うつスコアを用いた。ベースライン時の ADerm-IS の精神状態ドメインの平均スコアは，評価尺度での最悪スコア 30 に対し，M16-045 試験では 20.1，M16-047 試験では 19.8 であった。投与 16 週時に ADerm-IS の精神状態ドメインスコアの意味のある改善が達成された被験者の割合は，M16-045 試験で UPA 30 mg 群（72.6%），UPA 15 mg 群（62.6%）及び PBO 群（19.8%），M16-047 試験で UPA 30 mg 群（70.8%），UPA 15 mg 群（63.2%）及び PBO 群（26.1%）であり，いずれの試験も PBO 群と比較して UPA 30 mg 群及び UPA 15 mg 群で高かった。また，単独療法試験の M16-045 試験の被験者 847 名のうち，415 名がベースライン時に正常範囲外の不安、又は抑うつ症状（HADS 不安サブスケールスコア 8 以上，又は HADS 抑うつサブスケールスコア 8 以上）を報告し，HADS の 16 週時の解析に含まれた。投与 16 週時に不安及び抑うつ症状が減少し，症状が正常範囲となった被験者の割合が，M16-045 試験で UPA 30 mg 群（49.2%），UPA 15 mg 群（45.5%）及び PBO 群（14.3%）であり，PBO 群と比較して UPA 30 mg 群及び UPA 15 mg 群で高かった。これらの所見は，アトピー性皮膚炎患者で，アトピー性皮膚炎の病態に加えて，病態に起因する感情・精神症状の観点でも，ウパダシチニブ治療によるベネフィットが得られることを示唆している。

他の対象を評価したウパダシチニブ臨床試験では，自殺念慮及び自殺行為の事象はほとんど報告されなかった。現在までの複数の国際共同治験併合解析の安全性データの横断的評価で，ウパダシチニブ投与と自殺念慮及び自殺行為の事象発現の因果関係を示唆するデータはない。国際共同治験全体で，自殺既遂 1 件が 73 歳の男性関節リウマチ患者 1 名に認められ，本患者は自殺既遂の発現時点でウパダシチニブ投与終了後 1 年以上が経過していた。関節リウマチを適応症とした承認申請の安全性データでの全精神障害の発現割合は，PBO 併合群と UPA 併合群の

間で均衡していた。関節リウマチを対象とした国際共同治験では，ウパダシチニブ 15 mg の投与を受けた合計 2630 名の被験者及びウパダシチニブ 30 mg の投与を受けた合計 1204 名の被験者で，自殺企図 1 件及び自殺念慮 1 件がいずれもウパダシチニブ 15 mg の投与を受けた被験者に認められた。

結論として，アトピー性皮膚炎を対象とした国際共同治験で報告された自殺念慮及び自殺行為の事象の発現割合は，一般的なアトピー性皮膚炎患者集団と比較して高いものではなかった。利用可能な情報の総合的な評価として，ウパダシチニブ治療と自殺念慮及び自殺行為のリスク増加との関連性は示唆されなかった。

2.7.4.2.1.4.1.2.2 汎血球減少症

本概要のデータベースロック時点までに，汎血球減少症 2 件が UPA 30 mg 併合群で認められた。国内試験の M17-377 試験では，汎血球減少症は認められなかった。

- 被験者番号 [redacted]，M16-047 試験（UPA 30 mg 併合群）
  本被験者は 1[redacted] 歳男性であった。被験者は投与 53 日目に重篤な汎血球減少症（好中球数 0.6×10^9/L，血小板数 73×10^9/L）を発現した。治験薬の投与は一時中断され，投与再開後に本事象の再発はなかった。治験責任（担当）医師により，本事象（汎血球減少症）は B 型インフルエンザ感染に続発したものであり，治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

- 被験者番号 [redacted]，M16-045 試験（UPA 30 mg 併合群）
  本被験者は 3[redacted] 歳混血（アジア人，黒人又はアフリカ系米国人）男性であった。被験者は投与 29 日目にグレード 1 の汎血球減少症を発現した。この汎血球減少症は，緩やかなヘマトクリット値減少，リンパ球数減少及び血小板数減少，グレード 2 の白血球数減少，並びにグレード 3 の好中球減少症（0.92/L）で構成されていた。投与 41 日目，再検査によるグレード 3 の好中球減少症の確定後に，治験薬の投与は中断された。投与 83 日目に本事象は消失した。投与 89 日目に治験薬の投与は再開された。治験薬の投与再開後，汎血球減少症の再発はなかった。治験責任（担当）医師により，本事象は治験薬との因果関係を「関連あり」と判断された。

要約として，2 件の汎血球減少症のうち 1 件は B 型インフルエンザ感染に関連するものであり，また 2 件のいずれも negative rechallenge（治験薬の再投与による再発なし）であった。これらのことから，ウパダシチニブ治療と汎血球減少症の因果関係を示す確定的な結論は導かれなかった。

2.7.4.2.1.4.1.2.3 網膜剥離

アトピー性皮膚炎は，結膜炎，円錐角膜，虹彩炎，白内障及び網膜剥離のような眼合併症に関連している [13, 14]。香港の症例集積研究によると，裂孔原性網膜剥離の原因は，特発性（28.6%）及び高度近視（24.5%）に加え，アトピー性皮膚炎（18.4%）も最も一般的なものの一つである [15]。裂孔原性網膜剥離のその他のリスク因子には，男性，若年齢又は高年齢，手術歴及び血管リスク因子が含まれる [16, 17]。韓国の国民健康保険公団のデータベース（2002～2013 年）による 20 歳未満を対象とした症例対照研究では，アトピー性皮膚炎は裂孔原性網膜剥離のリスク増加に関連しており，非アトピー性皮膚炎の対照群に対する調整オッズ比は 1.61（95%信頼区間：1.93～1.87）であった。加えて，アトピー性皮膚炎の重症度が裂孔原性網膜剥離のリスク増加に関連していた。非アトピー性皮膚炎の対照群に対する調整オッズ比は，重度ではないアトピー性皮膚炎患者で 1.26（95%信頼区間：1.05～1.51），重度アトピー性皮膚炎患者で 2.88（95%信頼区間：2.25～3.68）であった。日本での初期の症例集積研究では，裂孔原性網膜剥離の増加がアトピー性皮膚炎の有病率上昇に関連することが示されている [18, 19]。

周辺網膜裂孔の形成要因として，重度のアトピー性皮膚炎に起因する，瞼を叩く又は擦ることによる外傷，及び頭部強打が推定されてきた [20]。また，重度アトピー性皮膚炎の代替評価項目（例：免疫グロブリン E の血清中濃度）は眼合併症に関連することが示された [21]。アトピー性白内障では，前部硝子体網膜牽引が網膜裂孔の病態に重要な役割を果たす可能性があり，同じ病理過程がアトピー性皮膚炎患者で白内障及び牽引性網膜裂孔の形成に影響する可能性がある [18]。

Optum 社の情報データベースを Aetion 社の Evidence Platform 及び SAS（version 9.4）を用いて解析した結果，2014～2019 年の非生物学的製剤による全身性治療を実施中の 12 歳以上のアトピー性皮膚炎患者を対象とした裂孔原性網膜剥離の 100 人年あたりの発現率は，0.13 件 / 100 人年（95%信頼区間：0.11～0.15），0.19 件 / 100 人年（95%信頼区間：0.17～0.22）及び 0.16 件 / 100 人年（95%信頼区間：0.13～0.18）であった。有病症例の定義は，調査期間に入院診断コード 1 つ又は外来診断コード 2 つ（日付の異なるもの）があり，全身性治療の開始前 6 ヵ月以内に病歴がないこととした（未公表データ）。

プラセボ対照期間からデータカットオフ時点までに報告された網膜剥離の事象を表 2.7.4-165 に示す。5 名に 8 件の事象が報告された（UPA 15 mg 併合群の 1 名で網膜剥離 1 件，網膜裂孔 1 件の計 2 件が，UPA 30 mg 併合群の 1 名で網膜剥離 1 件，裂孔原性網膜剥離 2 件の計 3 件）。これらの被験者はすべてアジア人であり，男性 4 名及び女性 1 名で，年齢は 25～45 歳であった。

第 IIb 相試験（M16-048 試験）又は国内試験（M17-377 試験）では，網膜剥離の事象は報告されなかった。

表 2.7.4-165.　　国際共同治験で報告された網膜剥離の事象

	PBO-controlled Period			All Upadacitinib AD Analysis Set	
Serious	PBO N=902 n (%)	UPA 15 mg N=899 n (%)	UPA 30 mg N=906 n (%)	UPA 15 mg N=1371 PY=955.0 Events (E/100 PY)	UPA 30 mg N=1378 PY=974.2 Events (E/100 PY)
網膜剥離	0	2 (0.2)	0	3 (0.3)	1 (0.1)
網膜裂孔	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
裂孔原性網膜剥離	1 (0.1)	0	0	0	2 (0.2)

PBO = placebo; UPA = upadacitinib
E/100PY = Events per 100 patient-years

プラセボ対照期間では PBO 併合群 1 名及び UPA 15 mg 併合群 2 名（3 件）に網膜剥離の事象が認められ，UPA 30 mg 併合群で認められた網膜剥離の事象はなかった（表 2.7.4-165）。報告された網膜剥離，網膜裂孔及び裂孔原性網膜剥離はすべて重篤な事象であった。UPA 15 mg 併合群の網膜剥離 1 件は，治験責任（担当）医師により治験薬との因果関係を「関連あり」と判断された。これらの事象はいずれも治験薬の投与中止に至らなかった。

プラセボ対照期間終了後に，UPA 15 mg 併合群で重篤な網膜剥離 1 件，UPA 30 mg 併合群の同一被験者で網膜剥離の事象 3 件（非重篤な網膜剥離 1 件，重篤な裂孔原性網膜剥離 2 件）が認められた。UPA 15 mg 併合群の事象は，治験責任（担当）医師により治験薬との因果関係を「関連なし」と判断された。UPA 30 mg 併合群の事象はすべて治験責任（担当）医師により治験薬との因果関係を「関連あり」と判断された。これらの事象はいずれも治験薬の投与中止に至らなかった。

5 名に報告された網膜剥離の事象の詳細を以下に示す。

- 被験者番号 [redacted]，M18-891 試験（UPA 15 mg 併合群）

  本被験者は韓国より参加した 3[redacted] 歳アジア人女性で，過去の右眼網膜剥離，アレルギー性鼻炎及び両眼白内障の病歴があった。被験者は投与 31 日目に重篤な網膜剥離 1 件及び重篤な右眼網膜裂孔 1 件を発現した。被験者は硝子体切除を受け，処置は成功した。治験責任（担当）医師により，本事象は治験薬との因果関係を「関連なし」と判断された。

- 被験者番号 [redacted]，M16-047 試験（PBO 併合群）

  本被験者は日本より参加した 4[redacted] 歳アジア人男性で，右眼網膜裂孔，硝子体手術及び左眼裂孔原性網膜剥離の病歴があった。投与 62 日目に右眼裂孔原性網膜剥離の重篤な有害事象が発現した。本事象は硝子体手術，網膜光凝固術及び薬剤治療によって処置され，

356

治療は成功した。治験責任（担当）医師が右眼の手術が必要である旨を治験薬投与開始1ヵ月前に報告しており，治験責任（担当）医師により本事象はおそらく既存のものであったと判断された。このことから，治験責任（担当）医師により，本事象は治験薬との因果関係を「関連なし」と判断された。

- 被験者番号 [redacted]，M16-045 試験（UPA 15 mg 併合群）
  本被験者は日本より参加した3[redacted]歳男性で，網膜剥離（過去2回），硝子体手術（2回），白内障及びアレルギー性鼻炎の病歴があった。被験者は投与149日目に左眼の霧視に気づいた。被験者は入院して重篤な網膜剥離と診断され，硝子体手術を受けて，手術は成功した。治験責任（担当）医師は，被験者が重度のアトピー性皮膚炎であり，特に顔面は顕著で頻繁に眼を擦っている旨を報告した。治験責任（担当）医師により，本事象は重篤であるが，治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

- 被験者番号 [redacted]，M16-047 試験（UPA 15 mg 併合群）
  M16-047 試験の 2.7.6 項に叙述を示した。

- 被験者番号 [redacted]，M16-047 試験（UPA 30 mg 併合群）
  M16-047 試験の 2.7.6 項に叙述を示した。

要約として，アトピー性皮膚炎患者では網膜剥離は珍しいものではなく，報告されたこれらの事象はアトピー性皮膚炎患者，特にアジア人患者を対象とした臨床試験では予期された事象であった[19]。加えて治験中に網膜剥離を発現した被験者は近視，白内障，過去の網膜剥離，アレルギー性結膜炎，並びに目の摩擦及び擦り傷のようなリスク因子を有していたことが，データ評価で示された。これらのデータに基づき，ウパダシチニブ投与と網膜剥離発現の因果関係は確定されなかった。

2.7.4.2.1.4.2 M16-045 試験

投与16週時までの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合を付録 表 2.7.4.7-51 に，投与52週時データカットオフまでの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合を付録 表 2.7.4.7-52，100人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率（件 / 100人年）を付録 表 2.7.4.7-53 に示した。

投与16週時

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 1.4%（4 / 281 名），UPA 30 mg 群 3.9%（11 / 285 名）及び PBO 群 4.3%（12 / 281 名）であった。2名以上に発現した治験

薬の投与中止に至った有害事象は，PBO 群でのアトピー性皮膚炎（1.8%，5 / 281 名）及び薬物過敏症（0.7%，2 / 281 名）であり，UPA 投与群では報告されなかった。治験薬の投与中止に至った薬物過敏症の重症度は，Grade 1 及び 2 であった。

青少年被験者集団では，治験薬の投与中止に至った有害事象は PBO 群の 1 名（薬物過敏症）のみで発現し，UPA 投与群では報告されなかった。薬物過敏症は，治験責任（担当）医師により治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 4.5%（18 / 401 名）及び UPA 30 mg 群 7.1%（29 / 408 名）であった。2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，UPA 15 mg 群でのアトピー性皮膚炎（1.0%，4 / 401 名），UPA 30 mg 群での好中球減少症，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中クレアチンホスホキナーゼ増加及びざ瘡（各 0.5%，2 / 408 名）であった。

100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 4.5 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 7.8 件 / 100 人年であり，UPA 30 mg 群の方が高かった。全 UPA 投与群で 2 件以上発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，アトピー性皮膚炎（0.8 件 / 100 人年［4 件］，0.2 件 / 100 人年［1 件］），ざ瘡（0.2 件 / 100 人年［1 件］，0.4 件 / 100 人年［2 件］），頭痛（0.2 件 / 100 人年［1 件］，0.2 件 / 100 人年［1 件］），並びに好中球減少症，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各 0 件 / 100 人年［0 件］，0.4 件 / 100 人年［2 件］）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象のほとんどは Grade 1 又は 2 であった。

青少年被験者集団では，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 5.5 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 7.7 件 / 100 人年であり，各 3 名で報告された。治験薬の投与中止に至った有害事象のほとんどは Grade 1 又は 2 であった。

2.7.4.2.1.4.3 M16-047 試験

投与 16 週時までの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合を付録 表 2.7.4.7-54 に，投与 52 週時データカットオフまでの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合を付録 表 2.7.4.7-55，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-56 に示した。

投与 16 週時

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 1.3%（4 / 300 名），UPA 30 mg 群 1.3%（4 / 297 名）及び PBO 群 2.3%（7 / 303 名）であった。2 名以上に発現した治験薬

の投与中止に至った有害事象は，アトピー性皮膚炎（UPA 15 mg 群 0.7%［2 / 300 名］及び PBO 群 0.7%［2 / 303 名］）のみであった。

青少年被験者集団では，治験薬の投与中止に至った有害事象は UPA 15 mg 群 1 名（肝機能異常）及び PBO 群 1 名（アトピー性皮膚炎）で報告され，UPA 30 mg 群では報告されなかった。肝機能異常は，治験責任（担当）医師により治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 4.1%（18 / 443 名）及び UPA 30 mg 群 3.7%（16 / 436 名）であった。2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，UPA 15 mg 群でのアトピー性皮膚炎（1.1%，5 / 443 名）及び膿痂疹（0.5%，2 / 443 名），UPA 30 mg 群での単純ヘルペス及びアトピー性皮膚炎（各 0.5%，2 / 436 名）であった。

100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 3.9 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 3.8 件 / 100 人年であった。全 UPA 投与群で 2 件以上発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，アトピー性皮膚炎（1.0 件 / 100 人年［5 件］，0.4 件 / 100 人年［2 件］），単純ヘルペス（0 件 / 100 人年［0 件］，0.4 件 / 100 人年［2 件］），体重増加（0.2 件 / 100 人年［1 件］，0.2 件 / 100 人年［1 件］）及び膿痂疹（0.4 件 / 100 人年［2 件］，0 件 / 100 人年［0 件］）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象のほとんどは Grade 1 又は 2 であった。

青少年被験者集団では，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 4.3 件 / 100 人年であり，3 名で報告された。投与 16 週時以降に新たに認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は QT 延長（心電図 QT 間隔異常）であり，非重篤，かつ治験責任（担当）医師により治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。

2.7.4.2.1.4.4 M17-377 試験

投与 16 週時までの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合を付録 表 2.7.4.7-57 に，投与 24 週時データカットオフまでの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合及び 100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-58 及び付録 表 2.7.4.7-59 に示した。投与 52 週時データカットオフまでの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合及び 100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-60 及び付録 表 2.7.4.7-61 に示した。

投与 16 週時

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 2.2%（2 / 91 名），UPA 30 mg 群 1.1%（1 / 91 名）及び PBO 群 1.1%（1 / 90 名）であった。2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

投与 24 週時データカットオフ

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 3.0%（4 / 133 名）及び UPA 30 mg 群 0.7%（1 / 136 名）であった。2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 4.8 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 1.2 件 / 100 人年であった。全 UPA 投与群で 2 件以上発現した治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 3.0%（4 / 133 名）及び UPA 30 mg 群 2.2%（3 / 136 名）であった。2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，UPA 15 mg 群 2.6 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 2.0 件 / 100 人年であった。全 UPA 投与群で 2 件以上発現した治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

2.7.4.2.1.4.5 M16-048 試験

第 1 ピリオド（投与 16 週時まで）で治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合を付録 表 2.7.4.7-62 に，全期間（投与 88 週［最終評価］時まで）の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合及び 100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-63 及び付録 表 2.7.4.7-64 に示した。

第 1 ピリオド（投与 16 週時まで）

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，UPA 7.5 mg 群 9.5%（4 / 42 名），UPA 15 mg 群 4.8%（2 / 42 名），UPA 30 mg 群 9.5%（4 / 42 名）及び PBO 群 7.5%（3 / 40 名）であった。2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，アトピー性皮膚炎（UPA 7.5 mg 群 4 名及び UPA 30 mg 群 2 名）のみであった。治験薬の投与中止に至った有害事象の重症度は，大部分が中等度であった。

全期間（投与 88 週［最終評価］時まで）

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，UPA 7.5 mg 群 9.5%（4 / 42 名），UPA 15 mg 群 4.8%（2 / 42 名）及び UPA 30 mg 群 8.8%（10 / 114 名）であった。2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，アトピー性皮膚炎（UPA 7.5 mg 群 4 名及び UPA 30 mg

群 3 名）のみであった。治験薬の投与中止に至った有害事象の重症度は，大部分が中等度であった。

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

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では，安全性併合解析対象データから抽出又は判定した特に注目すべき有害事象の結果を示す（特に注目すべき有害事象の定義については 2.7.4.1.1.2.2.1 項の表 2.7.4-4 を参照）。

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の特に注目すべき有害事象の発現割合を表 2.7.4-166（全体集団）及び表 2.7.4-167（日本人集団）に示す。

また，プラセボ対照併合解析集団（16 週）の青少年被験者の特に注目すべき有害事象の発現割合を表 2.7.4-168（青少年被験者及び成人被験者の全体集団）及び表 2.7.4-169（青少年被験者及び成人被験者の日本人集団）に示す。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の特に注目すべき有害事象の発現割合を表 2.7.4-170（全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの特に注目すべき有害事象の発現率（名 / 100 人年）を表 2.7.4-171（全体集団及び日本人集団）に示す。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の特に注目すべき有害事象の発現割合を表 2.7.4-172（全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの特に注目すべき有害事象の発現率（名 / 100 人年）を表 2.7.4-173（全体集団及び日本人集団）に示す。

表 2.7.4-166. プラセボ対照併合解析集団の特に注目すべき有害事象の発現割合（全体集団）

	Overall				
	Active			Treatment Comparison [95% CI]	
	Placebo (N=992) n (%)	UPA 15 mg QD (N=990) n (%)	UPA 30 mg QD (N=997) n (%)	UPA 15 mg QD - Placebo	UPA 30 mg QD - Placebo
Subjects with any treatment-emergent					
Serious infection	5 (0.5)	7 (0.7)	5 (0.5)	0.2 [-0.5, 0.9]	-0.0 [-0.6, 0.6]
Opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	4 (0.4)	9 (0.9)	8 (0.8)	0.5 [-0.2, 1.2]	0.4 [-0.3, 1.1]
Herpes zoster	5 (0.5)	14 (1.4)	18 (1.8)	0.9 [0.1, 1.8]	1.3 [0.4, 2.2]
Active tuberculosis	0	0	0	0.0	0.0
Possible malignancy	0	3 (0.3)	6 (0.6)	0.3 [-0.0, 0.6]	0.6 [0.1, 1.1]
Malignancy	0	3 (0.3)	6 (0.6)	0.3 [-0.0, 0.6]	0.6 [0.1, 1.1]
Non-melanoma skin cancer (NMSC)	0	3 (0.3)	2 (0.2)	0.3 [-0.0, 0.6]	0.2 [-0.1, 0.5]
Malignancy excluding NMSC	0	0	4 (0.4)	0.0	0.4 [0.0, 0.8]
Lymphoma	0	0	1 (0.1)	0.0	0.1 [-0.1, 0.3]
Hepatic disorder	12 (1.2)	16 (1.6)	16 (1.6)	0.4 [-0.6, 1.4]	0.4 [-0.6, 1.4]
Adjudicated gastrointestinal perforation	0	0	0	0.0	0.0
Anemia	4 (0.4)	3 (0.3)	14 (1.4)	-0.1 [-0.6, 0.4]	1.0 [0.2, 1.8]
Neutropenia	3 (0.3)	11 (1.1)	30 (3.0)	0.8 [0.1, 1.5]	2.7 [1.6, 3.8]
Lymphopenia	3 (0.3)	2 (0.2)	3 (0.3)	-0.1 [-0.5, 0.3]	-0.0 [-0.5, 0.5]
Creatine phosphokinase (CPK) elevation	21 (2.1)	42 (4.2)	52 (5.2)	2.1 [0.6, 3.7]	3.1 [1.5, 4.7]
Renal dysfunction	0	1 (0.1)	0	0.1 [-0.1, 0.3]	0.0
Adjudicated MACE*	0	1 (0.1)	0	0.1 [-0.1, 0.3]	0.0
Adjudicated VTE**	1 (0.1)	0	0	-0.1 [-0.3, 0.1]	-0.1 [-0.3, 0.1]

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
95% CI for difference was calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test for the comparison of two treatment groups, using study as strata factor.
Study M16-048 was not adjudicated for gastrointestinal perforation.
* MACE: Major adverse cardiovascular events, defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
** VTE: Venous thromboembolic events, defined as deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (fatal and non-fatal).

相互参照：ISS Table 2.4 1.2.1

表 2.7.4-167. プラセボ対照併合解析集団の特に注目すべき有害事象の発現割合（日本人集団）

	Japan				
		Active		Treatment Comparison [95% CI]	
	Placebo (N=124) n (%)	UPA 15 mg QD (N=125) n (%)	UPA 30 mg QD (N=127) n (%)	UPA 15 mg QD - Placebo	UPA 30 mg QD - Placebo
Subjects with any treatment-emergent					
Serious infection	0	0	1 (0.8)	0.0	0.8 [-0.8, 2.3]
Opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	1 (0.8)	4 (3.2)	1 (0.8)	2.4 [-1.1, 5.9]	-0.1 [-2.3, 2.2]
Herpes zoster	0	1 (0.8)	4 (3.1)	0.8 [-0.7, 2.2]	3.2 [0.1, 6.2]
Active tuberculosis	0	0	0	0.0	0.0
Possible malignancy	0	0	0	0.0	0.0
Malignancy	0	0	0	0.0	0.0
Non-melanoma skin cancer (NMSC)	0	0	0	0.0	0.0
Malignancy excluding NMSC	0	0	0	0.0	0.0
Lymphoma	0	0	0	0.0	0.0
Hepatic disorder	0	1 (0.8)	2 (1.6)	0.8 [-0.8, 2.4]	1.6 [-0.6, 3.8]
Adjudicated gastrointestinal perforation	0	0	0	0.0	0.0
Anemia	1 (0.8)	0	1 (0.8)	-0.8 [-2.2, 0.7]	0.0 [-2.1, 2.2]
Neutropenia	0	1 (0.8)	4 (3.1)	0.8 [-0.8, 2.4]	3.2 [0.1, 6.2]
Lymphopenia	0	0	0	0.0	0.0
Creatine phosphokinase (CPK) elevation	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.6)	0.0 [-2.1, 2.2]	0.8 [-1.8, 3.4]
Renal dysfunction	0	0	0	0.0	0.0
Adjudicated MACE*	0	1 (0.8)	0	0.8 [-0.8, 2.4]	0.0
Adjudicated VTE**	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
95% CI for difference was calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test for the comparison of two treatment groups, using study as strata factor.
Study M16-048 was not adjudicated for gastrointestinal perforation.
* MACE: Major adverse cardiovascular events, defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
** VTE: Venous thromboembolic events, defined as deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (fatal and non-fatal).

相互参照：ISS Table 2.4 1.2.1 J

表 2.7.4-168. プラセボ対照併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の特に注目すべき有害事象の発現割合（全体集団）

Subgroup: Adolescent

	Overall				
		Active		Treatment Comparison [95% CI]	
	Placebo (N=124) n (%)	UPA 15 mg QD (N=124) n (%)	UPA 30 mg QD (N=124) n (%)	UPA 15 mg QD - Placebo	UPA 30 mg QD - Placebo
Subjects with					
Serious infection	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0.0 [-2.1, 2.2]	-0.8 [-2.4, 0.8]
Opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	0	1 (0.8)	0	0.8 [-0.7, 2.3]	0.0
Herpes zoster	0	1 (0.8)	3 (2.4)	0.8 [-0.8, 2.3]	2.4 [-0.3, 5.1]
Active tuberculosis	0	0	0	0.0	0.0
Possible malignancy	0	0	0	0.0	0.0
Malignancy	0	0	0	0.0	0.0
Non-melanoma skin cancer (NMSC)	0	0	0	0.0	0.0
Malignancy excluding NMSC	0	0	0	0.0	0.0
Lymphoma	0	0	0	0.0	0.0
Hepatic disorder	0	5 (4.0)	0	4.0 [0.5, 7.5]	0.0
Adjudicated gastrointestinal perforation	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
95% CI for difference was calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test for the comparison of two treatment groups, using study as strata factor.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
MACE defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
VTE include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE)(fatal and non-fatal).

	Overall				
		Active		Treatment Comparison [95% CI]	
	Placebo (N=124) n (%)	UPA 15 mg QD (N=124) n (%)	UPA 30 mg QD (N=124) n (%)	UPA 15 mg QD - Placebo	UPA 30 mg QD - Placebo
Anemia	0	1 (0.8)	0	0.8 [-0.8, 2.3]	0.0
Neutropenia	1 (0.8)	2 (1.6)	6 (4.8)	0.9 [-2.0, 3.7]	4.0 [-0.2, 8.2]
Lymphopenia	0	0	0	0.0	0.0
Creatine phosphokinase (CPK) elevation	3 (2.4)	7 (5.6)	9 (7.3)	3.1 [-1.8, 8.1]	4.8 [-0.7, 10.3]
Renal dysfunction	0	0	0	0.0	0.0
Adjudicated MACE#	0	0	0	0.0	0.0
Adjudicated VTE##	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
95% CI for difference was calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test for the comparison of two treatment groups, using study as strata factor.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
MACE defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
VTE include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE)(fatal and non-fatal).

Subgroup: Adult

	Placebo (N=868) n (%)	Overall — Active — UPA 15 mg QD (N=866) n (%)	Overall — Active — UPA 30 mg QD (N=873) n (%)	Overall — Treatment Comparison [95% CI] — UPA 15 mg QD - Placebo	Overall — Treatment Comparison [95% CI] — UPA 30 mg QD - Placebo
Subjects with					
Serious infection	4 (0.5)	6 (0.7)	5 (0.6)	0.2 [-0.5, 0.9]	0.1 [-0.6, 0.8]
Opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	4 (0.5)	8 (0.9)	8 (0.9)	0.5 [-0.3, 1.2]	0.5 [-0.3, 1.2]
Herpes zoster	5 (0.6)	13 (1.5)	15 (1.7)	0.9 [-0.0, 1.9]	1.1 [0.1, 2.2]
Active tuberculosis	0	0	0	0.0	0.0
Possible malignancy	0	3 (0.3)	6 (0.7)	0.3 [-0.0, 0.7]	0.7 [0.1, 1.2]
Malignancy	0	3 (0.3)	6 (0.7)	0.3 [-0.0, 0.7]	0.7 [0.1, 1.2]
Non-melanoma skin cancer (NMSC)	0	3 (0.3)	2 (0.2)	0.3 [-0.0, 0.7]	0.2 [-0.1, 0.5]
Malignancy excluding NMSC	0	0	4 (0.5)	0.0	0.5 [0.0, 0.9]
Lymphoma	0	0	1 (0.1)	0.0	0.1 [-0.1, 0.3]
Hepatic disorder	12 (1.4)	11 (1.3)	16 (1.8)	-0.1 [-1.2, 1.0]	0.4 [-0.7, 1.6]
Adjudicated gastrointestinal perforation	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
95% CI for difference was calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test for the comparison of two treatment groups, using study as strata factor.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
MACE defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
VTE include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE)(fatal and non-fatal).

	Overall				
		Active		Treatment Comparison [95% CI]	
	Placebo (N=868) n (%)	UPA 15 mg QD (N=866) n (%)	UPA 30 mg QD (N=873) n (%)	UPA 15 mg QD - Placebo	UPA 30 mg QD - Placebo
Anemia	4 (0.5)	2 (0.2)	14 (1.6)	-0.2 [-0.8, 0.3]	1.1 [0.2, 2.1]
Neutropenia	2 (0.2)	9 (1.0)	24 (2.7)	0.8 [0.1, 1.6]	2.5 [1.4, 3.7]
Lymphopenia	3 (0.3)	2 (0.2)	3 (0.3)	-0.1 [-0.6, 0.4]	-0.0 [-0.6, 0.5]
Creatine phosphokinase (CPK) elevation	18 (2.1)	35 (4.0)	43 (4.9)	2.0 [0.3, 3.6]	2.9 [1.1, 4.6]
Renal dysfunction	0	1 (0.1)	0	0.1 [-0.1, 0.3]	0.0
Adjudicated MACE#	0	1 (0.1)	0	0.1 [-0.1, 0.3]	0.0
Adjudicated VTE##	1 (0.1)	0	0	-0.1 [-0.3, 0.1]	-0.1 [-0.3, 0.1]

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
95% CI for difference was calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test for the comparison of two treatment groups, using study as strata factor.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
MACE defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
VTE include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE)(fatal and non-fatal).

相互参照：ISS Table 2.4　1.6.3.1

表 2.7.4-169. プラセボ対照併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の特に注目すべき有害事象の発現割合（日本人集団）

Subgroup: Adolescent

	Japan				
		Active		Treatment Comparison [95% CI]	
	Placebo (N=10) n (%)	UPA 15 mg QD (N=11) n (%)	UPA 30 mg QD (N=12) n (%)	UPA 15 mg QD - Placebo	UPA 30 mg QD - Placebo
Subjects with					
Serious infection	0	0	0	0.0	0.0
Opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	0	1 (9.1)	0	9.0 [-8.7, 26.8]	0.0
Herpes zoster	0	0	0	0.0	0.0
Active tuberculosis	0	0	0	0.0	0.0
Possible malignancy	0	0	0	0.0	0.0
Malignancy	0	0	0	0.0	0.0
Non-melanoma skin cancer (NMSC)	0	0	0	0.0	0.0
Malignancy excluding NMSC	0	0	0	0.0	0.0
Lymphoma	0	0	0	0.0	0.0
Hepatic disorder	0	0	0	0.0	0.0
Adjudicated gastrointestinal perforation	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
95% CI for difference was calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test for the comparison of two treatment groups, using study as strata factor.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
MACE defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
VTE include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE)(fatal and non-fatal).

	Japan				
		Active		Treatment Comparison [95% CI]	
	Placebo (N=10) n (%)	UPA 15 mg QD (N=11) n (%)	UPA 30 mg QD (N=12) n (%)	UPA 15 mg QD - Placebo	UPA 30 mg QD - Placebo
Anemia	0	0	0	0.0	0.0
Neutropenia	0	0	0	0.0	0.0
Lymphopenia	0	0	0	0.0	0.0
Creatine phosphokinase (CPK) elevation	0	1 (9.1)	0	9.0 [-8.7, 26.8]	0.0
Renal dysfunction	0	0	0	0.0	0.0
Adjudicated MACE#	0	0	0	0.0	0.0
Adjudicated VTE##	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
95% CI for difference was calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test for the comparison of two treatment groups, using study as strata factor.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
MACE defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
VTE include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE)(fatal and non-fatal).

Subgroup: Adult

	Japan				
		Active		Treatment Comparison [95% CI]	
	Placebo (N=114) n (%)	UPA 15 mg QD (N=114) n (%)	UPA 30 mg QD (N=115) n (%)	UPA 15 mg QD - Placebo	UPA 30 mg QD - Placebo
Subjects with					
Serious infection	0	0	1 (0.9)	0.0	0.9 [-0.8, 2.6]
Opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	1 (0.9)	3 (2.6)	1 (0.9)	1.8 [-1.8, 5.3]	-0.0 [-2.5, 2.4]
Herpes zoster	0	1 (0.9)	4 (3.5)	0.8 [-0.8, 2.5]	3.5 [0.1, 6.9]
Active tuberculosis	0	0	0	0.0	0.0
Possible malignancy	0	0	0	0.0	0.0
Malignancy	0	0	0	0.0	0.0
Non-melanoma skin cancer (NMSC)	0	0	0	0.0	0.0
Malignancy excluding NMSC	0	0	0	0.0	0.0
Lymphoma	0	0	0	0.0	0.0
Hepatic disorder	0	1 (0.9)	2 (1.7)	0.9 [-0.8, 2.6]	1.8 [-0.7, 4.2]
Adjudicated gastrointestinal perforation	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
95% CI for difference was calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test for the comparison of two treatment groups, using study as strata factor.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
MACE defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
VTE include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE)(fatal and non-fatal).

	Japan				
		Active		Treatment Comparison [95% CI]	
	Placebo (N=114) n (%)	UPA 15 mg QD (N=114) n (%)	UPA 30 mg QD (N=115) n (%)	UPA 15 mg QD - Placebo	UPA 30 mg QD - Placebo
Anemia	1 (0.9)	0	1 (0.9)	-0.8 [-2.4, 0.8]	0.0 [-2.4, 2.4]
Neutropenia	0	1 (0.9)	4 (3.5)	0.9 [-0.8, 2.6]	3.5 [0.1, 6.9]
Lymphopenia	0	0	0	0.0	0.0
Creatine phosphokinase (CPK) elevation	1 (0.9)	0	2 (1.7)	-0.8 [-2.4, 0.8]	0.9 [-2.0, 3.8]
Renal dysfunction	0	0	0	0.0	0.0
Adjudicated MACE#	0	1 (0.9)	0	0.9 [-0.8, 2.6]	0.0
Adjudicated VTE##	0	0	0	0.0	0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
95% CI for difference was calculated according to the Cochran-Mantel-Haenszel test for the comparison of two treatment groups, using study as strata factor.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
MACE defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
VTE include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE)(fatal and non-fatal).

相互参照：ISS Table 2.4　1.6.3.1_J

表 2.7.4-170. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の特に注目すべき有害事象の発現割合（全体集団及び日本人集団）

	Japan		Overall	
	UPA 15 mg QD (N=177) n (%)	UPA 30 mg QD (N=181) n (%)	UPA 15 mg QD (N=1371) n (%)	UPA 30 mg QD (N=1378) n (%)
Subjects with any treatment-emergent				
Serious infection	4 (2.3)	3 (1.7)	22 (1.6)	26 (1.9)
Opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	7 (4.0)	6 (3.3)	21 (1.5)	16 (1.2)
Herpes zoster	11 (6.2)	15 (8.3)	37 (2.7)	55 (4.0)
Active tuberculosis	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
Possible malignancy	0	0	4 (0.3)	9 (0.7)
Malignancy	0	0	4 (0.3)	9 (0.7)
Non-melanoma skin cancer (NMSC)	0	0	4 (0.3)	3 (0.2)
Malignancy excluding NMSC	0	0	0	6 (0.4)
Lymphoma	0	1 (0.6)	0	3 (0.2)
Hepatic disorder	6 (3.4)	5 (2.8)	36 (2.6)	46 (3.3)
Adjudicated gastrointestinal perforation	0	0	0	0
Anemia	2 (1.1)	4 (2.2)	9 (0.7)	25 (1.8)
Neutropenia	1 (0.6)	6 (3.3)	21 (1.5)	34 (2.5)
Lymphopenia	0	0	2 (0.1)	6 (0.4)
Creatine phosphokinase (CPK) elevation	2 (1.1)	6 (3.3)	67 (4.9)	90 (6.5)
Renal dysfunction	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
Adjudicated MACE*	1 (0.6)	0	2 (0.1)	1 (<0.1)
Adjudicated VTE**	0	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
* MACE: Major adverse cardiovascular events, defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
** VTE: Venous thromboembolic events, defined as deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (fatal and non-fatal).

相互参照：ISS Table 2.4　2.2.1

表 2.7.4-171. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの特に注目すべき有害事象の発現率（全体集団及び日本人集団）

	Japan		Overall	
	UPA 15 mg QD (N=177) n/PY (n/100 PY) [95% CI]	UPA 30 mg QD (N=181) n/PY (n/100 PY) [95% CI]	UPA 15 mg QD (N=1371) n/PY (n/100 PY) [95% CI]	UPA 30 mg QD (N=1378) n/PY (n/100 PY) [95% CI]
Serious infection	4/134.8 (3.0) [0.8, 7.6]	3/136.2 (2.2) [0.5, 6.4]	22/947.1 (2.3) [1.5, 3.5]	26/966.3 (2.7) [1.8, 3.9]
Opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	7/133.1 (5.3) [2.1, 10.8]	6/133.4 (4.5) [1.7, 9.8]	21/946.7 (2.2) [1.4, 3.4]	16/966.6 (1.7) [0.9, 2.7]
Herpes zoster	11/131.2 (8.4) [4.2, 15.0]	15/130.5 (11.5) [6.4, 19.0]	37/938.9 (3.9) [2.8, 5.4]	55/952.1 (5.8) [4.4, 7.5]
Active tuberculosis	0/135.8	0/137.3	1/954.8 (0.1) [0.0, 0.6]	1/974.1 (0.1) [0.0, 0.6]
Possible malignancy	0/135.8	0/137.3	4/953.0 (0.4) [0.1, 1.1]	9/970.8 (0.9) [0.4, 1.8]
Malignancy	0/135.8	0/137.3	4/953.0 (0.4) [0.1, 1.1]	9/970.8 (0.9) [0.4, 1.8]
Non-melanoma skin cancer (NMSC)	0/135.8	0/137.3	4/953.0 (0.4) [0.1, 1.1]	3/972.2 (0.3) [0.1, 0.9]
Malignancy excluding NMSC	0/135.8	0/137.3	0/955.0	6/972.9 (0.6) [0.2, 1.3]
Lymphoma	0/135.8	1/137.2 (0.7) [0.0, 4.1]	0/955.0	3/973.2 (0.3) [0.1, 0.9]
Hepatic disorder	6/133.4 (4.5) [1.7, 9.8]	5/132.8 (3.8) [1.2, 8.8]	36/938.9 (3.8) [2.7, 5.3]	46/951.0 (4.8) [3.5, 6.5]
Adjudicated gastrointestinal perforation	0/135.8	0/137.3	0/955.0	0/974.2
Anemia	2/134.5 (1.5) [0.2, 5.4]	4/135.6 (3.0) [0.8, 7.6]	9/950.5 (0.9) [0.4, 1.8]	25/960.7 (2.6) [1.7, 3.8]

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (Garwood, 1936).
In the exposure adjusted incidence rate calculation, exposure is calculated from the first dose of upadacitinib.

	Japan		Overall	
	UPA 15 mg QD (N=177) n/PY (n/100 PY) [95% CI]	**UPA 30 mg QD (N=181) n/PY (n/100 PY) [95% CI]**	**UPA 15 mg QD (N=1371) n/PY (n/100 PY) [95% CI]**	**UPA 30 mg QD (N=1378) n/PY (n/100 PY) [95% CI]**
Neutropenia	1/135.2 (0.7) [0.0, 4.1]	6/134.3 (4.5) [1.6, 9.7]	21/945.2 (2.2) [1.4, 3.4]	34/952.6 (3.6) [2.5, 5.0]
Lymphopenia	0/135.8	0/137.3	2/954.1 (0.2) [0.0, 0.8]	6/969.0 (0.6) [0.2, 1.3]
Creatine phosphokinase (CPK) elevation	2/134.9 (1.5) [0.2, 5.4]	6/134.3 (4.5) [1.6, 9.7]	67/915.7 (7.3) [5.7, 9.3]	90/923.9 (9.7) [7.8, 12.0]
Renal dysfunction	0/135.8	0/137.3	1/953.9 (0.1) [0.0, 0.6]	1/974.0 (0.1) [0.0, 0.6]
Adjudicated MACE*	1/135.8 (0.7) [0.0, 4.1]	0/137.3	2/955.0 (0.2) [0.0, 0.8]	1/974.2 (0.1) [0.0, 0.6]
Adjudicated VTE**	0/135.8	0/137.3	0/955.0	0/974.2

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (Garwood, 1936).
In the exposure adjusted incidence rate calculation, exposure is calculated from the first dose of upadacitinib.
* MACE: Major adverse cardiovascular events, defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
** VTE: Venous thromboembolic events, defined as deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (fatal and non-fatal).

相互参照：ISS Table 2.4　2.2.6

表 2.7.4-172. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の特に注目すべき有害事象の発現割合（全体集団及び日本人集団，更新時）

	Japan		Overall	
	UPA 15 mg QD (N=177) n (%)	UPA 30 mg QD (N=181) n (%)	UPA 15 mg QD (N=1372) n (%)	UPA 30 mg QD (N=1380) n (%)
Subjects with any treatment-emergent				
Serious infection	5 (2.8)	5 (2.8)	30 (2.2)	37 (2.7)
Opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	11 (6.2)	8 (4.4)	28 (2.0)	29 (2.1)
Herpes zoster	15 (8.5)	25 (13.8)	56 (4.1)	88 (6.4)
Active tuberculosis	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
Possible malignancy	1 (0.6)	0	7 (0.5)	13 (0.9)
Malignancy	1 (0.6)	0	6 (0.4)	11 (0.8)
Non-melanoma skin cancer (NMSC)	0	0	4 (0.3)	6 (0.4)
Malignancy excluding NMSC	1 (0.6)	0	2 (0.1)	5 (0.4)
Lymphoma	0	1 (0.6)	0	3 (0.2)
Hepatic disorder	8 (4.5)	12 (6.6)	51 (3.7)	68 (4.9)
Adjudicated gastrointestinal perforation	0	0	1 (<0.1)	0
Anemia	4 (2.3)	6 (3.3)	15 (1.1)	41 (3.0)
Neutropenia	2 (1.1)	6 (3.3)	24 (1.7)	41 (3.0)
Lymphopenia	0	1 (0.6)	4 (0.3)	10 (0.7)
Creatine phosphokinase (CPK) elevation	3 (1.7)	10 (5.5)	80 (5.8)	124 (9.0)
Renal dysfunction	0	0	1 (<0.1)	2 (0.1)
Adjudicated MACE*	1 (0.6)	0	3 (0.2)	1 (<0.1)
Adjudicated VTE**	0	0	2 (0.1)	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
* MACE: Major adverse cardiovascular events, defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
** VTE: Venous thromboembolic events, defined as deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (fatal and non-fatal).

相互参照：Updated ISS Table 2.4 2.2.1

表 2.7.4-173. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの特に注目すべき有害事象の発現率（全体集団及び日本人集団，更新時）

	Japan		Overall	
	UPA 15 mg QD (N=177) n/PY (n/100 PY) [95% CI]	UPA 30 mg QD (N=181) n/PY (n/100 PY) [95% CI]	UPA 15 mg QD (N=1372) n/PY (n/100 PY) [95% CI]	UPA 30 mg QD (N=1380) n/PY (n/100 PY) [95% CI]
Serious infection	5/222.5 (2.2) [0.7, 5.2]	5/224.9 (2.2) [0.7, 5.2]	30/1391.1 (2.2) [1.5, 3.1]	37/1430.2 (2.6) [1.8, 3.6]
Opportunistic infection excluding tuberculosis and herpes zoster	11/220.2 (5.0) [2.5, 8.9]	8/220.2 (3.6) [1.6, 7.2]	28/1392.4 (2.0) [1.3, 2.9]	29/1427.1 (2.0) [1.4, 2.9]
Herpes zoster	15/213.8 (7.0) [3.9, 11.6]	25/211.4 (11.8) [7.7, 17.5]	56/1375.7 (4.1) [3.1, 5.3]	88/1397.3 (6.3) [5.1, 7.8]
Active tuberculosis	0/225.5	0/228.3	1/1407.0 (<0.1) [0.0, 0.4]	1/1446.4 (<0.1) [0.0, 0.4]
Possible malignancy	1/225.5 (0.4) [0.0, 2.5]	0/228.3	7/1404.2 (0.5) [0.2, 1.0]	13/1441.4 (0.9) [0.5, 1.5]
Malignancy	1/225.5 (0.4) [0.0, 2.5]	0/228.3	6/1404.3 (0.4) [0.2, 0.9]	11/1441.6 (0.8) [0.4, 1.4]
Non-melanoma skin cancer (NMSC)	0/225.5	0/228.3	4/1404.5 (0.3) [0.1, 0.7]	6/1442.1 (0.4) [0.2, 0.9]
Malignancy excluding NMSC	1/225.5 (0.4) [0.0, 2.5]	0/228.3	2/1406.8 (0.1) [0.0, 0.5]	5/1445.9 (0.3) [0.1, 0.8]
Lymphoma	0/225.5	1/228.2 (0.4) [0.0, 2.4]	0/1407.0	3/1445.5 (0.2) [0.0, 0.6]
Hepatic disorder	8/218.9 (3.7) [1.6, 7.2]	12/218.9 (5.5) [2.8, 9.6]	51/1371.8 (3.7) [2.8, 4.9]	68/1399.9 (4.9) [3.8, 6.2]
Adjudicated gastrointestinal perforation	0/225.5	0/228.3	1/1406.9 (<0.1) [0.0, 0.4]	0/1446.5
Anemia	4/223.4 (1.8) [0.5, 4.6]	6/224.0 (2.7) [1.0, 5.8]	15/1399.5 (1.1) [0.6, 1.8]	41/1420.2 (2.9) [2.1, 3.9]

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (Garwood, 1936).
In the exposure-adjusted incidence rate calculation, exposure is calculated from the first dose of upadacitinib.

	Japan		Overall	
	UPA 15 mg QD (N=177) n/PY (n/100 PY) [95% CI]	**UPA 30 mg QD (N=181) n/PY (n/100 PY) [95% CI]**	**UPA 15 mg QD (N=1372) n/PY (n/100 PY) [95% CI]**	**UPA 30 mg QD (N=1380) n/PY (n/100 PY) [95% CI]**
Neutropenia	2/224.2 (0.9) [0.1, 3.2]	6/222.0 (2.7) [1.0, 5.9]	24/1389.0 (1.7) [1.1, 2.6]	41/1410.7 (2.9) [2.1, 3.9]
Lymphopenia	0/225.5	1/227.8 (0.4) [0.0, 2.4]	4/1405.5 (0.3) [0.1, 0.7]	10/1439.0 (0.7) [0.3, 1.3]
Creatine phosphokinase (CPK) elevation	3/223.1 (1.3) [0.3, 3.9]	10/221.5 (4.5) [2.2, 8.3]	80/1340.0 (6.0) [4.7, 7.4]	124/1353.7 (9.2) [7.6, 10.9]
Renal dysfunction	0/225.5	0/228.3	1/1405.4 (<0.1) [0.0, 0.4]	2/1445.8 (0.1) [0.0, 0.5]
Adjudicated MACE*	1/225.5 (0.4) [0.0, 2.5]	0/228.3	3/1407.0 (0.2) [0.0, 0.6]	1/1446.5 (<0.1) [0.0, 0.4]
Adjudicated VTE**	0/225.5	0/228.3	2/1406.9 (0.1) [0.0, 0.5]	0/1446.5

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (Garwood, 1936).
In the exposure-adjusted incidence rate calculation, exposure is calculated from the first dose of upadacitinib.
* MACE: Major adverse cardiovascular events, defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke.
** VTE: Venous thromboembolic events, defined as deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (fatal and non-fatal).

相互参照：Updated ISS Table 2.4　2.2.6

2.7.4.2.1.5.1 重篤な感染症

背景

アトピー性皮膚炎は，皮膚感染及び全身感染を起こしやすくする可能性のある皮膚の保護機能及び免疫機能の障害を特徴とする[22]。湿疹病変でのウイルス及び細菌の重複感染が，アトピー性皮膚炎の合併症としてよく報告されている[22]。特にブドウ球菌感染は，心内膜炎及び骨髄炎などの侵襲性合併症を引き起こす可能性がある[23]。アトピー性皮膚炎は小児及び成人の両方で，皮膚感染に加えて上気道感染，下気道感染，耳感染及び尿路感染などの皮膚に関連しない感染の発症率の増加にも関連していることが示された[24-27]。成人のアトピー性皮膚炎患者では，死因を問わない死亡率は成人の非アトピー性皮膚炎と比較してわずかに高く（ハザード比：1.27，95%信頼区間：1.11-1.45），死亡の主な原因の 1 つは感染症である（ハザード比：3.71，95%信頼区間：1.43-9.60）[1]。

感染症に関する有害事象を MedDRA 検索基準「感染症」company MedDRA query（以下「CMQ」）によって同定し，その後，重篤度分類基準で重篤に合致する感染を特定した。なお，MedDRA 検索基準「感染症」CMQ は，MedDRA SOC の「感染症および寄生虫症」のみならず「臨床検査」に含まれる MedDRA 基本語も含まれており，より包括的な MedDRA 基本語のリストである。

プラセボ対照併合解析集団

全体集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の重篤な感染症の発現割合を表 2.7.4-174（全体集団及び日本人集団）に示す。

全体集団の重篤な感染症の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 0.7%（7 / 990 名），UPA 30 mg 併合群で 0.5%（5 / 997 名），PBO 併合群で 0.5%（5 / 992 名）で，同程度であった。各併合群で 2 名以上に発現した重篤な感染症は，UPA 15 mg 併合群での虫垂炎（3 名）のみであった。

治験薬の投与中止に至った重篤な感染症の発現割合は UPA 30 mg 併合群で 0.2%（2 / 997 名），PBO 併合群で 0.1%（1 / 992 名）であり，UPA 15 mg 併合群では認められなかった（ISS Table 2.4 1.2.5）。死亡に至った重篤な感染症は認められなかった。

日本人部分集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の日本人部分集団の重篤な感染症の発現割合を表 2.7.4-174（全体集団及び日本人集団）に示す。

日本人部分集団の重篤な感染症の発現割合は，UPA 30 mg 併合群で 0.8%（1 / 127 名）であり，UPA 15 mg 併合群及び PBO 併合群では認められなかった。UPA 30 mg 併合群で発現した重篤な感染症は単純ヘルペスであった。本事象を発現した被験者（M17-377 試験，被験者番号 [redacted]）では，顔面全体の発赤及びそう痒とともに，右前額部及び左頬部の小さなびらん，

紅斑及び小水疱が認められ，Tzanck 試験でウイルス性巨細胞が確認された。その後の症状の改善が乏しかったため，治験責任（担当）医師は被験者の入院が必要と判断した。被験者はヘルペスに対する加療のため入院し，その 5 日後，被験者は退院した。退院後，顔面にあった小さなびらんの消失が診察で確認された。本事象は眼病変を伴わなかった。

青少年被験者の全体集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の青少年被験者の全体集団の重篤な感染症の発現割合を表 2.7.4-175（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示す。

青少年被験者の全体集団では，重篤な感染症の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 0.8%（1 / 124 名），PBO 併合群で 0.8%（1 / 124 名）であり，UPA 30 mg 併合群では認められなかった。内訳は，UPA 15 mg 併合群では膿痂疹（1 名），PBO 併合群では蜂巣炎及び皮下組織膿瘍（各 1 名，同一被験者）であった。青少年被験者の全体集団では，治験薬の投与中止に至った重篤な感染症は認められなかった（ISS Table 2.4　1.6.9.2）。

青少年被験者の日本人部分集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の青少年被験者の日本人部分集団の重篤な感染症の発現割合を表 2.7.4-175（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示す。

青少年被験者の日本人部分集団では，重篤な感染症は認められなかった。

表 2.7.4-174. プラセボ対照併合解析集団の重篤な感染症の発現割合（全体集団及び日本人集団）

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan Placebo (N=124) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=125) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=127) n (%)	Overall Placebo (N=992) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=990) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=997) n (%)
Any adverse event	0	0	1 (0.8)	5 (0.5)	7 (0.7)	5 (0.5)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (0.8)	5 (0.5)	7 (0.7)	5 (0.5)
肛門膿瘍	0	0	0	1 (0.1)	0	0
虫垂炎	0	0	0	0	3 (0.3)	0
蜂巣炎	0	0	0	1 (0.1)	0	0
ヘルペス性状湿疹	0	0	0	0	1 (0.1)	0
単純ヘルペス	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.1)
膿痂疹	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
精巣炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)
扁桃周囲膿瘍	0	0	0	0	1 (0.1)	0
咽頭膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.1)
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0
肺炎	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
ブドウ球菌性肺炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)
ブドウ球菌性敗血症	0	0	0	1 (0.1)	0	0
皮下組織膿瘍	0	0	0	1 (0.1)	0	0
尿路感染	0	0	0	1 (0.1)	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total.
A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

相互参照：ISS Table 2.4　1.3.17.2

表 2.7.4-175. プラセボ対照併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の重篤な感染症の発現割合（全体集団及び日本人集団）

Subgroup: Adolescent

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan Placebo (N=10) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=11) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=12) n (%)	Overall Placebo (N=124) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=124) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=124) n (%)
Any adverse event	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
蜂巣炎	0	0	0	1 (0.8)	0	0
膿痂疹	0	0	0	0	1 (0.8)	0
皮下組織膿瘍	0	0	0	1 (0.8)	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total.
A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

Subgroup: Adult

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan Placebo (N=114) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=114) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=115) n (%)	Overall Placebo (N=868) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=866) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=873) n (%)
Any adverse event	0	0	1 (0.9)	4 (0.5)	6 (0.7)	5 (0.6)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (0.9)	4 (0.5)	6 (0.7)	5 (0.6)
肛門膿瘍	0	0	0	1 (0.1)	0	0
虫垂炎	0	0	0	0	3 (0.3)	0
ヘルペス性状湿疹	0	0	0	0	1 (0.1)	0
単純ヘルペス	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.1)
膿痂疹	0	0	0	1 (0.1)	0	0
精巣炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)
扁桃周囲膿瘍	0	0	0	0	1 (0.1)	0
咽頭膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.1)
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0
肺炎	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
ブドウ球菌性肺炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)
ブドウ球菌性敗血症	0	0	0	1 (0.1)	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total.
A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan Placebo (N=114) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=114) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=115) n (%)	Overall Placebo (N=868) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=866) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=873) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)						
尿路感染	0	0	0	1 (0.1)	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total.
A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

相互参照：ISS Table 2.4　1.6.7.2

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

全体集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの重篤な感染症の発現率（件 / 100 人年）を表 2.7.4-176（全体集団及び日本人集団）に示す。また，全体集団の 100 人年あたりの Grade 3 以上の重篤な感染症の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.4.3.2（全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った重篤な感染症の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.4.4.2（全体集団及び日本人集団）に示した。

全体集団の重篤な感染症の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 2.5 件 / 100 人年（24 件），UPA 30 mg 併合群で 3.4 件 / 100 人年（33 件）であった。UPA 30mg 併合群のうち，4 件が 1 名の青少年被験者で報告されたものであった。各 UPA 併合群で 2 件以上発現した重篤な感染症は，UPA 15 mg 併合群では虫垂炎及びヘルペス性状湿疹（各 0.3 件 / 100 人年，3 件），並びに蜂巣炎及び肺炎（各 0.2 件 / 100 人年，2 件），UPA 30 mg 併合群では肺炎（0.5 件 / 100 人年，5 件）及び帯状疱疹（0.3 件 / 100 人年，3 件）であり，Grade 3 以上の重篤な感染症の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 2.4 件 / 100 人年（23 件），UPA 30 mg 併合群で 2.9 件 / 100 人年（28 件）であった。治験薬の投与中止に至った重篤な感染症の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.3 件 / 100 人年（3 件），UPA 30 mg 併合群で 1.2 件 / 100 人年（12 件）であり，2 件以上発現した事象はなかった。死亡に至った重篤な感染症は認められなかった。

ベースライン時の慢性閉塞性肺疾患の病歴別の重篤な感染症の発現割合及び 100 人年あたりの重篤な感染症の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.8.1.1 及び Table 2.4　2.8.1.2（全体集団及び日本人集団），ベースライン時の糖尿病の病歴別の重篤な感染症の発現割合及び 100 人年あたりの重篤な感染症の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.8.2.1 及び Table 2.4　2.8.2.2（全体集団及び日本人集団），ベースライン時の心血管事象の病歴別の重篤な感染症の発現割合及び 100 人年あたりの重篤な感染症の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.8.3.1 及び Table 2.4　2.8.3.2（全体集団及び日本人集団）に示した。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団で，ベースライン時の慢性閉塞性肺疾患若しくは糖尿病の病歴，又は心血管事象の有無を因子とした部分集団解析を実施した結果，UPA 15 mg 併合群及び UPA 30 mg 併合群のいずれでも，重篤な感染症の 100 人年あたりの発現率は，病歴のない被験者と比較して病歴のある被験者で低い傾向が認められたが，病歴ありの被験者数が少なかったため，結果の解釈には注意が必要である。

重篤な感染症の Kaplan-Meier 曲線を付録 図 2.7.4.7-2 に示した。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の重篤な感染症の Kaplan-Meier プロットから，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg を投与された被験者で，12 ヵ月までの重篤な感染症が発現するリスクの経時的な増加は認められなかった。被験者数が少ないため，12 ヵ月以降の解釈については限界がある。

日本人部分集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の日本人部分集団の 100 人年あたりの重篤な感染症の発現率（件 / 100 人年）を表 2.7.4-176（全体集団及び日本人集団）に示す。また，日本人部分集団の 100 人年あたりの Grade 3 以上の重篤な感染症の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4 2.4.3.2（全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った重篤な感染症の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4 2.4.4.2（全体集団及び日本人集団）に示した。

日本人集団の重篤な感染症の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 2.9 件 / 100 人年（4 件），UPA 30 mg 併合群で 2.2 件 / 100 人年（3 件）であり，いずれも Grade 3 以上であった。内訳は，UPA 15 mg 併合群では蜂巣炎，帯状疱疹，皮膚播種性帯状疱疹及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎（各 0.7 件 / 100 人年，1 件），UPA 30 mg 併合群では帯状疱疹（1.5 件 / 100 人年，2 件）及び単純ヘルペス（0.7 件 / 100 人年，1 件）であり，2 件以上発現した重篤な感染症は，UPA 30 mg 併合群での帯状疱疹のみであった。治験薬の投与中止に至った重篤な感染症の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.7 件 / 100 人年（1 件）であり，UPA 30 mg 併合群では認められなかった。

ベースライン時の慢性閉塞性肺疾患の病歴別の重篤な感染症の発現割合及び 100 人年あたりの重篤な感染症の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4 2.8.1.1 及び Table 2.4 2.8.1.2（全体集団及び日本人集団），ベースライン時の糖尿病の病歴別の重篤な感染症の発現割合及び 100 人年あたりの重篤な感染症の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4 2.8.2.1 及び Table 2.4 2.8.2.2（全体集団及び日本人集団），ベースライン時の心血管事象の病歴別の重篤な感染症の発現割合及び 100 人年あたりの重篤な感染症の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4 2.8.3.1 及び Table 2.4 2.8.3.2（全体集団及び日本人集団）に示した。

日本人部分集団で，ベースライン時の慢性閉塞性肺疾患若しくは糖尿病の病歴，又は心血管事象の有無を因子とした部分集団解析を実施した結果，UPA 15 mg 併合群及び UPA 30 mg 併合群のいずれでも，重篤な感染症の 100 人年あたりの発現率は，病歴のない被験者と比較して病歴のある被験者で低い傾向が認められたが，病歴ありの被験者数が少なかったため，結果の解釈には注意が必要である。

青少年被験者の全体集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の全体集団の 100 人年あたりの重篤な感染症の発現率（件 / 100 人年）を表 2.7.4-177（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示す。また，青少年被験者の 100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った重篤な感染症の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4 2.9.7.2（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の全体集団では，重篤な感染症の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.8 件 / 100 人年（1 件），UPA 30 mg 併合群で 5.2 件 / 100 人年（7 件）であり，UPA 30 mg 併合群で発現率が高かったが，被験者 1 名に同時に 4 件の重篤な感染症が報告されたことが一因として考えられた。いずれの UPA 併合群でも 2 件以上発現した重篤な感染症はなかった。治験薬の投与中止に至った重篤な感染症の 100 人年あたりの発現率は，UPA 30 mg 併合群で 3.7 件 / 100 人年（5 件）であった。

青少年被験者の日本人部分集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の日本人部分集団の 100 人年あたりの重篤な感染症の発現率（件 / 100 人年）を表 2.7.4-177（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示す。また，青少年被験者の日本人部分集団の 100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った重篤な感染症の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.9.7.2（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の日本人部分集団では，重篤な感染症は認められなかった。

表 2.7.4-176. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの重篤な感染症の発現率（全体集団及び日本人集団）

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=135.8) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=137.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1371) (PYS=955.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1378) (PYS=974.2) Events (E/100PY)
Any adverse event	4 (2.9)	3 (2.2)	24 (2.5)	33 (3.4)
眼障害	0	0	1 (0.1)	0
潰瘍性角膜炎	0	0	1 (0.1)	0
感染症および寄生虫症	4 (2.9)	3 (2.2)	23 (2.4)	31 (3.2)
肛門膿瘍	0	0	1 (0.1)	0
虫垂炎	0	0	3 (0.3)	0
乳房膿瘍	0	0	1 (0.1)	0
気管支炎	0	0	0	1 (0.1)
感染性滑液包炎	0	0	0	1 (0.1)
蜂巣炎	1 (0.7)	0	2 (0.2)	1 (0.1)
コロナウイルス感染	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
医療機器関連感染	0	0	1 (0.1)	0
ヘルペス性状湿疹	0	0	3 (0.3)	1 (0.1)
感染性湿疹	0	0	0	1 (0.1)
胃腸炎	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
単純ヘルペス	0	1 (0.7)	0	1 (0.1)
帯状疱疹	1 (0.7)	2 (1.5)	1 (0.1)	3 (0.3)
皮膚播種性帯状疱疹	1 (0.7)	0	1 (0.1)	0
播種性帯状疱疹	0	0	1 (0.1)	0
膿痂疹	0	0	1 (0.1)	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=135.8) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=137.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1371) (PYS=955.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1378) (PYS=974.2) Events (E/100PY)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
椎間板炎	0	0	1 (0.1)	0
関節膿瘍	0	0	0	1 (0.1)
眼部単純ヘルペス	0	0	0	1 (0.1)
精巣炎	0	0	0	1 (0.1)
骨髄炎	0	0	0	1 (0.1)
急性中耳炎	0	0	0	1 (0.1)
扁桃周囲膿瘍	0	0	1 (0.1)	0
咽頭膿瘍	0	0	0	1 (0.1)
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	1 (0.1)	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.7)	0	1 (0.1)	0
肺炎	0	0	2 (0.2)	5 (0.5)
細菌性肺炎	0	0	0	1 (0.1)
ブドウ球菌性肺炎	0	0	0	1 (0.1)
術後創感染	0	0	0	1 (0.1)
腎盂腎炎	0	0	0	1 (0.1)
ウイルス性気道感染	0	0	0	1 (0.1)
ライノウイルス感染	0	0	0	1 (0.1)
敗血症	0	0	0	1 (0.1)
ブドウ球菌性敗血症	0	0	0	1 (0.1)
結核	0	0	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=135.8) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=137.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1371) (PYS=955.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1378) (PYS=974.2) Events (E/100PY)
臨床検査	0	0	0	2 (0.2)
血液培養陽性	0	0	0	1 (0.1)
尿培養陽性	0	0	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

相互参照：ISS Table 2.4　2.4.1.2

表 2.7.4-177. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の 100 人年あたりの重篤な感染症の発現率（全体集団及び日本人集団）

Subgroup: Adolescent

	Japan		Overall	
MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	**UPA 15 mg QD (N=16) (PYS=11.7) Events (E/100PY)**	**UPA 30 mg QD (N=16) (PYS=11.3) Events (E/100PY)**	**UPA 15 mg QD (N=181) (PYS=132.5) Events (E/100PY)**	**UPA 30 mg QD (N=180) (PYS=134.1) Events (E/100PY)**
Any adverse event	0	0	1 (0.8)	7 (5.2)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (0.8)	5 (3.7)
感染性湿疹	0	0	0	1 (0.7)
膿痂疹	0	0	1 (0.8)	0
骨髄炎	0	0	0	1 (0.7)
肺炎	0	0	0	1 (0.7)
腎盂腎炎	0	0	0	1 (0.7)
ブドウ球菌性敗血症	0	0	0	1 (0.7)
臨床検査	0	0	0	2 (1.5)
血液培養陽性	0	0	0	1 (0.7)
尿培養陽性	0	0	0	1 (0.7)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

Subgroup: Adult

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=161) (PYS=124.1) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=165) (PYS=126.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1190) (PYS=822.4) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1198) (PYS=840.1) Events (E/100PY)
Any adverse event	4 (3.2)	3 (2.4)	23 (2.8)	26 (3.1)
眼障害	0	0	1 (0.1)	0
潰瘍性角膜炎	0	0	1 (0.1)	0
感染症および寄生虫症	4 (3.2)	3 (2.4)	22 (2.7)	26 (3.1)
肛門膿瘍	0	0	1 (0.1)	0
虫垂炎	0	0	3 (0.4)	0
乳房膿瘍	0	0	1 (0.1)	0
気管支炎	0	0	0	1 (0.1)
感染性滑液包炎	0	0	0	1 (0.1)
蜂巣炎	1 (0.8)	0	2 (0.2)	1 (0.1)
コロナウイルス感染	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
医療機器関連感染	0	0	1 (0.1)	0
ヘルペス性状湿疹	0	0	3 (0.4)	1 (0.1)
胃腸炎	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
単純ヘルペス	0	1 (0.8)	0	1 (0.1)
帯状疱疹	1 (0.8)	2 (1.6)	1 (0.1)	3 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=161) (PYS=124.1) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=165) (PYS=126.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1190) (PYS=822.4) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1198) (PYS=840.1) Events (E/100PY)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
皮膚播種性帯状疱疹	1 (0.8)	0	1 (0.1)	0
播種性帯状疱疹	0	0	1 (0.1)	0
椎間板炎	0	0	1 (0.1)	0
関節膿瘍	0	0	0	1 (0.1)
眼部単純ヘルペス	0	0	0	1 (0.1)
精巣炎	0	0	0	1 (0.1)
急性中耳炎	0	0	0	1 (0.1)
扁桃周囲膿瘍	0	0	1 (0.1)	0
咽頭膿瘍	0	0	0	1 (0.1)
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	1 (0.1)	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.8)	0	1 (0.1)	0
肺炎	0	0	2 (0.2)	4 (0.5)
細菌性肺炎	0	0	0	1 (0.1)
ブドウ球菌性肺炎	0	0	0	1 (0.1)
術後創感染	0	0	0	1 (0.1)
ウイルス性気道感染	0	0	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

392

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=161) (PYS=124.1) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=165) (PYS=126.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1190) (PYS=822.4) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1198) (PYS=840.1) Events (E/100PY)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
ライノウイルス感染	0	0	0	1 (0.1)
敗血症	0	0	0	1 (0.1)
結核	0	0	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

相互参照：ISS Table 2.4　2.9.5.2

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

全体集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの重篤な感染症の発現率（件 / 100 人年）を表 2.7.4-178（全体集団及び日本人集団）に示す。また，全体集団の 100 人年あたりの Grade 3 以上の重篤な感染症の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.4.3.2（全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った重篤な感染症の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.4.4.2（全体集団及び日本人集団）に示した。

全体集団の重篤な感染症の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 2.4 件 / 100 人年（34 件），UPA 30 mg 併合群で 3.2 件 / 100 人年（46 件）であった。各 UPA 併合群で 2 件以上発現した重篤な感染症は，UPA 15 mg 併合群では虫垂炎（0.3 件 / 100 人年，4 件），ヘルペス性状湿疹（0.2 件 / 100 人年，3 件），並びに蜂巣炎，医療機器関連感染，帯状疱疹，膿痂疹及び肺炎（各 0.1 件 / 100 人年，2 件），UPA 30 mg 併合群では肺炎（0.4 件 / 100 人年，6 件），コロナウイルス感染，単純ヘルペス及び帯状疱疹（各 0.3 件 / 100 人年，4 件），並びにヘルペス性状湿疹及び腎盂腎炎（各 0.1 件 / 100 人年，2 件）であり，Grade 3 以上の重篤な感染症の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 2.3 件 / 100 人年（32 件），UPA 30 mg 併合群で 2.8 件 / 100 人年（40 件）であった。治験薬の投与中止に至った重篤な感染症の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.4 件 / 100 人年（5 件），UPA 30 mg 併合群で 0.8 件 / 100 人年（12 件）であり，2 件以上発現した事象はなかった。

ベースライン時の慢性閉塞性肺疾患の病歴別の重篤な感染症の発現割合及び 100 人年あたりの重篤な感染症の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.8.1.1 及び Table 2.4　2.8.1.2（全体集団及び日本人集団），ベースライン時の糖尿病の病歴別の重篤な感染症の発現割合及び 100 人年あたりの重篤な感染症の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.8.2.1 及び Table 2.4　2.8.2.2（全体集団及び日本人集団），ベースライン時の心血管事象の病歴別の重篤な感染症の発現割合及び 100 人年あたりの重篤な感染症の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.8.3.1 及び Table 2.4　2.8.3.2（全体集団及び日本人集団）に示した。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団で，ベースライン時の慢性閉塞性肺疾患若しくは糖尿病の病歴，又は心血管事象の有無を因子とした部分集団解析を実施した結果，UPA 15 mg 併合群及び UPA 30 mg 併合群のいずれでも，重篤な感染症の 100 人年あたりの発現率は，病歴のない被験者と比較して病歴のある被験者で低い傾向が認められたが，病歴ありの被験者数が少なかったため，結果の解釈には注意が必要である。

重篤な感染症の Kaplan-Meier 曲線を付録 図 2.7.4.7-3 に示した。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の重篤な感染症の Kaplan-Meier プロットから，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg を投与された被験者で，12 ヵ月までの重篤な感染症が発現するリスクの経時的な増加は認められなかった。被験者数が少ないため，12 ヵ月以降の解釈については限界がある。

日本人部分集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の日本人部分集団の 100 人年あたりの重篤な感染症の発現率（件 / 100 人年）を表 2.7.4-178（全体集団及び日本人集団）に示す。また，日本人部分集団の 100 人年あたりの Grade 3 以上の重篤な感染症の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.4.3.2（全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った重篤な感染症の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.4.4.2（全体集団及び日本人集団）に示した。

日本人集団の重篤な感染症の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 2.2 件 / 100 人年（5 件），UPA 30 mg 併合群で 2.2 件 / 100 人年（5 件）であり，いずれも Grade 3 以上であった。内訳は，UPA 15 mg 併合群では虫垂炎，蜂巣炎，帯状疱疹，皮膚播種性帯状疱疹及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎（各 0.4 件 / 100 人年，1 件），UPA 30 mg 併合群では帯状疱疹（1.3 件 / 100 人年，3 件），並びに虫垂炎及び単純ヘルペス（0.4 件 / 100 人年，1 件）であり，2 件以上発現した重篤な感染症は，UPA 30 mg 併合群での帯状疱疹のみであった。治験薬の投与中止に至った重篤な感染症の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.4 件 / 100 人年（1 件）であり，UPA 30 mg 併合群では認められなかった。

ベースライン時の慢性閉塞性肺疾患の病歴別の重篤な感染症の発現割合及び 100 人年あたりの重篤な感染症の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.8.1.1 及び Table 2.4　2.8.1.2（全体集団及び日本人集団），ベースライン時の糖尿病の病歴別の重篤な感染症の発現割合及び 100 人年あたりの重篤な感染症の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.8.2.1 及び Table 2.4　2.8.2.2（全体集団及び日本人集団），ベースライン時の心血管事象の病歴別の重篤な感染症の発現割合及び 100 人年あたりの重篤な感染症の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.8.3.1 及び Table 2.4　2.8.3.2（全体集団及び日本人集団）に示した。

日本人部分集団で，ベースライン時の慢性閉塞性肺疾患若しくは糖尿病の病歴，又は心血管事象の有無を因子とした部分集団解析を実施した結果，UPA 15 mg 併合群及び UPA 30 mg 併合群のいずれでも，重篤な感染症の 100 人年あたりの発現率は，病歴のない被験者と比較して病歴のある被験者で低い傾向が認められたが，病歴ありの被験者数が少なかったため，結果の解釈には注意が必要である。

青少年被験者の全体集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の全体集団の 100 人年あたりの重篤な感染症の発現率（件 / 100 人年）を表 2.7.4-179（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示す。また，青少年被験者の 100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った重篤な感染症の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.9.7.2（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の全体集団では，重篤な感染症の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 2.6 件 / 100 人年（5 件），UPA 30 mg 併合群で 2.5 件 / 100 人年（5 件）であった。申請時カットオフまでに 4 件の重篤な感染症（血液培養陽性，尿培養陽性，骨髄炎，ブドウ球菌性敗血症）が UPA 30 mg 併合群 1 名（M16-045 試験，被験者番号 [redacted]）で報告されたため，更

新時に再度，検討及び集計した。その結果，前述の 4 件のうち 2 件のみ（骨髄炎，ブドウ球菌性敗血症）が重篤な感染症と判定され，UPA 30 mg 併合群の重篤な感染症の 100 人年あたりの発現率は申請時から減少した（申請時：5.2 件 / 100 人年［7 件］）。2 件以上発現した重篤な感染症は，UPA 15 mg 併合群での膿痂疹のみであった。治験薬の投与中止に至った重篤な感染症の 100 人年あたりの発現率は，UPA 30 mg 併合群で 1.5 件 / 100 人年（3 件）であり，同様に申請時から減少した（申請時：3.7 件 / 100 人年［5 件］）。

青少年被験者の日本人部分集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の日本人部分集団の 100 人年あたりの重篤な感染症の発現率（件 / 100 人年）を表 2.7.4-179（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示す。また，青少年被験者の日本人部分集団の 100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った重篤な感染症の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.9.7.2（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の日本人部分集団では，重篤な感染症の発現率（件 / 100 人年）は UPA 15 mg 併合群で 5.0 件 / 100 人年（1 件）であり，UPA 30 mg 併合群では認められなかった。発現した事象は虫垂炎（1 件）であった。治験薬の投与中止に至った重篤な感染症は認められなかった。

表 2.7.4-178. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの重篤な感染症の発現率（全体集団及び日本人集団，更新時）

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
Any adverse event	5 (2.2)	5 (2.2)	34 (2.4)	46 (3.2)
眼障害	0	0	1 (<0.1)	0
潰瘍性角膜炎	0	0	1 (<0.1)	0
感染症および寄生虫症	5 (2.2)	5 (2.2)	33 (2.3)	45 (3.1)
肛門膿瘍	0	0	1 (<0.1)	0
虫垂炎	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (0.3)	1 (<0.1)
異型肺炎	0	0	0	1 (<0.1)
細菌感染	0	0	1 (<0.1)	0
バルトネラ症	0	0	1 (<0.1)	0
乳房膿瘍	0	0	1 (<0.1)	0
気管支炎	0	0	0	1 (<0.1)
感染性滑液包炎	0	0	0	1 (<0.1)
蜂巣炎	1 (0.4)	0	2 (0.1)	0
コロナウイルス感染	0	0	1 (<0.1)	4 (0.3)
医療機器関連感染	0	0	2 (0.1)	0
憩室炎	0	0	0	1 (<0.1)
ヘルペス性状湿疹	0	0	3 (0.2)	2 (0.1)
感染性湿疹	0	0	0	1 (<0.1)
胃腸炎	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
ヘルペス眼感染	0	0	0	1 (<0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

397

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
単純ヘルペス	0	1 (0.4)	0	4 (0.3)
帯状疱疹	1 (0.4)	3 (1.3)	2 (0.1)	4 (0.3)
皮膚播種性帯状疱疹	1 (0.4)	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
播種性帯状疱疹	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
膿痂疹	0	0	2 (0.1)	0
椎間板炎	0	0	1 (<0.1)	0
関節膿瘍	0	0	0	1 (<0.1)
大腸感染	0	0	1 (<0.1)	0
精巣炎	0	0	0	1 (<0.1)
骨髄炎	0	0	0	1 (<0.1)
急性中耳炎	0	0	0	1 (<0.1)
扁桃周囲膿瘍	0	0	1 (<0.1)	0
咽頭膿瘍	0	0	0	1 (<0.1)
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	1 (<0.1)	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.4)	0	1 (<0.1)	0
肺炎	0	0	2 (0.1)	6 (0.4)
細菌性肺炎	0	0	0	1 (<0.1)
ブドウ球菌性肺炎	0	0	0	1 (<0.1)
術後創感染	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
肺結核	0	0	1 (<0.1)	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

398

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
腎盂腎炎	0	0	0	2 (0.1)
ウイルス性気道感染	0	0	0	1 (<0.1)
ライノウイルス感染	0	0	0	1 (<0.1)
敗血症	0	0	0	1 (<0.1)
ブドウ球菌性敗血症	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
結核	0	0	0	1 (<0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	1 (<0.1)
真珠腫	0	0	0	1 (<0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

相互参照：Updated ISS Table 2.4　2.4.1.2

表 2.7.4-179. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の 100 人年あたりの重篤な感染症の発現率（全体集団及び日本人集団，更新時）

Subgroup: Adolescent

	Japan		Overall	
MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	**UPA 15 mg QD (N=16) (PYS=19.9) Events (E/100PY)**	**UPA 30 mg QD (N=16) (PYS=18.3) Events (E/100PY)**	**UPA 15 mg QD (N=181) (PYS=194.3) Events (E/100PY)**	**UPA 30 mg QD (N=180) (PYS=197.0) Events (E/100PY)**
Any adverse event	1 (5.0)	0	5 (2.6)	5 (2.5)
感染症および寄生虫症	1 (5.0)	0	5 (2.6)	5 (2.5)
虫垂炎	1 (5.0)	0	1 (0.5)	0
細菌感染	0	0	1 (0.5)	0
バルトネラ症	0	0	1 (0.5)	0
感染性湿疹	0	0	0	1 (0.5)
膿痂疹	0	0	2 (1.0)	0
骨髄炎	0	0	0	1 (0.5)
肺炎	0	0	0	1 (0.5)
腎盂腎炎	0	0	0	1 (0.5)
ブドウ球菌性敗血症	0	0	0	1 (0.5)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

Subgroup: Adult

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=161) (PYS=205.6) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=165) (PYS=210.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1191) (PYS=1212.7) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1200) (PYS=1249.5) Events (E/100PY)
Any adverse event	4 (1.9)	5 (2.4)	29 (2.4)	41 (3.3)
眼障害	0	0	1 (<0.1)	0
潰瘍性角膜炎	0	0	1 (<0.1)	0
感染症および寄生虫症	4 (1.9)	5 (2.4)	28 (2.3)	40 (3.2)
肛門膿瘍	0	0	1 (<0.1)	0
虫垂炎	0	1 (0.5)	3 (0.2)	1 (<0.1)
異型肺炎	0	0	0	1 (<0.1)
乳房膿瘍	0	0	1 (<0.1)	0
気管支炎	0	0	0	1 (<0.1)
感染性滑液包炎	0	0	0	1 (<0.1)
蜂巣炎	1 (0.5)	0	2 (0.2)	0
コロナウイルス感染	0	0	1 (<0.1)	4 (0.3)
医療機器関連感染	0	0	2 (0.2)	0
憩室炎	0	0	0	1 (<0.1)
ヘルペス性状湿疹	0	0	3 (0.2)	2 (0.2)
胃腸炎	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=161) (PYS=205.6) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=165) (PYS=210.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1191) (PYS=1212.7) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1200) (PYS=1249.5) Events (E/100PY)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
ヘルペス眼感染	0	0	0	1 (<0.1)
単純ヘルペス	0	1 (0.5)	0	4 (0.3)
帯状疱疹	1 (0.5)	3 (1.4)	2 (0.2)	4 (0.3)
皮膚播種性帯状疱疹	1 (0.5)	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
播種性帯状疱疹	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
椎間板炎	0	0	1 (<0.1)	0
関節膿瘍	0	0	0	1 (<0.1)
大腸感染	0	0	1 (<0.1)	0
精巣炎	0	0	0	1 (<0.1)
急性中耳炎	0	0	0	1 (<0.1)
扁桃周囲膿瘍	0	0	1 (<0.1)	0
咽頭膿瘍	0	0	0	1 (<0.1)
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	1 (<0.1)	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.5)	0	1 (<0.1)	0
肺炎	0	0	2 (0.2)	5 (0.4)
細菌性肺炎	0	0	0	1 (<0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=161) (PYS=205.6) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=165) (PYS=210.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1191) (PYS=1212.7) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1200) (PYS=1249.5) Events (E/100PY)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
ブドウ球菌性肺炎	0	0	0	1 (<0.1)
術後創感染	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
肺結核	0	0	1 (<0.1)	0
腎盂腎炎	0	0	0	1 (<0.1)
ウイルス性気道感染	0	0	0	1 (<0.1)
ライノウイルス感染	0	0	0	1 (<0.1)
敗血症	0	0	0	1 (<0.1)
ブドウ球菌性敗血症	0	0	1 (<0.1)	0
結核	0	0	0	1 (<0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	1 (<0.1)
真珠腫	0	0	0	1 (<0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

相互参照：Updated ISS Table 2.4　2.9.5.2

403

2.7.4.2.1.5.2 日和見感染

背景

一般的に，アトピー性皮膚炎はウイルス，細菌及び真菌感染症のリスク増加と関連している[24, 28, 29]。正確なメカニズムは不明であるが，遺伝的感受性と皮膚保護機能不全の相互作用が，全般的な感染症のリスク増加の一因となっているようである。

アトピー性皮膚炎では，黄色ブドウ球菌定着，伝染性軟属腫及びヘルペス性状湿疹などの特定の皮膚感染症の発現率が高くなる。実際に，皮膚感染症の素因は，アトピー性皮膚炎の Hanifin & Rajka の診断基準の 1 つである。皮膚感染症の素因は多因子性であり，表皮バリア機能の低下，抗菌ペプチドの発現低下及び皮膚の自然免疫反応異常などによるものと考えられている[30]。

大部分のヘルペス性状湿疹がアトピー性皮膚炎の患者で発現しているにもかかわらず，ヘルペス性状湿疹の疫学的研究は少ない[31]。実際，米国の 2002 年～2012 年の入院患者の実例により，ヘルペス性状湿疹とアトピー性皮膚炎の強い相関関係が示されている（オッズ比 11.72，95%信頼区間 9.48-14.49）。この研究で，入院期間の延長と費用の増加は人種（アジア人）と関連していた[32]。更に，ヘルペス性状湿疹の発現のリスク因子が未治療のアトピー性皮膚炎及びアトピー性皮膚炎の早期発症であることが明らかにされている[31]。

アトピー性皮膚炎の患者はヘルペス性状湿疹（湿疹面積，重症度指数及び体表面積による評価で重度のものを含む）に感染しやすい集団がいることが示唆されている。また，ヘルペス性状湿疹に易感染性のアトピー性皮膚炎患者は，食物アレルギー又は喘息の既往を有する可能性が高いことも示唆されている[33]。

現在の治療法がアトピー性皮膚炎の患者でのヘルペス性状湿疹のリスクに及ぼす効果についてはほとんど知られていないが，ヘルペス性状湿疹はデュピルマブの投与を受けていた患者でも報告されている[34]（16 週間のプラセボ対照期間にデュピルマブ群及びプラセボ群で 0.4%～0.6%の発現）（デュピルマブのアトピー性皮膚炎の申請時の FDA Medical Review[80]）。ヘルペス性状湿疹の発現率は，プラセボ群で 100 人年あたり 2.380 名，デュピルマブ群で 100 人年あたり 0.735 名であったと報告されている[34]。

すべての日和見感染は，MedDRA 検索基準「結核及び帯状疱疹を除く日和見感染」CMQ を用いて特定した。本 CMQ は，Winthrop[35] が提案した日和見感染の定義を一部改変したもので，咽頭及び食道のカンジタ感染症を含む一方で，口腔カンジダ症は除外した。また，個々の発生率を得るために活動性結核の事象及び帯状疱疹の事象は異なる CMQ で特定され，それぞれ 2.7.4.2.1.5.3 項及び 2.7.4.2.1.5.4 項で検討する。

プラセボ対照併合解析集団

全体集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の結核及び帯状疱疹を除く日和見感染（以下「日和見感染」）の発現割合を付録 表 2.7.4.7-65（全体集団及び日本人集団）に示した。

404

全体集団の日和見感染の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 0.9%（9 / 990 名），UPA 30 mg 併合群で 0.8%（8 / 997 名），PBO 併合群で 0.4%（4 / 992 名）であった。各併合群で 2 名以上に発現した日和見感染は，いずれの併合群でもヘルペス性状湿疹（UPA 15 mg 併合群 5 名，UPA 30 mg 併合群 5 名，PBO 併合群 2 名）及びカポジ水痘様発疹（UPA 15 mg 併合群 4 名，UPA 30 mg 併合群 3 名，PBO 併合群 2 名）であった。死亡に至った日和見感染は認められなかった。UPA 15 mg 併合群で重篤なヘルペス性湿疹が 1 件認められた（ISS Table 2.4　1.3.9）。

日本人部分集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の日本人部分集団の日和見感染の発現割合を付録 表 2.7.4.7-65（全体集団及び日本人集団）に示した。

日本人部分集団の日和見感染の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 3.2%（4 / 125 名），UPA 30 mg 併合群で 0.8%（1 / 127 名），PBO 併合群で 0.8%（1 / 124 名）であった。発現した事象はカポジ水痘様発疹（UPA 15 mg 併合群 4 名，UPA 30 mg 併合群 1 名，PBO 併合群 1 名）のみであった。

青少年被験者の全体集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の青少年被験者の全体集団の日和見感染の発現割合を付録 表 2.7.4.7-66（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の全体集団では，日和見感染の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 0.8%（1 / 124 名）であり，UPA 30 mg 併合群及び PBO 併合群では認められなかった。UPA 15 mg 併合群で発現した事象はカポジ水痘様発疹であった。

青少年被験者の日本人部分集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の青少年被験者の日本人部分集団の日和見感染の発現割合を付録 表 2.7.4.7-66（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の日本人部分集団では，日和見感染の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 9.1%（1 / 11 名）であり，UPA 30 mg 併合群及び PBO 併合群では認められなかった。UPA 15 mg 併合群で発現した事象はカポジ水痘様発疹であった。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

全体集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの日和見感染の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-67（全体集団及び日本人集団）に示した。また，100 人年あたりの重篤な日和見感染の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.4.2.1（全体集団及び日本人集団），100 人年あたりの Grade 3 以上の日和見感染の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.4.3.3

405

（全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った日和見感染の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.4.4.3（全体集団及び日本人集団）に示した。

全体集団の日和見感染の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 2.4 件 / 100 人年（23 件），UPA 30 mg 併合群で 2.3 件 / 100 人年（22 件）と同程度であった。各 UPA 併合群で 2 件以上発現した日和見感染は，いずれの UPA 併合群でもヘルペス性状湿疹（UPA 15 mg 併合群 1.7 件 / 100 人年［16 件］，UPA 30 mg 併合群 1.1 件 / 100 人年［11 件］）及びカポジ水痘様発疹（UPA 15 mg 併合群 0.6 件 / 100 人年［6 件］，UPA 30 mg 併合群 1.1 件 / 100 人年［11 件］）であり，大部分は Grade 2 以下であった。重篤な日和見感染の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.4 件 / 100 人年（4 件），UPA 30 mg 併合群で 0.1 件 / 100 人年（1 件）であり，2 件以上発現した事象は UPA 15 mg 併合群でのヘルペス性状湿疹（0.3 件 / 100 人年［3 件］）であった。治験薬の投与中止に至った日和見感染の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.3 件 / 100 人年（3 件），UPA 30 mg 併合群で 0.2 件 / 100 人年（2 件）であり，2 件以上発現した事象はなかった。死亡に至った日和見感染は認められなかった。重篤な有害事象として，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎が 1 名で認められた。ウパダシチニブ 15 mg 投与中の 5[redacted] 歳の男性に発現し，喘息，甲状腺機能低下症，高血圧，過去の喫煙歴の既往以外のリスク因子はなく，β-D-グルカン増加によりニューモシスチス・イロベチイ肺炎と診断された。被験者は治験薬の投与を中止し，その後回復した（M17-377 試験，被験者番号[redacted]）。

日和見感染の Kaplan-Meier 曲線を付録 図 2.7.4.7-4 に示した。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の日和見感染の Kaplan-Meier プロットから，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg を投与された被験者で，日和見感染が発現するリスクの経時的な増加は認められなかった。

日本人部分集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の日本人部分集団の 100 人年あたりの日和見感染の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-67（全体集団及び日本人集団）に示した。また，日本人部分集団の 100 人年あたりの重篤な日和見感染の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.4.2.1（全体集団及び日本人集団），100 人年あたりの Grade 3 以上の日和見感染の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.4.3.3（全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った日和見感染の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.4.4.3（全体集団及び日本人集団）に示した。

日本人部分集団の日和見感染の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 5.2 件 / 100 人年（7 件），UPA 30 mg 併合群で 5.8 件 / 100 人年（8 件）と同程度であった。各 UPA 併合群で 2 件以上発現した日和見感染は，いずれの UPA 併合群でもカポジ水痘様発疹（UPA 15 mg 併合群 4.4 件 / 100 人年［6 件］，UPA 30 mg 併合群 5.8 件 / 100 人年［8 件］）であり，ほとんどが Grade 2 以下であった。重篤な日和見感染の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.7 件 / 100 人年（1 件，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎）であり，UPA 30 mg 併合群では

認められなかった。治験薬の投与中止に至った日和見感染の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 1.5 件 / 100 人年（2 件）であり，UPA 30 mg 併合群では認められなかった。内訳は，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及びカポジ水痘様発疹（各 1 件）であった。

青少年被験者の全体集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の全体集団の 100 人年あたりの日和見感染の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-68（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。また，青少年被験者の全体集団の 100 人年あたりの重篤な日和見感染の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4 2.9.6.1（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った日和見感染を ISS Table 2.4 2.9.7.3（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の全体集団の日和見感染の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 1.5 件 / 100 人年（2 件），UPA 30 mg 併合群で 0.7 件 / 100 人年（1 件）と同程度であった。いずれの UPA 併合群でも 2 件以上発現した日和見感染はなかった。UPA 併合群にヘルペス性状湿疹（各 1 件）が認められ，各併合群の発現率は同程度であった。UPA 15 mg 併合群にカポジ水痘様発疹（1 件）が認められた。いずれの併合群でも重篤な日和見感染又は治験薬の投与中止に至った日和見感染は認められなかった。

青少年被験者の日本人部分集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の日本人部分集団の 100 人年あたりの日和見感染の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-68（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。また，青少年被験者の日本人部分集団の 100 人年あたりの重篤な日和見感染の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4 2.9.6.1（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った日和見感染を ISS Table 2.4 2.9.7.3（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の日本人部分集団の日和見感染の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 8.6 件 / 100 人年（1 件）であり，UPA 30 mg 併合群では認められなかった。UPA 15 mg 併合群で発現した事象はカポジ水痘様発疹であった。いずれの併合群でも重篤な日和見感染又は治験薬の投与中止に至った日和見感染は認められなかった。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

全体集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの日和見感染の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-69（全体集団及び日本人集団）に示した。また，100 人年あたりの重篤な日和見感染の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4 2.4.2.1（全体集団及

び日本人集団），100 人年あたりの Grade 3 以上の日和見感染の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.4.3.3（全体集団及び日本人集団），100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った日和見感染の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.4.4.3（全体集団及び日本人集団）に示した。

全体集団の日和見感染の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 2.3 件 / 100 人年（33 件），UPA 30 mg 併合群で 2.6 件 / 100 人年（37 件）と同程度であった。各 UPA 併合群で 2 件以上発現した日和見感染は，いずれの UPA 併合群でもヘルペス性状湿疹（UPA 15 mg 併合群 1.4 件 / 100 人年［20 件］，UPA 30 mg 併合群 1.4 件 / 100 人年［20 件］）及びカポジ水痘様発疹（UPA 15 mg 併合群 0.9 件 / 100 人年［12 件］，UPA 30 mg 併合群 1.1 件 / 100 人年［16 件］）であり，大部分は Grade 2 以下であった。重篤な日和見感染の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.3 件 / 100 人年（4 件），UPA 30 mg 併合群で 0.1 件 / 100 人年（2 件）であり，2 件以上発現した事象はヘルペス性状湿疹（UPA 15 mg 併合群 0.2 件 / 100 人年［3 件］，UPA 30 mg 併合群 0.1 件 / 100 人年［2 件］）であった。治験薬の投与中止に至った日和見感染の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.2 件 / 100 人年（3 件），UPA 30 mg 併合群で 0.2 件 / 100 人年（3 件）であり，2 件以上発現した事象は UPA 30 mg 併合群でのヘルペス性状湿疹（0.1 件 / 100 人年［2 件］）であった。重篤な有害事象として，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎が 1 名で認められた。ウパダシチニブ 15 mg 投与中の 5[redacted] 歳の男性に発現し，喘息，甲状腺機能低下症，高血圧，過去の喫煙歴の既往以外のリスク因子はなく，β-D-グルカン増加によりニューモシスチス・イロベチイ肺炎と診断された。被験者は治験薬の投与を中止し，その後回復した（M17-377 試験，被験者番号[redacted]）。

日和見感染の Kaplan-Meier 曲線を付録 図 2.7.4.7-5 に示した。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の日和見感染の Kaplan-Meier プロットから，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg を投与された被験者で，日和見感染が発現するリスクの経時的な増加は認められなかった。

日本人部分集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の日本人部分集団の 100 人年あたりの日和見感染の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-69（全体集団及び日本人集団）に示した。また，日本人部分集団の 100 人年あたりの重篤な日和見感染の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.4.2.1（全体集団及び日本人集団），100 人年あたりの Grade 3 以上の日和見感染の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.4.3.3（全体集団及び日本人集団），100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った日和見感染の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.4.4.3（全体集団及び日本人集団）に示した。

日本人部分集団の日和見感染の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 5.8 件 / 100 人年（13 件），UPA 30 mg 併合群で 4.4 件 / 100 人年（10 件）と同程度であった。各 UPA 併合群で 2 件以上発現した日和見感染は，いずれの UPA 併合群でもカポジ水痘様発疹（UPA 15 mg

併合群 5.3 件 / 100 人年［12 件］，UPA 30 mg 併合群 4.4 件 / 100 人年［10 件］）であり，ほとんどが Grade 2 以下であった。重篤な日和見感染の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.4 件 / 100 人年（1 件，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎）であり，UPA 30 mg 併合群では認められなかった。治験薬の投与中止に至った日和見感染の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.9 件 / 100 人年（2 件）であり，UPA 30 mg 併合群では認められなかった。内訳は，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及びカポジ水痘様発疹（各 1 件）であった。

青少年被験者の全体集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の全体集団の 100 人年あたりの日和見感染の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-70（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。また，青少年被験者の全体集団の 100 人年あたりの重篤な日和見感染の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4 2.9.6.1（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った日和見感染を Updated ISS Table 2.4 2.9.7.3（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の全体集団の日和見感染の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 1.0 件 / 100 人年（2 件），UPA 30 mg 併合群で 0.5 件 / 100 人年（1 件）と同程度であった。いずれの UPA 併合群でも 2 件以上発現した日和見感染はなかった。いずれの UPA 併合群にもヘルペス性状湿疹（各 1 件）が認められた。また，UPA 15 mg 併合群にカポジ水痘様発疹（1 件）が認められた。いずれの併合群でも重篤な日和見感染又は治験薬の投与中止に至った日和見感染は認められなかった。

青少年被験者の日本人部分集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の日本人部分集団の 100 人年あたりの日和見感染の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-70（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。また，青少年被験者の日本人部分集団の 100 人年あたりの重篤な日和見感染の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4 2.9.6.1（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った日和見感染を Updated ISS Table 2.4 2.9.7.3（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の日本人部分集団の日和見感染の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 5.0 件 / 100 人年（1 件）であり，UPA 30 mg 併合群では認められなかった。UPA 15 mg 併合群で発現した事象はカポジ水痘様発疹であった。いずれの併合群でも重篤な日和見感染又は治験薬の投与中止に至った日和見感染は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.3 活動性結核

背景

活動性結核は 2018 年に世界中で推定 1000 万人（範囲：900 万～1110 万人）に発病した[36]。活動性結核（新規及び再発）の発現率は，世界中で年間 10 万人あたり 132 人であり，範囲は年間 10 万人あたり 28 人（欧州）～年間 10 万人あたり 554 人（フィリピン）であった[36]。米国の 2002～2012 年の Nationwide Inpatient Sample（NIS）では，アトピー性皮膚炎又は湿疹と診断された入院患者での結核有病率は 0.3%（95%信頼区間：0.2%–0.3%）であった。アトピー性皮膚炎及び湿疹は結核と有意に関連し，調整オッズ比は 1.57（95%信頼区間：1.41–1.76）であった[30]。

アトピー性皮膚炎患者を対象としたウパダシチニブの国際共同第 III 相試験では，被験者は，スクリーニング時にクォンティフェロン® TB ゴールド検査（T-スポット.TB 検査などと同様のインターフェロン-γ遊離試験）により結核感染を確認した。クォンティフェロン® TB ゴールド検査が不可能な特定の試験実施施設のみ精製ツベルクリン蛋白皮膚検査が行われた。活動性結核の所見（胸部 X 線検査結果も含む）が認められた患者又は結核に関する除外基準に抵触した患者は試験の対象から除外した。潜伏結核が認められた場合は，治験薬初回投与の 2 週間以上前（当該地域のガイドラインで規定されている期間が長い場合はそちらに従う）から適切な予防的処置を開始したあと，試験に登録することを可能とした。スクリーニング時，又はその後の結核検査が陰性であった被験者に対しては毎年結核検査が行われた。試験期間中に活動性結核を発現した被験者は，治験薬の投与を中止しなければならなかった。

すべての活動性結核は，MedDRA 検索式「活動性結核」CMQ を用いて特定した。

プラセボ対照併合解析集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の活動性結核の発現割合を ISS Table 2.4　1.3.17.17（全体集団及び日本人集団）に示した。

いずれの併合群でも，活動性結核は認められなかった。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

全体集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの活動性結核の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-71（全体集団及び日本人集団）に示した。また，100 人年あたりの重篤な活動性結核の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.4.2.15（全体集団及び日本人集団），100 人年あたりの Grade 3 以上の活動性結核の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.4.3.17（全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った活動性結核の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.4.4.17（全体集団及び日本人集団）に示した。

全体集団の活動性結核の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.1 件 / 100 人年（1 件），UPA 30 mg 併合群で 0.1 件 / 100 人年（1 件）であった。UPA 15 mg 併合群では肺結

核，UPA 30 mg 併合群では結核が発現し，UPA 15 mg 併合群の肺結核は Grade 3 以上であった。重篤な活動性結核の 100 人年あたりの発現率は，UPA 30 mg 併合群で 0.1 件 / 100 人年（1 件）であり，UPA 15 mg 併合群では認められなかった。治験薬の投与中止に至った活動性結核の 100 人年あたりの発現率は，UPA 30 mg 併合群で 0.1 件 / 100 人年（1 件）であり，UPA 15 mg 併合群では認められなかった。死亡に至った活動性結核は認められなかった。

日本人部分集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の日本人部分集団の 100 人年あたりの活動性結核の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-71（全体集団及び日本人集団）に示した。

日本人部分集団では，いずれの UPA 併合群でも活動性結核は認められなかった。

青少年被験者の全体集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の全体集団の 100 人年あたりの活動性結核の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-72（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の全体集団では，いずれの UPA 併合群でも活動性結核は認められなかった。

青少年被験者の日本人部分集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の日本人部分集団の 100 人年あたりの活動性結核の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-72（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の日本人部分集団では，いずれの UPA 併合群でも活動性結核は認められなかった。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

全体集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの活動性結核の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-73（全体集団及び日本人集団）に示した。また，100 人年あたりの重篤な活動性結核の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4 2.4.2.15（全体集団及び日本人集団），100 人年あたりの Grade 3 以上の活動性結核の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4 2.4.3.17（全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った活動性結核の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4 2.4.4.17（全体集団及び日本人集団）に示した。

全体集団の活動性結核の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.1 件未満 / 100 人年（1 件），UPA 30 mg 併合群で 0.1 件未満 / 100 人年（1 件）であった。UPA 15 mg 併合群で

は肺結核，UPA 30 mg 併合群では結核が発現し，UPA 15 mg 併合群の肺結核は Grade 3 以上であった。重篤な活動性結核の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.1 件未満 / 100 人年（1 件），UPA 30 mg 併合群で 0.1 件未満 / 100 人年（1 件）であった。治験薬の投与中止に至った活動性結核の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.1 件未満 / 100 人年（1 件），UPA 30 mg 併合群で 0.1 件未満 / 100 人年（1 件）であった。死亡に至った活動性結核は認められなかった。

日本人部分集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の日本人部分集団の 100 人年あたりの活動性結核の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-73（全体集団及び日本人集団）に示した。

日本人部分集団では，いずれの UPA 併合群でも活動性結核は認められなかった。

青少年被験者の全体集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の全体集団の 100 人年あたりの活動性結核の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-74（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の全体集団では，いずれの UPA 併合群でも活動性結核は認められなかった。

青少年被験者の日本人部分集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の日本人部分集団の 100 人年あたりの活動性結核の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-74（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の日本人部分集団では，いずれの UPA 併合群でも活動性結核は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.4 帯状疱疹

背景

年齢，性別及び 2010 年の米国の国勢調査人口で調整後の帯状疱疹の発現率は，20 歳以上の成人で約 10 件 / 1000 人年であった [37]。アトピー性皮膚炎患者では，帯状疱疹などのヘルペス感染のリスクが高くなる [38]。また，年齢の増加と免疫抑制も既知のリスク因子である。全身療法に関連する帯状疱疹の発現率は，疾患の重症度及び全身療法の種類によって異なる。アトピー性皮膚炎患者を対象としたデュピルマブの臨床試験では，帯状疱疹の発現率はプラセボ群では 1.4 件 / 100 人年であったのに対し，デュピルマブ群では 0.4 件 / 100 人年であった [34]。ヤヌスキナーゼ（以下「JAK」）阻害剤は帯状疱疹のリスク増加と関連しており，アジア地域の患者でのリスクが最も高い [39]。

ウパダシチニブのアトピー性皮膚炎を対象とした国際共同第 III 相試験では，再発性若しくは播種性帯状疱疹，又は播種性単純ヘルペスの既往を有する被験者を試験対象から除外した。

すべての非重篤及び重篤な帯状疱疹の事象は，帯状疱疹後神経痛の基本語を含む MedDRA 検索基準「帯状疱疹」CMQ を用いて特定した。また，国際共同第 III 相試験の試験期間中には，治験責任（担当）医師に帯状疱疹の範囲を追加症例報告書に報告するよう依頼した。以下にその要約を示した。

ウパダシチニブ投与を受けた被験者での帯状疱疹発現に影響を与えうるリスク因子を評価するため，5 つの部分集団カテゴリーについて検討した。部分集団カテゴリーには，地域（北米，西欧，オセアニア，ラテンアメリカ，東欧，アジア，その他），年齢（50 歳未満，50 歳以上 65 歳未満，65 歳以上），帯状疱疹の既往歴（有，無），帯状疱疹ワクチンの接種歴（有，無），及びベースライン時の副腎皮質ステロイドの併用（有，無）が含まれた。

プラセボ対照併合解析集団

全体集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の帯状疱疹の発現割合を表 2.7.4-180（全体集団及び日本人集団）に示す。

全体集団の帯状疱疹の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 1.4%（14 / 990 名），UPA 30 mg 併合群で 1.8%（18 / 997 名），PBO 併合群で 0.5%（5 / 992 名）であった。重篤な帯状疱疹，治験薬の投与中止又は死亡に至った帯状疱疹は認められなかった（ISS Table 2.4　1.2.3，ISS Table 2.4　1.2.5，ISS Table 2.4　1.3.6）。

地域，年齢，帯状疱疹ワクチンの接種歴及び帯状疱疹の既往歴別の帯状疱疹の発現割合を ISS Table 2.4　1.7.1（地域別），Table 2.4　1.7.2（年齢別），Table 2.4　1.7.3（帯状疱疹ワクチンの接種歴別）及び Table 2.4　1.7.4（帯状疱疹の既往歴別）に示した。また，帯状疱疹を発現した被験者の罹患範囲の要約を ISS Table 2.4　1.7.5 に示した。

地域による部分集団解析では，帯状疱疹の発現割合はアジア（日本以外）で高かった。年齢による部分集団解析では，65 歳以上の被験者では帯状疱疹は認められなかったものの，65 歳以上の被験者数は少ないため（PBO 併合群 41 名，UPA 15 mg 併合群 37 名，UPA 30 mg 併合群 55 名），この結果の解釈には注意が必要である。帯状疱疹ワクチンの接種歴及び帯状疱疹の既往歴の有無による部分集団解析では一定の傾向は認められなかった。

日本人部分集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の日本人部分集団の帯状疱疹の発現割合を表 2.7.4-180（全体集団及び日本人集団）に示す。

日本人部分集団の帯状疱疹の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 0.8%（1 / 125 名），UPA 30 mg 併合群で 3.1%（4 / 127 名）であり，PBO 併合群では認められなかった。

年齢及び帯状疱疹の既往歴別の帯状疱疹の発現割合を ISS Table 2.4　1.7.2（年齢別）及び Table 2.4　1.7.4（帯状疱疹の既往歴別）に示した。

年齢による部分集団解析では，一定の傾向は認められなかった。帯状疱疹の既往歴の有無による部分集団解析では，既往歴有の被験者数が少なかったため，既往歴の有無による帯状疱疹の発現割合について明確な結論は得られなかった。

青少年被験者の全体集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の青少年被験者の全体集団の帯状疱疹の発現割合を表 2.7.4-181（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示す。

青少年被験者の全体集団では，帯状疱疹の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 0.8%（1 / 124 名），UPA 30 mg 併合群で 2.4%（3 / 124 名）であり，PBO 併合群では認められなかった。青少年被験者の全体集団では，重篤な帯状疱疹は認められなかった（ISS Table 2.4　1.6.3.2）。

青少年被験者の日本人部分集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の青少年被験者の日本人部分集団の帯状疱疹の発現割合を表 2.7.4-181（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示す。

青少年被験者の日本人部分集団では，帯状疱疹は認められなかった。

表 2.7.4-180. プラセボ対照併合解析集団の帯状疱疹の発現割合（全体集団及び日本人集団）

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan Placebo (N=124) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=125) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=127) n (%)	Overall Placebo (N=992) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=990) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=997) n (%)
Any adverse event	0	1 (0.8)	4 (3.1)	5 (0.5)	14 (1.4)	18 (1.8)
感染症および寄生虫症	0	1 (0.8)	4 (3.1)	5 (0.5)	14 (1.4)	18 (1.8)
帯状疱疹	0	1 (0.8)	4 (3.1)	5 (0.5)	14 (1.4)	18 (1.8)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total.
A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

相互参照：ISS Table 2.4 1.3.17.14

表 2.7.4-181. プラセボ対照併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の帯状疱疹の発現割合（全体集団及び日本人集団）

Subgroup: Adolescent

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan Placebo (N=10) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=11) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=12) n (%)	Overall Placebo (N=124) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=124) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=124) n (%)
Any adverse event	0	0	0	0	1 (0.8)	3 (2.4)
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	1 (0.8)	3 (2.4)
帯状疱疹	0	0	0	0	1 (0.8)	3 (2.4)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total.
A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

416

Subgroup: Adult

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan Placebo (N=114) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=114) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=115) n (%)	Overall Placebo (N=868) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=866) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=873) n (%)
Any adverse event	0	1 (0.9)	4 (3.5)	5 (0.6)	13 (1.5)	15 (1.7)
感染症および寄生虫症	0	1 (0.9)	4 (3.5)	5 (0.6)	13 (1.5)	15 (1.7)
帯状疱疹	0	1 (0.9)	4 (3.5)	5 (0.6)	13 (1.5)	15 (1.7)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total.
A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

相互参照：ISS Table 2.4　1.6.7.14

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

全体集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率（件 / 100 人年）を表 2.7.4-182（全体集団及び日本人集団）に示す。また，全体集団の 100 人年あたりの重篤な帯状疱疹の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.4.2.12（全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの Grade 3 以上の帯状疱疹の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.4.3.14（全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った帯状疱疹の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.4.4.14（全体集団及び日本人集団）に示した。

全体集団の帯状疱疹の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 4.1 件 / 100 人年（39 件），UPA 30 mg 併合群で 6.1 件 / 100 人年（59 件）であり，大部分が Grade 2 以下であった。各投与群に 2 件以上発現した事象は，UPA 15 mg 併合群では帯状疱疹（3.6 件 / 100 人年［34 件］），並びに播種性帯状疱疹及びヘルペス後神経痛（各 0.2 件 / 100 人年［2 件］），UPA 30 mg 併合群では帯状疱疹（5.6 件 / 100 人年［55 件］）及びヘルペス後神経痛（0.2 件 / 100 人年［2 件］）であった。重篤な帯状疱疹の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.3 件 / 100 人年（3 件），UPA 30 mg 併合群で 0.3 件 / 100 人年（3 件）であり，2 件以上発現した事象は UPA 30 mg 併合群の帯状疱疹（0.3 件 / 100 人年［3 件］）であった。治験薬の投与中止に至った帯状疱疹の 100 人年あたりの発現率は，UPA 30 mg 併合群で 0.1 件 / 100 人年（1 件）であり，UPA 15 mg 併合群では認められなかった。死亡に至った帯状疱疹は認められなかった。

地域，年齢，帯状疱疹ワクチンの接種歴及び帯状疱疹の既往歴別の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.7.1（地域別），Table 2.4　2.7.2（年齢別），Table 2.4　2.7.3（帯状疱疹ワクチンの接種歴別）及び Table 2.4　2.7.4（帯状疱疹の既往歴別）に示した。また，帯状疱疹を発現した被験者の罹患範囲の要約を ISS Table 2.4　2.7.5 に示した。

地域による部分集団解析では，帯状疱疹の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群では他の地域と比較して日本で高く，UPA 30 mg 併合群では他の地域と比較してラテンアメリカ，日本及びアジア（日本以外）で高かった。年齢による部分集団解析では，一定の傾向は認められなかった。帯状疱疹の既往歴の有無による部分集団解析では，既往歴無の被験者と比較して既往歴有の被験者での帯状疱疹の 100 人年あたりの発現率が高かったが，既往歴有の被験者数が少なかったため，結果の解釈には注意が必要である。いずれの UPA 併合群でも，帯状疱疹の既往歴有の被験者で帯状疱疹の 100 人年あたりの発現率が高かった。UPA 併合群で発現した帯状疱疹のほとんどは皮膚に分布しており，その大部分は単一の皮膚分節に分布していた。皮膚以外に及ぶ帯状疱疹の罹患は，UPA 30 mg 併合群では眼 4 名（7.4%），耳（ラムゼイ・ハント症候群）2 名（3.7%）及び中枢神経系 1 名（1.9%）に認められたが，UPA 15 mg 併合群では認められなかった。なお，眼帯状疱疹の症例は，データベースロック後の追跡調査で，いずれも眼窩周囲に及ぶ顔面の帯状疱疹であり，眼に及んだ帯状疱疹ではないことが確認された。また，中枢神経系に帯状疱疹が報告された UPA 30 mg 併合群の 1 名は，当初中枢神経系に及んだ帯状

疱疹の他に，3 つ以上の皮膚分節に分布する帯状疱疹が報告されたが，データベースロック後の追跡調査で，感染が中枢神経系には及んでいないことが確認された。

帯状疱疹の Kaplan-Meier 曲線を付録 図 2.7.4.7-6 に示した。
長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の帯状疱疹の Kaplan-Meier プロットから，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg を投与された被験者で，帯状疱疹が発現するリスクの経時的な増加は認められなかった。

日本人部分集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の日本人部分集団の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率（件 / 100 人年）を表 2.7.4-182（全体集団及び日本人集団）に示す。また，日本人部分集団の 100 人年あたりの重篤な帯状疱疹の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.4.2.12（全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの Grade 3 以上の帯状疱疹の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.4.3.14（全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った帯状疱疹の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.4.4.14（全体集団及び日本人集団）に示した。
日本人集団の帯状疱疹の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 8.8 件 / 100 人年（12 件），UPA 30 mg 併合群で 12.4 件 / 100 人年（17 件）であり，大部分が Grade 2 以下であった。各投与群に 2 件以上発現した事象は，UPA 15 mg 併合群では帯状疱疹（6.6 件 / 100 人年［9 件］），UPA 30 mg 併合群では帯状疱疹（10.9 件 / 100 人年［15 件］）及びヘルペス後神経痛（1.5 件 / 100 人年［2 件］）であった。重篤な帯状疱疹の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 1.5 件 / 100 人年（2 件），UPA 30 mg 併合群で 1.5 件 / 100 人年（2 件）であった。内訳は，UPA 15 mg 併合群では帯状疱疹及び皮膚播種性帯状疱疹（各 0.7 件 / 100 人年［1 件］），UPA 30 mg 併合群では帯状疱疹（1.5 件 / 100 人年［2 件］）であった。治験薬の投与中止に至った帯状疱疹は，いずれの UPA 併合群でも認められなかった。

年齢及び帯状疱疹の既往歴別の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率（件 / 100 人年）を Table 2.4　2.7.2（年齢別）及び Table 2.4　2.7.4（帯状疱疹の既往歴別）に示した。
年齢による部分集団解析では，65 歳以上の被験者では帯状疱疹が認められなかったが，65 歳以上の被験者数は少なく，年齢による影響は確認できなかった。帯状疱疹の既往歴の有無による部分集団解析では，いずれの UPA 併合群でも既往歴有の被験者で帯状疱疹の 100 人年あたりの発現率が高かった。

青少年被験者の全体集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の全体集団の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率（件 / 100 人年）を表 2.7.4-183（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本

人集団）に示す。また，青少年被験者の全体集団の 100 人年あたりの重篤な帯状疱疹の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.9.6.12（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った帯状疱疹の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.9.7.14（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の全体集団では，帯状疱疹の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.8 件 / 100 人年（1 件），UPA 30 mg 併合群で 3.7 件 / 100 人年（5 件）であった。重篤な帯状疱疹又は治験薬の投与中止に至った帯状疱疹は，いずれの UPA 併合群でも認められなかった。

青少年被験者の日本人部分集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の日本人部分集団の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率（件 / 100 人年）を表 2.7.4-183（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示す。

青少年被験者の日本人部分集団では，帯状疱疹は認められなかった。

表 2.7.4-182. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率（全体集団及び日本人集団）

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=135.8) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=137.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1371) (PYS=955.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1378) (PYS=974.2) Events (E/100PY)
Any adverse event	12 (8.8)	17 (12.4)	39 (4.1)	59 (6.1)
感染症および寄生虫症	11 (8.1)	15 (10.9)	37 (3.9)	57 (5.9)
帯状疱疹	9 (6.6)	15 (10.9)	34 (3.6)	55 (5.6)
皮膚播種性帯状疱疹	1 (0.7)	0	1 (0.1)	0
播種性帯状疱疹	1 (0.7)	0	2 (0.2)	0
耳帯状疱疹	0	0	0	1 (0.1)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	0	0	0	1 (0.1)
神経系障害	1 (0.7)	2 (1.5)	2 (0.2)	2 (0.2)
ヘルペス後神経痛	1 (0.7)	2 (1.5)	2 (0.2)	2 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

相互参照：ISS Table 2.4　2.4.1.14

421

表 2.7.4-183. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率（全体集団及び日本人集団）

Subgroup: Adolescent

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=16) (PYS=11.7) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=16) (PYS=11.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=181) (PYS=132.5) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=180) (PYS=134.1) Events (E/100PY)
Any adverse event	0	0	1 (0.8)	5 (3.7)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (0.8)	5 (3.7)
帯状疱疹	0	0	1 (0.8)	5 (3.7)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

422

Subgroup: Adult

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=161) (PYS=124.1) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=165) (PYS=126.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1190) (PYS=822.4) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1198) (PYS=840.1) Events (E/100PY)
Any adverse event	12 (9.7)	17 (13.5)	38 (4.6)	54 (6.4)
感染症および寄生虫症	11 (8.9)	15 (11.9)	36 (4.4)	52 (6.2)
帯状疱疹	9 (7.2)	15 (11.9)	33 (4.0)	50 (6.0)
皮膚播種性帯状疱疹	1 (0.8)	0	1 (0.1)	0
播種性帯状疱疹	1 (0.8)	0	2 (0.2)	0
耳帯状疱疹	0	0	0	1 (0.1)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	0	0	0	1 (0.1)
神経系障害	1 (0.8)	2 (1.6)	2 (0.2)	2 (0.2)
ヘルペス後神経痛	1 (0.8)	2 (1.6)	2 (0.2)	2 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

相互参照：ISS Table 2.4　2.9.5.14

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

全体集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率（件 / 100 人年）を表 2.7.4-184（全体集団及び日本人集団）に示す。また，全体集団の 100 人年あたりの重篤な帯状疱疹の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.4.2.12（全体集団及び日本人集団），100 人年あたりの Grade 3 以上の帯状疱疹の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.4.3.14（全体集団及び日本人集団），100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った帯状疱疹の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.4.4.14（全体集団及び日本人集団）に示した。

全体集団の帯状疱疹の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 4.1 件 / 100 人年（58 件），UPA 30 mg 併合群で 6.6 件 / 100 人年（96 件）であり，大部分が Grade 2 以下であった。各投与群に 2 件以上発現した事象は，UPA 15 mg 併合群では帯状疱疹（3.7 件 / 100 人年［52 件］），並びに播種性帯状疱疹及びヘルペス後神経痛（各 0.1 件 / 100 人年［2 件］），UPA 30 mg 併合群では帯状疱疹（5.8 件 / 100 人年［84 件］），耳帯状疱疹及び眼帯状疱疹（各 0.2 件 / 100 人年［3 件］），並びに皮膚播種性帯状疱疹及びヘルペス後神経痛（各 0.1 件 / 100 人年［2 件］）であった。重篤な帯状疱疹の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.3 件 / 100 人年（4 件），UPA 30 mg 併合群で 0.4 件 / 100 人年（6 件）であり，2 件以上発現した事象は UPA 15 mg 併合群で帯状疱疹（0.1 件 / 100 人年［2 件］），UPA 30 mg 併合群で帯状疱疹（0.3 件 / 100 人年［4 件］）であった。治験薬の投与中止に至った帯状疱疹の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.1 件未満 / 100 人年（1 件），UPA 30 mg 併合群で 0.1 件 / 100 人年（2 件）であった。

地域，年齢，帯状疱疹ワクチンの接種歴及び帯状疱疹の既往歴別の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.7.1（地域別），Table 2.4　2.7.2（年齢別），Table 2.4　2.7.3（帯状疱疹ワクチンの接種歴別）及び Table 2.4　2.7.4（帯状疱疹の既往歴別）に示した。また，帯状疱疹を発現した被験者の罹患範囲の要約を Updated ISS Table 2.4　2.7.5 に示した。

地域による部分集団解析では，帯状疱疹の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群では他の地域と比較して日本で高く，UPA 30 mg 併合群では他の地域と比較してラテンアメリカ，日本及びアジア（日本以外）で高かった。年齢による部分集団解析では，一定の傾向は認められなかった。帯状疱疹の既往歴の有無による部分集団解析では，既往歴無の被験者と比較して既往歴有の被験者での帯状疱疹の 100 人年あたりの発現率が高かったが，既往歴有の被験者数が少なかったため，結果の解釈には注意が必要である。いずれの UPA 併合群でも，帯状疱疹の既往歴有の被験者で帯状疱疹の 100 人年あたりの発現率が高かった。UPA 併合群で発現した帯状疱疹のほとんどは皮膚に分布しており，大部分は非重篤で，片側の一つ又は二つの皮膚分節に分布していた。皮膚以外に及ぶ帯状疱疹の罹患は，UPA 30 mg 併合群では眼 4 名（4.6%），

耳（ラムゼイ・ハント症候群）3 名（3.4%）及びその他 3 名（3.4%），UPA 15 mg 併合群では眼 1 名（1.8%）が認められた。

帯状疱疹の Kaplan-Meier 曲線を付録 図 2.7.4.7-7 に示した。
長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の帯状疱疹の Kaplan-Meier プロットから，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg を投与された被験者で，帯状疱疹が発現するリスクの経時的な増加は認められなかった。

日本人部分集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の日本人部分集団の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率（件 / 100 人年）を表 2.7.4-184（全体集団及び日本人集団）に示す。また，日本人部分集団の 100 人年あたりの重篤な帯状疱疹の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4 2.4.2.12（全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの Grade 3 以上の帯状疱疹の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4 2.4.3.14（全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った帯状疱疹の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4 2.4.4.14（全体集団及び日本人集団）に示した。
日本人集団の帯状疱疹の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 7.1 件 / 100 人年（16 件），UPA 30 mg 併合群で 12.7 件 / 100 人年（29 件）であり，大部分が Grade 2 以下であった。各投与群に 2 件以上発現した事象は，UPA 15 mg 併合群では帯状疱疹（5.8 件 / 100 人年［13 件］），UPA 30 mg 併合群では帯状疱疹（11.4 件 / 100 人年［26 件］）及びヘルペス後神経痛（0.9 件 / 100 人年［2 件］）であった。重篤な帯状疱疹の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.9 件 / 100 人年（2 件），UPA 30 mg 併合群で 1.3 件 / 100 人年（3 件）であった。内訳は，UPA 15 mg 併合群では帯状疱疹及び皮膚播種性帯状疱疹（各 0.4 件 / 100 人年［1 件］），UPA 30 mg 併合群では帯状疱疹（1.3 件 / 100 人年［3 件］）であった。治験薬の投与中止に至った帯状疱疹は，いずれの UPA 併合群でも認められなかった。

年齢及び帯状疱疹の既往歴別の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4 2.7.2（年齢別）及び Updated ISS Table 2.4 2.7.4（帯状疱疹の既往歴別）に示した。
年齢による部分集団解析では，65 歳以上の被験者では帯状疱疹が認められなかったが，65 歳以上の被験者数は少なく，年齢による影響は確認できなかった。帯状疱疹の既往歴の有無による部分集団解析では，いずれの UPA 併合群でも既往歴有の被験者で帯状疱疹の 100 人年あたりの発現率が高かった。

青少年被験者の全体集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の全体集団の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率（件 / 100 人年）を表 2.7.4-185（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示す。また，青少年被験者の全体集団の 100 人年あたりの重篤な帯状疱疹の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.9.6.12（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った帯状疱疹の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.9.7.14（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の全体集団では，帯状疱疹の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.5 件 / 100 人年（1 件），UPA 30 mg 併合群で 3.0 件 / 100 人年（6 件）であった。重篤な帯状疱疹又は治験薬の投与中止に至った帯状疱疹は，いずれの UPA 併合群でも認められなかった。

青少年被験者の日本人部分集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の日本人部分集団の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率（件 / 100 人年）を表 2.7.4-185（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示す。

青少年被験者の日本人部分集団では，帯状疱疹は認められなかった。

表 2.7.4-184. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率（全体集団及び日本人集団，更新時）

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
Any adverse event	16 (7.1)	29 (12.7)	58 (4.1)	96 (6.6)
感染症および寄生虫症	15 (6.7)	27 (11.8)	56 (4.0)	94 (6.5)
帯状疱疹	13 (5.8)	26 (11.4)	52 (3.7)	84 (5.8)
皮膚播種性帯状疱疹	1 (0.4)	0	1 (<0.1)	2 (0.1)
播種性帯状疱疹	1 (0.4)	0	2 (0.1)	1 (<0.1)
耳帯状疱疹	0	1 (0.4)	0	3 (0.2)
眼帯状疱疹	0	0	1 (<0.1)	3 (0.2)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	0	0	0	1 (<0.1)
神経系障害	1 (0.4)	2 (0.9)	2 (0.1)	2 (0.1)
ヘルペス後神経痛	1 (0.4)	2 (0.9)	2 (0.1)	2 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

相互参照：Updated ISS Table 2.4　2.4.1.14

427

表 2.7.4-185. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者及び成人被験者の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率（全体集団及び日本人集団，更新時）

Subgroup: Adolescent

	Japan		Overall	
MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	**UPA 15 mg QD (N=16) (PYS=19.9) Events (E/100PY)**	**UPA 30 mg QD (N=16) (PYS=18.3) Events (E/100PY)**	**UPA 15 mg QD (N=181) (PYS=194.3) Events (E/100PY)**	**UPA 30 mg QD (N=180) (PYS=197.0) Events (E/100PY)**
Any adverse event	0	0	1 (0.5)	6 (3.0)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (0.5)	6 (3.0)
帯状疱疹	0	0	1 (0.5)	4 (2.0)
眼帯状疱疹	0	0	0	2 (1.0)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

Subgroup: Adult

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=161) (PYS=205.6) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=165) (PYS=210.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1191) (PYS=1212.7) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1200) (PYS=1249.5) Events (E/100PY)
Any adverse event	16 (7.8)	29 (13.8)	57 (4.7)	90 (7.2)
感染症および寄生虫症	15 (7.3)	27 (12.9)	55 (4.5)	88 (7.0)
帯状疱疹	13 (6.3)	26 (12.4)	51 (4.2)	80 (6.4)
皮膚播種性帯状疱疹	1 (0.5)	0	1 (<0.1)	2 (0.2)
播種性帯状疱疹	1 (0.5)	0	2 (0.2)	1 (<0.1)
耳帯状疱疹	0	1 (0.5)	0	3 (0.2)
眼帯状疱疹	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	0	0	0	1 (<0.1)
神経系障害	1 (0.5)	2 (1.0)	2 (0.2)	2 (0.2)
ヘルペス後神経痛	1 (0.5)	2 (1.0)	2 (0.2)	2 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

相互参照：Updated ISS Table 2.4__2.9.5.14

429

2.7.4.2.1.5.5 悪性腫瘍

背景

15,666 人のスウェーデン人患者を対象とした 1965 年から 1999 年までの集団ベースの後ろ向きコホート研究で，アトピー性皮膚炎患者では，年齢，性別及び暦年をマッチングした一般集団と比較して何らかの癌の発症リスクが 13%増加したことが報告された [40]。食道癌，膵臓癌，脳腫瘍，肺癌及びリンパ腫で過度なリスク増加が認められた [40]。英国のデータベース研究でも同様の結果が得られ，アトピー性皮膚炎患者は，全般的な癌並びに皮膚リンパ腫及び非黒色腫皮膚癌などの特定の癌のサブタイプの発症率が増加していた [41]。年齢及び性別で調整した発現率の比は，非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍で 1.49（95%信頼区間：1.39-1.61），リンパ腫で 2.21（95%信頼区間：1.65-2.98），黒色腫で 1.74（95%信頼区間：1.25-2.41），非黒色腫皮膚癌では 1.46（95%信頼区間：1.27-1.69）であった [41]。コホート研究により，アジア人集団では，非アトピー性皮膚炎患者と比較してアトピー性皮膚炎患者で結腸直腸癌及び肺癌のリスク増加も認められることが報告された [42, 43]。対照的に，英国及びデンマークで実施した 2 つの大規模コホート研究では，大部分の癌で非アトピー性皮膚炎患者と比較してアトピー性皮膚炎患者で発症リスクが増加するというエビデンスは得られなかった。しかし，リンパ腫，特に非ホジキンリンパ腫は例外であり，アトピー性皮膚炎の重症度が高くなるほど発症リスクは増加した [44]。

英国のデータベース研究で，非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の 1 万人年あたりの発現率は 42.4 件と報告され，リンパ腫及び皮膚黒色種の 1 万人年あたりの発現率はいずれも 1.7 件と報告された [41]。デンマーク人の登録データに基づく横断研究では，有病率は乳癌 2.4%，前立腺癌 1.4%，結腸直腸癌 1.0%，肺癌 0.8%，リンパ腫 1.2%及び子宮頸癌 0.6%であった [45]。

非黒色腫皮膚癌は一般集団でよく認められ，2012 年には米国で，330 万人超の患者に対して 540 万件超の非黒色腫皮膚癌の治療が行われた [46]。世界各国での非黒色腫皮膚癌の発現率は様々であり，豪州では，基底細胞癌（以下「BCC」，非黒色腫皮膚癌の主なサブタイプ）の年齢で標準化した発現率は 100 人年あたり 1.0 名超であった [47]。米国のミネソタ州のオルムステッド郡の地域住民を対象とした研究では，年齢で標準化した BCC の発現率は男性で 100 人年あたり 0.36 名（95%信頼区間：0.34-0.38），女性で 100 人年あたり 0.29 名（95%信頼区間：0.28-0.31），扁平上皮癌（以下「SCC」）の発現率は男性で 100 人年あたり 0.21 名（95%信頼区間：0.19-0.22），女性で 100 人年あたり 0.13 名（95%信頼区間：0.12-0.14）と報告されている [48]。米国における Optum 社の情報データベースを用いた他の研究では，年齢で標準化した非黒色腫皮膚癌の発現率は 100 人年あたり 0.69 名であった [49]。一方で，欧州における非黒色腫皮膚癌の発現率は低く [50-53]，例えばドイツにおける年齢で標準化した非黒色腫皮膚癌の発現率は 100 人年あたり 0.25 名であった [50]。欧州における非黒色腫皮膚癌の発現率は，癌登録データに基づいている（米国で実施された地域住民を対象とした研究とは異なる）。英国及びベルギーでは，不完全な非黒色腫皮膚癌の登録が報告されており [52-54]，非黒色腫皮膚癌の発現率の過小評価につながる恐れもあるが，非黒色腫皮膚癌の発現率の増加を示唆する報告は多い [50, 53, 55]。しかし，非黒色腫皮膚癌発症リスクを伴うアトピー性皮膚炎の報告は矛盾している。公表文献の系統的評価では，ア

トピー性皮膚炎自体が非黒色腫皮膚癌のリスク増加と関連することは示されていないが[56]，対照群と比較してアトピー性皮膚炎患者での非黒色腫皮膚癌のリスク増加が認められた（発現率の範囲：0.12%～2%）ことを示す研究がある[41, 45, 57, 58]。アトピー性皮膚炎患者における免疫抑制療法中又は免疫抑制療法後の非黒色腫皮膚癌発症リスクに関する文献は少ない。後ろ向き研究では，経口免疫抑制剤による治療を受けたアトピー性皮膚炎患者で BCC 及び SCC を含む非黒色腫皮膚癌のリスクが増加し，SCC の標準化罹患比は 13.1（95%信頼区間：6.5-19.7）であった[59]。対照的に，同様の年齢の米国コホートと比較して，局所製剤であるタクロリムスで治療されたアトピー性皮膚炎患者では，非黒色腫皮膚癌のリスク増加は認められなかった[60]。

皮膚 T 細胞性リンパ腫（以下「CTCL」）は希少癌であり，臨床症状，組織学的外観，免疫表現型及び予後が大きく異なる悪性の皮膚ホーミング T 細胞性リンパ腫の異種群である[61]。米国国立がん研究所の 1973 年から 2002 年までの Surveillance, Epidemiology, and End Results（SEER）プログラムで得られた，13 集団のがん登録データにより，年齢で調整した CTCL の発現率は 100 万人あたり 6.4 人であることが示された[62]。リンパ腫発症リスクに関する系統的評価及びメタアナリシスで，アトピー性皮膚炎患者は一般集団と比較して若干リスクが高いことが示されている[63]。一方で，アトピー性皮膚炎患者にとって，アトピー性皮膚炎の重症度はリンパ腫の大きなリスク因子のようである[64]。アトピー性皮膚炎患者での CTCL のような特定の悪性腫瘍の発症リスクはほとんど不明である。菌状息肉症（以下「MF」）は原発性 CTCL の最も一般的なサブタイプであり，世界保健機関（WHO） / 欧州がん研究治療機構（EORTC）分類で無痛症に分類される表皮向性リンパ腫である。臨床的観点からすると，典型的な疾患の進行は通常は遅く，最終的に腫瘍又は紅皮症として見つかるまでに数年又は数十年かかる[64]。したがって，CTCL（MF）が潜行性であること，不均一な臨床所見を示すこと，及び臨床病理学的相関をみる必要があることによって診断が困難になり，何年もの間，未診断となること又は皮膚炎と誤診されることがよくある[65, 66]。実際，近年の研究で，成人発症アトピー性皮膚炎は，特に初期段階（紅斑 / 乾癬）で臨床所見が誤診を招く可能性があるため，CTCL などの他の疾患と識別する必要があることが示唆されている[65, 66]。

ウパダシチニブの第 III 相試験では，悪性腫瘍の既往歴を有する患者は除外した（完治した非黒色腫皮膚癌又は局所性の子宮頸部上皮内癌は組入れ可能）。

ウパダシチニブ投与による悪性腫瘍の発現の可能性を調べるために，悪性腫瘍関連事象の検索を行った（表 2.7.4-186）。悪性腫瘍の可能性のある事象はすべて MedDRA 標準検索式「悪性疾患」standardized MedDRA query（以下「SMQ」）（狭域）を用いて，医学専門家によるレビューで判定された。悪性腫瘍であることを示す MedDRA の基本語が同定された場合は，より狭い MedDRA 標準検索式「悪性腫瘍」SMQ の基準で同定した。非黒色腫皮膚癌は，MedDRA 標準検索式「悪性皮膚腫瘍」SMQ から MedDRA 検索式「黒色腫」CMQ によって同定される用語を除外して同定した。悪性疾患は次の 2 つのカテゴリーで評価された（1．非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍，2．非黒色腫皮膚癌）。リンパ腫は，MedDRA 標準検索式「悪性リンパ腫」SMQ を用いて検索された。

表 2.7.4-186. 悪性腫瘍の検索基準及び目的

カテゴリー	検索基準	目的
悪性腫瘍	「悪性腫瘍」SMQ	確認された悪性腫瘍の特定
非黒色腫皮膚癌	「黒色腫」CMQ を除く「悪性皮膚腫瘍」（SMQ［狭域］）	対象を絞った評価のための非黒色腫皮膚癌の特定
非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍	「悪性腫瘍」SMQ から上記「非黒色腫皮膚癌」を除く	非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率の特定
リンパ腫	「悪性リンパ腫」SMQ	対象を絞った評価のためのリンパ腫の特定

CMQ = company MedDRA query, SMQ = standardized MedDRA queries

プラセボ対照併合解析集団

全体集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の悪性腫瘍の発現割合を表 2.7.4-166（全体集団）に示す。悪性腫瘍（疑いも含む），悪性腫瘍，非黒色腫皮膚癌，非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍及びリンパ腫の発現割合を ISS Table 2.4 1.3.17.4，Table 2.4 1.3.17.5，Table 2.4 1.3.17.6，Table 2.4 1.3.17.7 及び Table 2.4 1.3.17.8（全体集団及び日本人集団）に示した。

全体集団の悪性腫瘍の発現割合は，悪性腫瘍（疑いも含む）では UPA 15 mg 併合群で 0.3%（3 / 990 名），UPA 30 mg 併合群で 0.6%（6 / 997 名），悪性腫瘍では UPA 15 mg 併合群で 0.3%（3 / 990 名），UPA 30 mg 併合群で 0.6%（6 / 997 名），非黒色腫皮膚癌では UPA 15 mg 併合群で 0.3%（3 / 990 名），UPA 30 mg 併合群で 0.2%（2 / 997 名），非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍では UPA 30 mg 併合群で 0.4%（4 / 997 名），リンパ腫では UPA 30 mg 併合群で 0.1%（1 / 997 名）であった。PBO 併合群ではいずれの悪性腫瘍も認められず，UPA 15 mg 併合群では非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍及びリンパ腫が認められなかった。内訳は，非黒色腫皮膚癌が，UPA 15 mg 併合群では基底細胞癌，ボーエン病及び皮膚有棘細胞癌が各 1 名，UPA 30 mg 併合群では CTCL 及びケラトアカントーマが各 1 名，非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍は，UPA 30 mg 併合群の結腸腺癌，肛門扁平上皮癌，胃癌及び浸潤性乳管癌が各 1 名，リンパ腫は，UPA 30 mg 併合群の CTCL が 1 名であった。これらの悪性腫瘍はいずれも治験薬投与開始から 3 ヵ月以内に発現した。なお，非黒色腫皮膚癌及びリンパ腫として検索された UPA 30 mg 併合群の CTCL の 1 名（M18-891 試験）は，データベースロック後に，事象名が治験実施施設の誤報告であったことが判明し，実際の事象名は真菌感染－鼠径部の真菌症とのことであった。いずれかの UPA 投与群で 2 名以上に発現した事象はなかった。死亡に至った悪性腫瘍は認められなかった。

日本人部分集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の日本人部分集団の悪性腫瘍の発現割合を表 2.7.4-167（日本人集団）に示す。

日本人集団では，いずれの併合群でも悪性腫瘍は認められなかった。

青少年被験者の全体集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の青少年被験者の悪性腫瘍の発現割合を表 2.7.4-168（青少年被験者及び成人被験者の全体集団）に示す。

青少年被験者の全体集団では，いずれの併合群でも悪性腫瘍は認められなかった。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

全体集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の悪性腫瘍の発現割合を表 2.7.4-170（全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの悪性腫瘍の発現率（名 / 100 人年）を表 2.7.4-171（全体集団及び日本人集団）に示す。悪性腫瘍（疑いも含む），悪性腫瘍，非黒色腫皮膚癌，非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍及びリンパ腫の 100 人年あたりの発現率（名 / 100 人年）を ISS Table 2.4 2.4.1.4（悪性腫瘍［疑いも含む］），Table 2.4 2.4.1.5（悪性腫瘍），Table 2.4 2.4.1.6（非黒色腫皮膚癌），Table 2.4 2.4.1.7（非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍）及び Table 2.4 2.4.1.8（リンパ腫）に示し，重篤な悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現率（名 / 100 人年）を ISS Table 2.4 2.4.2.2（悪性腫瘍［疑いも含む］），Table 2.4 2.4.2.3（悪性腫瘍），Table 2.4 2.4.2.4（非黒色腫皮膚癌），Table 2.4 2.4.2.5（非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍）及び Table 2.4 2.4.2.6（リンパ腫）に，Grade 3 以上の悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現率（名 / 100 人年）を ISS Table 2.4 2.4.3.4（悪性腫瘍［疑いも含む］），Table 2.4 2.4.3.5（悪性腫瘍），Table 2.4 2.4.3.6（非黒色腫皮膚癌），Table 2.4 2.4.3.7（非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍）及び Table 2.4 2.4.3.8（リンパ腫）に，治験薬の投与中止に至った悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現率（名 / 100 人年）を ISS Table 2.4 2.4.4.4（悪性腫瘍［疑いも含む］），Table 2.4 2.4.4.5（悪性腫瘍），Table 2.4 2.4.4.6（非黒色腫皮膚癌），Table 2.4 2.4.4.7（非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍）及び Table 2.4 2.4.4.8（リンパ腫）に示した。

全体集団の悪性腫瘍の発現割合は，悪性腫瘍（疑いも含む）では UPA 15 mg 併合群で 0.3%（4 / 1371 名），UPA 30 mg 併合群で 0.7%（9 / 1378 名），悪性腫瘍では UPA 15 mg 併合群で 0.3%（4 / 1371 名），UPA 30 mg 併合群で 0.7%（9 / 1378 名），非黒色腫皮膚癌では UPA 15 mg 併合群で 0.3%（4 / 1371 名），UPA 30 mg 併合群で 0.2%（3 / 1378 名），非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍では UPA 30 mg 併合群で 0.4%（6/ 1378 名），リンパ腫では UPA 30 mg 併合群で 0.2%（3 / 1378 名）であった。UPA 15 mg 併合群では非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍及びリンパ腫が認められなかった。

全体集団の悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現率（名 / 100 人年）は，悪性腫瘍（疑いも含む）では UPA 15 mg 併合群で 0.4 名 / 100 人年（4 名），UPA 30 mg 併合群で 0.9 名 / 100 人年（9 名），悪性腫瘍では UPA 15 mg 併合群で 0.4 名 / 100 人年（4 名），UPA 30 mg 併合群で 0.9 名 / 100 人年（9 名），非黒色腫皮膚癌では UPA 15 mg 併合群で 0.4 名 / 100 人年（4 名），UPA

30 mg 併合群で 0.3 名 / 100 人年（3 名），非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍では UPA 30 mg 併合群で 0.6 名 / 100 人年（6 名），リンパ腫では UPA 30 mg 併合群で 0.3 名 / 100 人年（3 名）であった。UPA 15 mg 併合群では非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍及びリンパ腫は認められなかった。内訳は，非黒色腫皮膚癌が，UPA 15 mg 併合群では皮膚有棘細胞癌が 0.2 名 / 100 人年（2 名），並びに基底細胞癌及びボーエン病が各 0.1 名 / 100 人年（1 名），UPA 30 mg 併合群では CTCL が 0.2 名 / 100 人年（2 名），ケラトアカントーマが 0.1 名 / 100 人年（1 名），非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍が，UPA 30 mg 併合群の結腸腺癌，肛門扁平上皮癌，胃癌，浸潤性乳管癌，表皮内悪性黒色腫及び扁平上皮癌が各 0.1 名 / 100 人年（1 名），リンパ腫が，UPA 30 mg 併合群の CTCL が 0.2 名 / 100 人年（2 名），リンパ球形態異常 0.1 名 / 100 人年（1 名）であった（なお，このうち非黒色腫皮膚癌及びリンパ腫に記載されている CTCL の 1 名は，プラセボ対照併合解析集団の項に記載した通り，CTCL ではなかったことが，データベースロック後に判明している）。いずれかの UPA 投与群で 2 名以上に発現した事象は，UPA 15 mg 併合群では皮膚有棘細胞癌（2 名），UPA 30 mg 併合群では CTCL（2 名）であった。UPA 30mg 併合群で認められた CTCL のうち 1 名は非重篤で中等度であり，治験責任（担当）医師により治験薬との因果関係は「関連なし」と判断されたが，治験薬の投与は中止された（下記症例叙述を参照）。更に，誤ってコード化された扁平上皮癌は，非黒色腫皮膚癌に含まれるべきものであった。ケラトアカントーマの 1 名を除き，すべての非黒色腫皮膚癌は，治験責任（担当）医師により治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。重篤な悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現率は，悪性腫瘍（疑いも含む）では UPA 30 mg 併合群で 0.4 名 / 100 人年（4 名），悪性腫瘍では UPA 30 mg 併合群で 0.4 名 / 100 人年（4 名），非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍では UPA 30 mg 併合群で 0.4 名 / 100 人年（4 名）であった。いずれの UPA 併合群でも，重篤な非黒色腫皮膚癌及びリンパ腫は認められなかった。UPA 15 mg 併合群ではいずれの重篤な悪性腫瘍も認められなかった。いずれかの UPA 投与群で 2 名以上に発現した重篤な事象はなかった。治験薬の投与中止に至った悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現率は，悪性腫瘍（疑いも含む）では UPA 30 mg 併合群で 0.5 名 / 100 人年（5 名），悪性腫瘍では UPA 30 mg 併合群で 0.5 名 / 100 人年（5 名），非黒色腫皮膚癌では UPA 30 mg 併合群で 0.1 名 / 100 人年（1 名），非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍では UPA 30 mg 併合群で 0.4 名 / 100 人年（4 名），リンパ腫では UPA 30 mg 併合群で 0.1 名 / 100 人年（1 名）であった。UPA 15 mg 併合群では治験薬の投与中止に至った悪性腫瘍は認められなかった。いずれかの UPA 投与群で 2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った事象はなかった。死亡に至った悪性腫瘍は認められなかった。

- 5[redacted] 歳女性（M18-891 試験，被験者番号 [redacted]）に CTCL（菌状息肉症の亜型）が認められ，治験責任（担当）医師により，治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。本事象の医学的評価では，病歴及び組織学的所見に基づき，被験者はベースライン時に CTCL を有していた可能性があるとされた。更に，この腫瘍についての最新の病態生理学の知見から，7 ヵ月未満のウパダシチニブの曝露により CTCL のリスクが高まる可能性は低いと考えられた。

また，リンパ腫の検索分類に含まれていた 1 件のリンパ球形態異常が，国内 M17-377 試験で認められた。しかし，本事象はその後の検査で異常が消失したことから，悪性であることは確認されなかった（詳細は後述の日本人部分集団を参照）。

非黒色腫皮膚癌以外の悪性腫瘍の 5 名のうち，結腸腺癌，肛門扁平上皮癌，胃癌及び浸潤性乳管癌の発現時期は，治験薬の投与開始 7～64 日後であった。表皮内悪性黒色腫を発現した 1 名では，治験薬の投与開始前に悪性病変が認められていた。一般的な悪性腫瘍の潜伏期間を考慮すると，ウパダシチニブの曝露後短期間で発現していることから，これらの悪性腫瘍の発現にウパダシチニブが関連していないことが示唆される。さらに，これら悪性腫瘍の大部分は病期の進行した癌（結腸腺癌は T4aN2b，肛門扁平上皮癌は T2N1M0，浸潤性乳管癌が両側であること等）であったことからも，ウパダシチニブが悪性腫瘍の発現に関連している可能性は低いと考えられる。悪性腫瘍は，いずれも治験責任（担当）医師により治験薬との関連はないと判断された。

悪性腫瘍が認められた被験者は，大部分が 1 つ以上のリスク因子を有していた。

非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の Kaplan-Meier 曲線を付録 図 2.7.4.7-8 に，非黒色腫皮膚癌の Kaplan-Meier 曲線を付録 図 2.7.4.7-10 に示した。
長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍及び非黒色腫皮膚癌の Kaplan-Meier プロットから，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg を投与された被験者で，非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍及び非黒色腫皮膚癌が発現するリスクの経時的な増加は認められなかった。

なお，上記の国際共同第 III 相試験の CTCL 発現例に加え，第 II 相試験でも成人被験者に 1 件の CTCL（菌状息肉症）が認められた（下記症例叙述を参照）。したがって，アトピー性皮膚炎を対象としたウパダシチニブ臨床開発プログラムでは，CTCL が 2 名に認められた。

- アトピー性皮膚炎及びフォンウィルブランド病の病歴を有する 3[redacted] 歳の白人男性（M16-048 試験，被験者番号 [redacted]）が，投与 574 日目に CTCL（菌状息肉症）と診断された。被験者はウパダシチニブ 15 mg を投与 146 日目まで投与し，その後ウパダシチニブ 30 mg を投与 574 日目まで投与した。被験者は投与 574 日目に，治験薬の投与を中止した。本事象は治験責任（担当）医師により，治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

日本人部分集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の日本人部分集団の悪性腫瘍の発現割合を
表 2.7.4-170（全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの悪性腫瘍の発現率（名 / 100 人年）

を表 2.7.4-171（全体集団及び日本人集団）に示す。日本人部分集団の悪性腫瘍（疑いも含む），悪性腫瘍，非黒色腫皮膚癌，非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍及びリンパ腫の 100 人年あたりの発現率（名 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.4.1.4（悪性腫瘍［疑いも含む］），Table 2.4　2.4.1.5（悪性腫瘍），Table 2.4　2.4.1.6（非黒色腫皮膚癌），Table 2.4　2.4.1.7（非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍）及び Table 2.4　2.4.1.8（リンパ腫）に示し，重篤な悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現率（名 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.4.2.2（悪性腫瘍［疑いも含む］），Table 2.4　2.4.2.3（悪性腫瘍），Table 2.4　2.4.2.4（非黒色腫皮膚癌），Table 2.4　2.4.2.5（非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍）及び Table 2.4　2.4.2.6（リンパ腫）に，Grade 3 以上の悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現率（名 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.4.3.4（悪性腫瘍［疑いも含む］），Table 2.4　2.4.3.5（悪性腫瘍），Table 2.4　2.4.3.6（非黒色腫皮膚癌），Table 2.4　2.4.3.7（非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍）及び Table 2.4　2.4.3.8（リンパ腫）に，治験薬の投与中止に至った悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現率（名 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.4.4.4（悪性腫瘍［疑いも含む］），Table 2.4　2.4.4.5（悪性腫瘍），Table 2.4　2.4.4.6（非黒色腫皮膚癌），Table 2.4　2.4.4.7（非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍）及び Table 2.4　2.4.4.8（リンパ腫）に示した。

日本人部分集団の悪性腫瘍の発現割合は，リンパ腫が UPA 30 mg 併合群で 0.6%（1 / 181 名）であり，その他の悪性腫瘍は認められなかった。内訳はリンパ球形態異常（Grade1）で，UPA 30 mg 併合群の青少年被験者（M17-377 試験，被験者番号 [redacted]）に発現した。32 週目とその後 5 週間の 2 回にわたる末梢血検査で異形リンパ球陽性とされた。本事象は、悪性リンパ腫 SMQ の検索基準に含まれるリンパ球形態異常として MedDRA でコード化された。データカットオフ日の 4 日後の 40 週目の来院日の末梢血検査では異形リンパ球は検出されず，治験責任（担当）医師は，リンパ球形態異常は消失したと判断した。本事象は治験責任（担当）医師により、治験薬との関連があると判断された。本事象は真の悪性腫瘍（リンパ腫）とは見なされなかった。

日本人部分集団の悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現率（名 / 100 人年）は，リンパ腫が UPA 30 mg 併合群で 0.7 名 / 100 人年（1 名）であった。内訳はリンパ球形態異常（Grade 1）であった。その他の悪性腫瘍は認められなかった。いずれの UPA 併合群でも，重篤な悪性腫瘍は認められなかった。治験薬の投与中止に至った悪性腫瘍は，いずれの UPA 併合群でも認められなかった。

青少年被験者の全体集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の全体集団の悪性腫瘍（疑いも含む），悪性腫瘍，非黒色腫皮膚癌，非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍及びリンパ腫の 100 人年あたりの発現率（名 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.9.5.4（悪性腫瘍［疑いも含む］），Table 2.4　2.9.5.5（悪性腫瘍），Table 2.4　2.9.5.6（非黒色腫皮膚癌），Table 2.4　2.9.5.7（非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍）及び Table 2.4　2.9.5.8（リンパ腫）に示した。

青少年被験者の全体集団の悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現率（名 / 100 人年）は，リンパ腫が UPA 30 mg 併合群で 0.7 名 / 100 人年（1 名）であった。内訳はリンパ球形態異常（Grade 1）

436

であり，非重篤で治験薬の投与中止には至らなかった。その他の悪性腫瘍は認められなかった（詳細は前述の日本人部分集団参照）。重篤な悪性腫瘍は，いずれの UPA 併合群でも認められなかった。治験薬の投与中止に至った悪性腫瘍は，いずれの UPA 併合群でも認められなかった。

青少年被験者の日本人部分集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の日本人部分集団の悪性腫瘍（疑いも含む），悪性腫瘍，非黒色腫皮膚癌，非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍及びリンパ腫の 100 人年あたりの発現率（名 / 100 人年）を ISS Table 2.4 2.9.5.4（悪性腫瘍［疑いも含む］），Table 2.4 2.9.5.5（悪性腫瘍），Table 2.4 2.9.5.6（非黒色腫皮膚癌），Table 2.4 2.9.5.7（非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍）及び Table 2.4 2.9.5.8（リンパ腫）に示した。

青少年被験者の日本人部分集団の悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現率（名 / 100 人年）は，リンパ腫が UPA 30 mg 併合群で 0.7 名 / 100 人年（1 名）であり，日本人部分集団で記載した症例と同一である。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

全体集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の悪性腫瘍の発現割合を表 2.7.4-172（全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの悪性腫瘍の発現率（名 / 100 人年）を表 2.7.4-173（全体集団及び日本人集団）に示す。悪性腫瘍（疑いも含む），悪性腫瘍，非黒色腫皮膚癌，非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍及びリンパ腫の 100 人年あたりの発現率（名 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4 2.4.1.4（悪性腫瘍［疑いも含む］），Table 2.4 2.4.1.5（悪性腫瘍），Table 2.4 2.4.1.6（非黒色腫皮膚癌），Table 2.4 2.4.1.7（非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍）及び Table 2.4 2.4.1.8（リンパ腫）に示し，重篤な悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現率（名 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4 2.4.2.2（悪性腫瘍［疑いも含む］），Table 2.4 2.4.2.3（悪性腫瘍），Table 2.4 2.4.2.4（非黒色腫皮膚癌），Table 2.4 2.4.2.5（非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍）及び Table 2.4 2.4.2.6（リンパ腫）に，Grade 3 以上の悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現率（名 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4 2.4.3.4（悪性腫瘍［疑いも含む］），Table 2.4 2.4.3.5（悪性腫瘍），Table 2.4 2.4.3.6（非黒色腫皮膚癌），Table 2.4 2.4.3.7（非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍）及び Table 2.4 2.4.3.8（リンパ腫）に，治験薬の投与中止に至った悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現率（名 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4 2.4.4.4（悪性腫瘍［疑いも含む］），Table 2.4 2.4.4.5（悪性腫瘍），Table 2.4 2.4.4.6（非黒色腫皮膚癌），Table 2.4 2.4.4.7（非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍）及び Table 2.4 2.4.4.8（リンパ腫）に示した。

全体集団の悪性腫瘍の発現割合は，悪性腫瘍（疑いも含む）では UPA 15 mg 併合群で 0.5%（7 / 1372 名），UPA 30 mg 併合群で 0.9%（13 / 1380 名），悪性腫瘍では UPA 15 mg 併合群で 0.4%（6 / 1372 名），UPA 30 mg 併合群で 0.8%（11 / 1380 名），非黒色腫皮膚癌では UPA 15 mg 併合群で 0.3%（4 / 1372 名），UPA 30 mg 併合群で 0.4%（6 / 1380 名），非黒色腫皮膚癌

を除く悪性腫瘍では UPA 15 mg 併合群で 0.1%（2 / 1372 名），UPA 30 mg 併合群で 0.4%（5/1380 名），リンパ腫では UPA 30 mg 併合群で 0.2%（3 / 1380 名）であった。UPA 15 mg 併合群ではリンパ腫は認められなかった。

全体集団の悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現率（名 / 100 人年）は，悪性腫瘍（疑いも含む）では UPA 15 mg 併合群で 0.5 名 / 100 人年（7 名），UPA 30 mg 併合群で 0.9 名 / 100 人年（13 名），悪性腫瘍では UPA 15 mg 併合群で 0.4 名 / 100 人年（6 名），UPA 30 mg 併合群で 0.8 名 / 100 人年（11 名），非黒色腫皮膚癌では UPA 15 mg 併合群で 0.3 名 / 100 人年（4 名），UPA 30 mg 併合群で 0.4 名 / 100 人年（6 名），非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍では UPA 15 mg 併合群で 0.1 名 / 100 人年（2 名），UPA 30 mg 併合群で 0.3 名 / 100 人年（5 名），リンパ腫では UPA 30 mg 併合群で 0.2 名 / 100 人年（3 名）であった。UPA 15 mg 併合群ではリンパ腫は認められなかった。内訳は，非黒色腫皮膚癌が，UPA 15 mg 併合群では皮膚有棘細胞癌が 0.1 名 / 100 人年（2 名），並びに基底細胞癌及びボーエン病が各 0.1 名未満 / 100 人年（1 名），UPA 30 mg 併合群では CTCL 及び皮膚有棘細胞癌が各 0.1 名 / 100 人年（2 名），ケラトアカントーマ及び基底細胞癌が各 0.1 名未満 / 100 人年（1 名），非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍が，UPA 15 mg 併合群では乳癌，結腸癌及び口腔内扁平上皮癌が各 0.1 名未満 / 100 人年（1 名），UPA 30 mg 併合群では結腸腺癌，肛門扁平上皮癌，胃癌，浸潤性乳管癌及び表皮内悪性黒色腫が各 0.1 名未満 / 100 人年（1 名），リンパ腫が，UPA 30 mg 併合群の CTCL が 0.1 名 / 100 人年（2 名），リンパ球形態異常が 0.1 名未満 / 100 人年（1 名）であった。このうち，非黒色腫皮膚癌及びリンパ腫として検索された UPA 30 mg 併合群の CTCL の 1 名（M18-891 試験）は，申請時安全性併合解析データベースロック後に，事象名が治験実施施設の誤報告であったことが判明し，実際の事象名は真菌感染ー鼠径部の真菌症であった。申請以降に新たに CTCL は報告されなかった。なお，更新時安全性併合解析では M18-891 試験データは更新せず，申請時データ（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）をそのまま併合しているため，本事象は修正されず集計された。いずれかの UPA 投与群で 2 名以上に発現した事象は，UPA 15 mg 併合群では皮膚有棘細胞癌（2 名），UPA 30 mg 併合群では CTCL 及び皮膚有棘細胞癌（各 2 名）であった。重篤な悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現率は，悪性腫瘍（疑いも含む）では UPA 15 mg 併合群で 0.1 名 / 100 人年（2 名），UPA 30 mg 併合群で 0.3 名 / 100 人年（5 名），悪性腫瘍では UPA 15 mg 併合群で 0.1 名 / 100 人年（2 名），UPA 30 mg 併合群で 0.3 名 / 100 人年（4 名），非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍では UPA 15 mg 併合群で 0.1 名 / 100 人年（2 名），UPA 30 mg 併合群で 0.3 名 / 100 人年（4 名）であった。いずれの UPA 併合群でも，重篤な非黒色腫皮膚癌及びリンパ腫は認められなかった。いずれかの UPA 投与群で 2 名以上に発現した重篤な事象はなかった。

治験薬の投与中止に至った悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現率は，悪性腫瘍（疑いも含む）では UPA 15 mg 併合群で 0.1 名 / 100 人年（2 名），UPA 30 mg 併合群で 0.3 名 / 100 人年（5 名），悪性腫瘍では UPA 15 mg 併合群で 0.1 名 / 100 人年（2 名），UPA 30 mg 併合群で 0.3 名 / 100 人年（5 名），非黒色腫皮膚癌では UPA 30 mg 併合群で 0.1 名未満 / 100 人年（1 名），非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍では UPA 15 mg 併合群で 0.1 名 / 100 人年（2 名），UPA 30 mg 併合群

で 0.3 名 / 100 人年（4 名），リンパ腫では UPA 30 mg 併合群で 0.1 名 / 100 人年（2 名）であった。いずれかの UPA 投与群で 2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の Kaplan-Meier 曲線を付録 図 2.7.4.7-9 に，非黒色腫皮膚癌の Kaplan-Meier 曲線を付録 図 2.7.4.7-11 に示した。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍及び非黒色腫皮膚癌の Kaplan-Meier プロットから，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg を投与された被験者で，非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍及び非黒色腫皮膚癌が発現するリスクの経時的な増加は認められなかった。

日本人部分集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の日本人部分集団の悪性腫瘍の発現割合を表 2.7.4-172（全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの悪性腫瘍の発現率（名 / 100 人年）を表 2.7.4-173（全体集団及び日本人集団）に示す。日本人部分集団の悪性腫瘍（疑いも含む），悪性腫瘍，非黒色腫皮膚癌，非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍及びリンパ腫の 100 人年あたりの発現率（名 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.4.1.4（悪性腫瘍［疑いも含む］），Table 2.4　2.4.1.5（悪性腫瘍），Table 2.4　2.4.1.6（非黒色腫皮膚癌），Table 2.4　2.4.1.7（非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍）及び Table 2.4　2.4.1.8（リンパ腫）に示し，重篤な悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現率（名 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.4.2.2（悪性腫瘍［疑いも含む］），Table 2.4　2.4.2.3（悪性腫瘍），Table 2.4　2.4.2.4（非黒色腫皮膚癌），Table 2.4　2.4.2.5（非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍）及び Table 2.4　2.4.2.6（リンパ腫）に，Grade 3 以上の悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現率（名 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.4.3.4（悪性腫瘍［疑いも含む］），Table 2.4　2.4.3.5（悪性腫瘍），Table 2.4　2.4.3.6（非黒色腫皮膚癌），Table 2.4　2.4.3.7（非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍）及び Table 2.4　2.4.3.8（リンパ腫）に，治験薬の投与中止に至った悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現率（名 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.4.4.4（悪性腫瘍［疑いも含む］），Table 2.4　2.4.4.5（悪性腫瘍），Table 2.4　2.4.4.6（非黒色腫皮膚癌），Table 2.4　2.4.4.7（非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍）及び Table 2.4　2.4.4.8（リンパ腫）に示した。

日本人部分集団の悪性腫瘍の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍が 0.6%（1 / 177 名），UPA 30 mg 併合群でリンパ腫が 0.6%（1 / 181 名）であり，その他の悪性腫瘍は認められなかった。内訳は UPA 15 mg 併合群で乳癌及び結腸癌（同一の 1 名，M16-045 試験，被験者番号 [redacted]），UPA 30 mg 併合群でリンパ球形態異常であった。上述の通り，リンパ球形態異常は真の悪性腫瘍（リンパ腫）とは見なされなかった。

日本人部分集団の悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現率（名 / 100 人年）は，UPA 15 mg 併合群で非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍が 0.4 名 / 100 人年（1 名），UPA 30 mg 併合群でリンパ腫が 0.4 名 / 100 人年（1 名）であった。内訳は UPA 15 mg 併合群で乳癌及び結腸癌（同一の 1 名），

UPA 30 mg 併合群でリンパ球形態異常であった。その他の悪性腫瘍は認められなかった。重篤な悪性腫瘍は，UPA 15 mg 併合群で 1 名（乳癌及び結腸癌）に認められ，UPA 30 mg 併合群では認められなかった。治験薬の投与中止に至った悪性腫瘍は，UPA 15 mg 併合群で 1 名（乳癌），UPA 30 mg 併合群で 1 名（リンパ球形態異常）に認められた。

青少年被験者の全体集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の全体集団の悪性腫瘍（疑いも含む），悪性腫瘍，非黒色腫皮膚癌，非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍及びリンパ腫の 100 人年あたりの発現率（名 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4 2.9.5.4（悪性腫瘍［疑いも含む］），Table 2.4 2.9.5.5（悪性腫瘍），Table 2.4 2.9.5.6（非黒色腫皮膚癌），Table 2.4 2.9.5.7（非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍）及び Table 2.4 2.9.5.8（リンパ腫）に示した。

青少年被験者の全体集団の悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現率（名 / 100 人年）は，リンパ腫が UPA 30 mg 併合群で 0.5 名 / 100 人年（1 名）であった。内訳はリンパ球形態異常（詳細は前述の日本人部分集団参照）であり，非重篤であったが治験薬の投与中止に至った。その他の悪性腫瘍は認められなかった。重篤な悪性腫瘍は，いずれの UPA 併合群でも認められなかった。治験薬の投与中止に至った悪性腫瘍は，UPA 30 mg 併合群で 1 名（リンパ球形態異常）に認められた。

青少年被験者の日本人部分集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の日本人部分集団の悪性腫瘍（疑いも含む），悪性腫瘍，非黒色腫皮膚癌，非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍及びリンパ腫の 100 人年あたりの発現率（名 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4 2.9.5.4（悪性腫瘍［疑いも含む］），Table 2.4 2.9.5.5（悪性腫瘍），Table 2.4 2.9.5.6（非黒色腫皮膚癌），Table 2.4 2.9.5.7（非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍）及び Table 2.4 2.9.5.8（リンパ腫）に示した。

青少年被験者の日本人部分集団の悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現率（名 / 100 人年）は，リンパ腫が UPA 30 mg 併合群で 5.5 名 / 100 人年（1 名）であり，日本人部分集団で記載した症例と同一である。

2.7.4.2.1.5.6 薬剤に関連する肝障害

背景

ウパダシチニブのアトピー性皮膚炎を対象とした第 III 相試験では，トランスアミナーゼに関するスクリーニング時の組入れ基準をアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）とも基準値上限（以下「ULN」）の 2 倍未満とした。試験期間中に ALT 若しくは AST が ULN の 3 倍を上回り，かつ総ビリルビン値が ULN の 2 倍若しくは国際標準化比（以下「INR」）の 1.5 倍を上回った場合，又は関連する

臨床症状若しくは好酸球増加症（5%を上回る）が認められた場合，ALT 若しくは AST が 2 週間を超えて ULN の 5 倍を上回った場合，又は ALT 若しくは AST が ULN の 8 倍を上回った場合には，いずれも治験薬の投与を中断するとともに，その被験者に対しては他の病因を評価して，適切な医学的管理を行うこととした。

ウパダシチニブの投与は，肝酵素増加の発現率増加と関連しており，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が副作用として添付文書に記載されている。

本項では，ウパダシチニブの投与を受けた被験者における ALT，AST 及び総ビリルビンの増加，並びに肝機能検査値の上昇について報告する。更に，有害事象のうち MedDRA 標準検索式「薬剤に関連する肝障害」SMQ（狭域）によって同定された肝障害についても言及する。

プラセボ対照併合解析集団

全体集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の薬剤に関連する肝障害の発現割合を付録 表 2.7.4.7-75（全体集団及び日本人集団）に示した。

全体集団の薬剤に関連する肝障害の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 1.6%（16 / 990 名），UPA 30 mg 併合群で 1.6%（16 / 997 名），PBO 併合群で 1.2%（12 / 992 名）と同程度であった。報告された事象は，主としてトランスアミナーゼの軽度又は中等度の上昇であった。各併合群で 2 名以上に発現した薬剤に関連する肝障害は，UPA 15 mg 併合群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（7 名），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（6 名）及び血中ビリルビン増加（3 名），UPA 30 mg 併合群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（9 名），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（7 名）及び脂肪肝（3 名），PBO 併合群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（10 名）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（6 名）であった。薬剤に関連する肝障害の重篤な有害事象，死亡に至った薬剤に関連する肝障害は認められなかった（ISS Table 2.4　1.2.3，Table 2.4　1.3.6）。

投与 16 週時の ALT 及び AST のベースラインからの変化量の平均値は，UPA 30mg 併合群（それぞれ 2.158 U/L, 2.515U/L）及び 15mg 併合群（それぞれ 1.101 U/L, 1.218 U/L）で PBO 併合群（それぞれ–0.347U/L,–0.806 U/L）より高かった（ISS Table 2.5　1.1）。ALT 及び AST が ULN の 5 倍以上となった被験者の割合は，UPA 15mg 併合群，UPA 30mg 併合群及び PBO 併合群でそれぞれ 0.2%，0.2%及び 0.3%，並びに 0.4%，0.5%及び 0.3%と同程度であった（ISS Table 2.5　1.4.1）。二重盲検期に，治験薬の投与中止に至った薬剤に関連する肝障害が 1 名（UPA 15 mg 併合群の青少年被験者）認められた（ISS Table 2.4　1.2.5）。

日本人部分集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の日本人部分集団の薬剤に関連する肝障害の発現割合を付録 表 2.7.4.7-75（全体集団及び日本人集団）に示した。

日本人部分集団の薬剤に関連する肝障害の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 0.8%（1 / 125 名），UPA 30 mg 併合群で 1.6%（2 / 127 名）であり，PBO 併合群では認められなかった。各併合群で 2 名以上に発現した薬剤に関連する肝障害は，UPA 30 mg 併合群でのアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2 名）のみであった。

青少年被験者の全体集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の青少年被験者の全体集団の薬剤に関連する肝障害の発現割合を付録 表 2.7.4.7-76（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の全体集団では，薬剤に関連する肝障害の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 4.0%（5 / 124 名）であり，UPA 30 mg 併合群及び PBO 併合群では認められなかった。UPA 15 mg 併合群で 2 名以上に発現した薬剤に関連する肝障害はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2 名）であった。治験薬の投与中止に至った薬剤に関連する肝障害（肝機能異常，Grade 3）の 1 名（ISS Table 2.4 1.6.9.9）を除いて，青少年被験者に認められた薬剤に関連する肝障害は，いずれも軽度で，治験責任（担当）医師により治験薬と関連があると判断された。ALT が ULN の 5 倍以上となった被験者は，UPA 15mg 併合群で 1 名認められた（ISS Table 2.5 1.4.2)。

青少年被験者の日本人部分集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の青少年被験者の日本人部分集団の薬剤に関連する肝障害の発現割合を付録 表 2.7.4.7-76（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の日本人部分集団では，いずれの併合群でも薬剤に関連する肝障害は認められなかった。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

全体集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの薬剤に関連する肝障害の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-77（全体集団及び日本人集団）に示した。また，100 人年あたりの重篤な薬剤に関連する肝障害の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4 2.4.2.7（全体集団及び日本人集団），100 人年あたりの Grade 3 以上の薬剤に関連する肝障害の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4 2.4.3.9（全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った薬剤に関連する肝障害の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4 2.4.4.9（全体集団及び日本人集団）に示した。

全体集団の薬剤に関連する肝障害の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 6.2 件 / 100 人年（59 件），UPA 30 mg 併合群で 7.4 件 / 100 人年（72 件）であった。各 UPA 併合群で 2 件以上発現した薬剤に関連する肝障害は，UPA 15 mg 併合群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3.0 件 / 100 人年［29 件］），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（1.7 件 / 100 人年［16 件］），肝機能異常（0.4 件 / 100 人年［4 件］），並びに血中ビリルビン増加及び肝酵素上昇（各 0.3 件 / 100 人年［3 件］），UPA 30 mg 併合群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2.8 件 / 100 人年［27 件］），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2.0 件 / 100 人年［19 件］），脂肪肝（0.9 件 / 100 人年［9 件］），トランスアミナーゼ上昇（0.7 件 / 100 人年［7 件］），肝腫大（0.3 件 / 100 人年［3 件］）及び肝酵素上昇（0.2 件 / 100 人年［2 件］）であり，ほとんどが Grade 2 以下であった。重篤な薬剤に関連する肝障害は，いずれの UPA 併合群でも認められなかった。治験薬の投与中止に至った薬剤に関連する肝障害の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.1 件 / 100 人年（1 件），UPA 30 mg 併合群で 0.4 件 / 100 人年（4 件）であり，2 件以上発現した事象は UPA 30 mg 併合群のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 2 件）であった。Hy's law に該当又はウパダシチニブに起因する薬剤関連肝障害の可能性のある事象は認められなかった。ほとんどの事象は治験薬の投与中止の有無に関わらず回復，又は回復傾向となった。死亡に至った薬剤に関連する肝障害は認められなかった。

日本人部分集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の日本人部分集団の 100 人年あたりの薬剤に関連する肝障害の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-77（全体集団及び日本人集団）に示した。また，100 人年あたりの重篤な薬剤に関連する肝障害の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4 2.4.2.7（全体集団及び日本人集団），100 人年あたりの Grade 3 以上の薬剤に関連する肝障害の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4 2.4.3.9（全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った薬剤に関連する肝障害の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4 2.4.4.9（全体集団及び日本人集団）に示した。

日本人部分集団の薬剤に関連する肝障害の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 6.6 件 / 100 人年（9 件），UPA 30 mg 併合群で 5.8 件 / 100 人年（8 件）であった。各 UPA 併合群で 2 件以上発現した薬剤に関連する肝障害は，いずれの UPA 併合群でもアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（UPA 15 mg 併合群 3.7 件 / 100 人年［5 件］，UPA 30 mg 併合群 3.6 件 / 100 人年［5 件］）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（UPA 15 mg 併合群 1.5 件 / 100 人年［2 件］，UPA 30 mg 併合群 1.5 件 / 100 人年［2 件］）であり，Grade 3 以上の事象は UPA 15 mg 併合群の肝酵素上昇及び UPA 30 mg 併合群のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（各 1 件）であった。重篤な薬剤に関連する肝障害又は治験薬の投与中止に至った薬剤に関連する肝障害は，いずれの UPA 併合群でも認められなかった。

青少年被験者の全体集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の全体集団の 100 人年あたりの薬剤に関連する肝障害の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-78（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。また，青少年被験者の全体集団の 100 人年あたりの重篤な薬剤に関連する肝障害の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4 2.9.6.7（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った薬剤に関連する肝障害の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4 2.9.7.9（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の全体集団の薬剤に関連する肝障害の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 6.8 件 / 100 人年（9 件），UPA 30 mg 併合群で 1.5 件 / 100 人年（2 件）であった。各 UPA 併合群で 2 件以上発現した薬剤に関連する肝障害は，UPA 15 mg 併合群のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（3.0 件 / 100 人年［4 件］）であり，UPA 30 mg 併合群では認められなかった。いずれの併合群でも重篤な薬剤に関連する肝障害は認められなかった。治験薬の投与中止に至った薬剤に関連する肝障害の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.8 件 / 100 人年（1 件）であり，UPA 30 mg 併合群では認められなかった。

青少年被験者の日本人部分集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の日本人部分集団の 100 人年あたりの薬剤に関連する肝障害の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-78（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の日本人部分集団では，いずれの UPA 併合群でも薬剤に関連する肝障害は認められなかった。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

全体集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの薬剤に関連する肝障害の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-79（全体集団及び日本人集団）に示した。また，100 人年あたりの重篤な薬剤に関連する肝障害の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4 2.4.2.7（全体集団及び日本人集団），100 人年あたりの Grade 3 以上の薬剤に関連する肝障害の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4 2.4.3.9（全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った薬剤に関連する肝障害の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4 2.4.4.9（全体集団及び日本人集団）に示した。

全体集団の薬剤に関連する肝障害の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 6.1 件 / 100 人年（86 件），UPA 30 mg 併合群で 7.6 件 / 100 人年（110 件）であった。各 UPA 併合群で 2 件以上発現した薬剤に関連する肝障害は，UPA 15 mg 併合群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2.6 件 / 100 人年［36 件］），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（1.5

件 / 100 人年［21 件］），脂肪肝（0.6 件 / 100 人年［8 件］），肝機能異常（0.5 件 / 100 人年［7 件］），血中ビリルビン増加，肝酵素上昇及びトランスアミナーゼ上昇（各 0.2 件 / 100 人年［3 件］），並びに高ビリルビン血症（0.1 件 / 100 人年［2 件］），UPA 30 mg 併合群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2.6 件 / 100 人年［37 件］），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2.0 件 / 100 人年［29 件］），脂肪肝（0.8 件 / 100 人年［12 件］），トランスアミナーゼ上昇（0.6 件 / 100 人年［9 件］），肝機能異常（0.5 件 / 100 人年［7 件］），肝腫大及び血中ビリルビン増加（各 0.2 件 / 100 人年［3 件］），並びにγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加及び肝酵素上昇（各 0.1 件 / 100 人年［2 件］）であり，ほとんどが Grade 2 以下であった。重篤な薬剤に関連する肝障害は，いずれの UPA 併合群でも認められなかった。治験薬の投与中止に至った薬剤に関連する肝障害の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.1 件未満 / 100 人年（1 件），UPA 30 mg 併合群で 0.6 件 / 100 人年（9 件）であり，2 件以上発現した事象は UPA 30 mg 併合群のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（0.3 件 / 100 人年［4 件］）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（0.2 件 / 100 人年［3 件］）であった。

日本人部分集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の日本人部分集団の 100 人年あたりの薬剤に関連する肝障害の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-79（全体集団及び日本人集団）に示した。また，100 人年あたりの重篤な薬剤に関連する肝障害の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.4.2.7（全体集団及び日本人集団），100 人年あたりの Grade 3 以上の薬剤に関連する肝障害の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.4.3.9（全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った薬剤に関連する肝障害の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.4.4.9（全体集団及び日本人集団）に示した。

日本人部分集団の薬剤に関連する肝障害の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 5.8 件 / 100 人年（13 件），UPA 30 mg 併合群で 8.3 件 / 100 人年（19 件）であった。各 UPA 併合群で 2 件以上発現した薬剤に関連する肝障害は，UPA 15 mg 併合群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2.7 件 / 100 人年［6 件］），並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び脂肪肝（各 1.3 件 / 100 人年［3 件］），UPA 30 mg 併合群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3.5 件 / 100 人年［8 件］），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（1.8 件 / 100 人年［4 件］），並びに肝機能異常，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加及びトランスアミナーゼ上昇（各 0.9 件 / 100 人年［2 件］）であり，Grade 3 以上の事象は UPA 15 mg 併合群の肝酵素上昇（1 件），UPA 30 mg 併合群のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 1 件）であった。重篤な薬剤に関連する肝障害は，いずれの UPA 併合群でも認められなかった。治験薬の投与中止に至った薬剤に関連する肝障害の 100 人年あたりの発現率は，UPA 30 mg 併合群で 0.9 件 / 100 人年（2 件，肝機能異常及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加）であり，UPA 15 mg 併合群では認められなかった。

青少年被験者の全体集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の全体集団の 100 人年あたりの薬剤に関連する肝障害の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-80（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。また，青少年被験者の全体集団の 100 人年あたりの重篤な薬剤に関連する肝障害の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4 2.9.6.7（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った薬剤に関連する肝障害の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4 2.9.7.9（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の全体集団の薬剤に関連する肝障害の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 6.7 件 / 100 人年（13 件），UPA 30 mg 併合群で 1.0 件 / 100 人年（2 件）であった。各 UPA 併合群で 2 件以上発現した薬剤に関連する肝障害は，UPA 15 mg 併合群のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2.6 件 / 100 人年［5 件］），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（1.5 件 / 100 人年［3 件］），並びに肝機能異常（1.0 件 / 100 人年［2 件］）であり，UPA 30 mg 併合群では認められなかった。いずれの併合群でも重篤な薬剤に関連する肝障害は認められなかった。治験薬の投与中止に至った薬剤に関連する肝障害の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.5 件 / 100 人年（1 件，肝機能異常）であり，UPA 30 mg 併合群では認められなかった。

青少年被験者の日本人部分集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の日本人部分集団の 100 人年あたりの薬剤に関連する肝障害の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-80（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の日本人部分集団では，いずれの UPA 併合群でも薬剤に関連する肝障害は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.7 消化管穿孔

背景

抗インターロイキン（以下「IL」）-6 受容体の投与について，消化管穿孔のリスク上昇と関連性が認められた [67, 68]。IL-6 は，炎症性損傷時の腸上皮の穿孔及び修復において重要な役割を果たすことが示唆されている [69]。ウパダシチニブでも IL-6 シグナル経路への影響が認められることから，消化管穿孔は特に注目すべき有害事象と考えられる。

ウパダシチニブのアトピー性皮膚炎を対象とした第 III 相試験では，消化管穿孔（虫垂炎及び機械的損傷に起因する場合以外）の既往歴，憩室炎，又は治験責任（担当）医師の判断で消化

管穿孔のリスクとなる疾患の既往がある患者は除外された。憩室炎を伴わない憩室症の既往がある患者は組入れ可とした。

すべての消化管穿孔（潜在的なものを含む）は，MedDRA 標準検索式「消化管穿孔」SMQ（狭域）（腹膜炎，膿瘍，瘻などを含む）を用いて同定，評価された。

消化管穿孔は，臨床試験チームとは独立し，被験者への投与群割付けを盲検化された社内専門家により，規定の症例定義に従い判定された。症例定義は，非医原性及び非外傷性の急性の特発性消化管穿孔を同定するためのものであった。

プラセボ対照併合解析集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の消化管穿孔の発現割合を ISS Table 2.4　1.3.17.10（全体集団及び日本人集団）に示した。

いずれの併合群でも，消化管穿孔は認められなかった。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの消化管穿孔の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.4.1.10（全体集団及び日本人集団）に示した。

いずれの併合群でも，消化管穿孔は認められなかった。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

全体集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの判定された消化管穿孔の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-81（全体集団及び日本人集団）に示した。また，100 人年あたりの重篤な判定された消化管穿孔の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.4.2.8（全体集団及び日本人集団），100 人年あたりの Grade 3 以上の判定された消化管穿孔の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.4.3.10（全体集団及び日本人集団），100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った判定された消化管穿孔の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.4.4.10（全体集団及び日本人集団）に示した。

全体集団の判定された消化管穿孔の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.1 件未満 / 100 人年（1 件）であり，UPA 30 mg 併合群では認められなかった。発現した事象は腸管穿孔（1 件）であり、Grade 3 以上の重篤な消化管穿孔と判断された。治験薬の投与中止に至った消化管穿孔は認められなかった。

日本人部分集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団（52 週）の 100 人年あたりの判定された消化管穿孔の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-81（全体集団及び日本人集団）に示した。

日本人部分集団では，いずれの併合群でも判定された消化管穿孔は認められなかった。

青少年被験者の全体集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の全体集団の 100 人年あたりの判定された消化管穿孔の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-82（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。青少年被験者の全体集団では，いずれの併合群でも判定された消化管穿孔は認められなかった。

青少年被験者の日本人部分集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の日本人部分集団の 100 人年あたりの判定された消化管穿孔の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-82（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。青少年被験者の日本人部分集団では，いずれの併合群でも判定された消化管穿孔は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.8 貧血

背景

アトピー性疾患患者において，貧血は慢性的な全身性炎症と関連している。アトピー性湿疹の小児患者では，貧血の有病率は 2.7%（95%信頼区間：2.4%-2.9%）である [70]。JAK 阻害剤は，JAK 阻害による抗炎症作用を介する潜在的なベネフィットがある一方で，JAK2 / ホモダイマーを介するエリスロポエチンのシグナル伝達抑制作用もあることから，JAK 阻害による貧血に対する影響は複雑である。他の JAK 阻害剤と同様に，ウパダシチニブ投与によるヘモグロビンの平均値の低下が認められている。

ウパダシチニブのアトピー性皮膚炎を対象とした第 III 相試験では，試験開始時のヘモグロビンが 100 g/L を超える被験者を組み入れた。また，試験期間中にヘモグロビン（再検査によって確認された値）が 80 g/L 未満となった場合，又はベースラインから 30 g/L 以上減少し他の病因がない場合は，ヘモグロビンが基準範囲又はベースライン値に回復するまで，治験薬の投与を中断することとした。

本項では，投与群別のヘモグロビンの平均変化量を要約するとともに，CTCAE（version 4.03）Grade 3～4 に該当するヘモグロビンの変化について報告した。

以下に，治験責任（担当）医師により有害事象として報告された貧血（重症度に関係なく治験責任［担当］医師の判断に基づく有害事象）を，MedDRA 検索式「非溶血性及び非再生不良性貧血」CMQ を用いて特定し，要約した。

プラセボ対照併合解析集団

全体集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の貧血の発現割合を付録 表 2.7.4.7-83（全体集団及び日本人集団）に示した。

全体集団の貧血の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 0.3%（3 / 990 名），UPA 30 mg 併合群で 1.4%（14 / 997 名），PBO 併合群で 0.4%（4 / 992 名）であった。各併合群で 2 名以上に発現した貧血は，UPA 15 mg 併合群では貧血（2 名），UPA 30 mg 併合群では貧血（10 名）及びヘモグロビン減少（3 名），PBO 併合群では貧血（2 名）であった。死亡に至った貧血は認められなかった。

投与 16 週時のヘモグロビンのベースラインからの変化量の平均値は，UPA 30 mg 併合群が-7.79 g/L，UPA 15 mg 併合群が-5.36 g/L で，PBO 併合群の-0.48 g/L より大きな減少を示し，特に UPA 30 mg 併合群での減少量が大きかった（ISS Table 2.5　1.1，Figure 2.5　1.6.1）。Grade 2 のヘモグロビン減少が UPA 30 mg 併合群及び UPA 15 mg 併合群で PBO 併合群より多く認められ、UPA 30 mg 併合群及び UPA 15 mg 併合群の発現率は同程度であった（ISS Table 2.5　1.2.1）。UPA 30 mg 併合群の 1 名に Grade 3 以上のヘモグロビン減少が認められた（ISS Table 2.5　1.3.1）。

日本人部分集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の日本人部分集団の貧血の発現割合を付録 表 2.7.4.7-83（全体集団及び日本人集団）に示した。

日本人部分集団の貧血の発現割合は，UPA 30 mg 併合群で 0.8%（1 / 127 名），PBO 併合群で 0.8%（1 / 124 名）であり，UPA 15 mg 併合群では認められなかった。発現した事象はいずれも貧血であった。日本人部分集団では，Grade 2 以上のヘモグロビン減少は UPA 15 mg 併合群の 2 名に認められ，UPA 30 mg 併合群では認められなかった（ISS Table 2.5　1.2.1_J）。

青少年被験者の全体集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の青少年被験者の全体集団の貧血の発現割合を付録 表 2.7.4.7-84（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の全体集団では，貧血の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 0.8%（1 / 124 名）であり，UPA 30 mg 併合群及び PBO 併合群では認められなかった。UPA 15 mg 併合群で発現した事象はヘモグロビン減少であった。いずれの併合群でも，Grade 3 以上のヘモグロビン減少は認められなかった（ISS Table 2.5　1.3.2）。

青少年被験者の日本人部分集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の青少年被験者の日本人部分集団の貧血の発現割合を付録 表 2.7.4.7-84（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の日本人部分集団では，いずれの併合群でも貧血は認められなかった。また，Grade 3 以上のヘモグロビン減少も認められなかった（ISS Table 2.5　1.3.2_J）。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

全体集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの貧血の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-85（全体集団及び日本人集団）に示した。また，100 人年あたりの重篤な貧血の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.4.2.9（全体集団及び日本人集団），100 人年あたりの Grade 3 以上の貧血の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.4.3.11（全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った貧血の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.4.4.11（全体集団及び日本人集団）に示した。

全体集団の貧血の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 1.3 件 / 100 人年（12 件），UPA 30 mg 併合群で 3.4 件 / 100 人年（33 件）であった。各 UPA 併合群で 2 件以上発現した事象は，UPA 15 mg 併合群ではヘモグロビン減少（0.6 件 / 100 人年［6 件］）及び貧血（0.5 件 / 100 人年［5 件］），UPA 30 mg 併合群では貧血（2.3 件 / 100 人年［22 件］），ヘモグロビン減少（0.6 件 / 100 人年［6 件］），並びにビタミン B12 欠乏性貧血及び鉄欠乏性貧血（各 0.2 件 / 100 人年［2 件］）であり，UPA 15 mg 併合群ではすべての事象が Grade 2 以下であった。UPA 30 mg 併合群で Grade 3 以上の事象は，貧血（3 件）及びヘモグロビン減少（1 件）であった。100 人年あたりの重篤な貧血の発現率は，UPA 30 mg 併合群で 0.1 件 / 100 人年（1 件，ヘモグロビン減少）であり，UPA 15 mg 併合群では認められなかった。治験薬の投与中止に至った貧血の 100 人年あたりの発現率は，UPA 30 mg 併合群で 0.2 件 / 100 人年（2 件，ヘモグロビン減少）であり，UPA 15 mg 併合群では認められなかった。死亡に至った貧血は認められなかった。

投与 52 週時のヘモグロビンのベースラインからの変化量の平均値は，UPA 30 mg 併合群（-4.946 g/L）が UPA 15 mg 併合群（-3.229 g/L）に比べて減少量が大きかった（ISS Table 2.5　2.1）。最初の 16 週間に観察された UPA 30 mg 併合群及び UPA 15 mg 併合群のヘモグロビン減少は，その後次第にベースライン値に向けて改善し，52 週までのウパダシチニブの継続投与により安定した（ISS Table 2.5　2.1，Figure 2.5　2.7.1）。

Grade 3 以上のヘモグロビン減少が UPA 30 mg 併合群の 4 名（0.3%）に認められた。UPA 15 mg 併合群では Grade 3 以上のヘモグロビン減少は認められなかった（ISS Table 2.5　2.3.1）。

日本人部分集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の日本人部分集団の 100 人年あたりの貧血の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-85（全体集団及び日本人集団）に示した。また，日本人部分

450

集団の 100 人年あたりの重篤な貧血の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.4.2.9（全体集団及び日本人集団），100 人年あたりの Grade 3 以上の貧血の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.4.3.11（全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った貧血の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.4.4.11（全体集団及び日本人集団）に示した。

日本人部分集団の貧血の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 2.9 件 / 100 人年（4 件），UPA 30 mg 併合群で 3.6 件 / 100 人年（5 件）であった。各 UPA 併合群で 2 件以上発現した事象は，UPA 15 mg 併合群では貧血及びヘモグロビン減少（各 1.5 件 / 100 人年［2 件］），UPA 30 mg 併合群では貧血（2.9 件 / 100 人年［4 件］）であり，いずれも Grade 2 以下であった。重篤な貧血又は治験薬の投与中止に至った貧血は，いずれの UPA 併合群でも認められなかった。日本人部分集団では，ヘモグロビンの Grade 2 以上の低下はいずれの UPA 併合群でも認められなかった（ISS Table 2.5　2.2.1_J）。

青少年被験者の全体集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の全体集団の 100 人年あたりの貧血の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-86（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。また，青少年被験者の全体集団の 100 人年あたりの重篤な貧血の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.9.6.9（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った貧血の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.9.7.11（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の全体集団の貧血の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 3.0 件 / 100 人年（4 件），UPA 30 mg 併合群で 0.7 件 / 100 人年（1 件）であった。各 UPA 併合群で 2 件以上発現した事象は，UPA 15 mg 併合群のヘモグロビン減少（2.3 件 / 100 人年［3 件］）であった。重篤な貧血又は治験薬の投与中止に至った貧血は，いずれの UPA 併合群でも認められなかった。いずれの併合群でも，Grade 3 以上のヘモグロビン減少は認められなかった（ISS Table 2.5　2.3.2）。

青少年被験者の日本人部分集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の日本人部分集団の 100 人年あたりの貧血の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-86（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の日本人部分集団では，いずれの UPA 併合群でも貧血は認められなかった。また，Grade 3 以上のヘモグロビン減少も認められなかった（ISS Table 2.5　2.3.2_J）。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

全体集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの貧血の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-87（全体集団及び日本人集団）に示した。また，100 人年あたりの重篤な貧血の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4 2.4.2.9（全体集団及び日本人集団），100 人年あたりの Grade 3 以上の貧血の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4 2.4.3.11（全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った貧血の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4 2.4.4.11（全体集団及び日本人集団）に示した。

全体集団の貧血の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 1.4 件 / 100 人年（19 件），UPA 30 mg 併合群で 3.4 件 / 100 人年（49 件）であった。各 UPA 併合群で 2 件以上発現した事象は，UPA 15 mg 併合群では貧血（0.7 件 / 100 人年［10 件］）及びヘモグロビン減少（0.5 件 / 100 人年［7 件］），UPA 30 mg 併合群では貧血（1.9 件 / 100 人年［28 件］），ヘモグロビン減少（1.0 件 / 100 人年［14 件］），鉄欠乏性貧血（0.2 件 / 100 人年［3 件］）及びビタミン B12 欠乏性貧血（0.1 件 / 100 人年［2 件］）であり，UPA 15 mg 併合群ではすべての事象が Grade 2 以下であった。UPA 30 mg 併合群で Grade 3 以上の事象は，貧血（3 件）及びヘモグロビン減少（1 件）であった。100 人年あたりの重篤な貧血の発現率は，UPA 30 mg 併合群で 0.1 件未満 / 100 人年（1 件，ヘモグロビン減少）であり，UPA 15 mg 併合群では認められなかった。治験薬の投与中止に至った貧血の 100 人年あたりの発現率は，UPA 30 mg 併合群で 0.1 件 / 100 人年（2 件，ヘモグロビン減少）であり，UPA 15 mg 併合群では認められなかった。

投与 52 週時のヘモグロビンのベースラインからの変化量の平均値は，UPA 30 mg 併合群（-6.513 g/L）が UPA 15 mg 併合群（-4.099 g/L）に比べて減少量が大きかった（Updated ISS Table 2.5 2.1）。最初の 16 週間に観察された UPA 30 mg 併合群及び UPA 15 mg 併合群のヘモグロビン減少は，その後次第にベースライン値に向けて改善し，52 週までのウパダシチニブの継続投与により安定した（Updated ISS Table 2.5 2.1，Figure 2.5 2.7.1）。

Grade 3 以上のヘモグロビン減少が UPA 30 mg 併合群の 6 名（0.4%）に認められた。UPA 15 mg 併合群では Grade 3 以上のヘモグロビン減少は認められなかった（Updated ISS Table 2.5 2.3.1）。

日本人部分集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の日本人部分集団の 100 人年あたりの貧血の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-87（全体集団及び日本人集団）に示した。また，日本人部分集団の 100 人年あたりの重篤な貧血の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4 2.4.2.9（全体集団及び日本人集団），100 人年あたりの Grade 3 以上の貧血の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4 2.4.3.11（全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの

治験薬の投与中止に至った貧血の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.4.4.11（全体集団及び日本人集団）に示した。

日本人部分集団の貧血の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 2.7 件 / 100 人年（6 件），UPA 30 mg 併合群で 3.1 件 / 100 人年（7 件）であった。各 UPA 併合群で 2 件以上発現した事象は，UPA 15 mg 併合群では貧血（1.8 件 / 100 人年［4 件］）及びヘモグロビン減少（0.9 件 / 100 人年［2 件］），UPA 30 mg 併合群では貧血（1.8 件 / 100 人年［4 件］）及びヘモグロビン減少（1.3 件 / 100 人年［3 件］）であり，いずれも Grade 2 以下であった。重篤な貧血又は治験薬の投与中止に至った貧血は，いずれの UPA 併合群でも認められなかった。日本人部分集団では，Grade 2 以上のヘモグロビン減少は 4 名に認められた（Updated ISS Table 2.5　2.2.1_J）。

青少年被験者の全体集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の全体集団の 100 人年あたりの貧血の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-88（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。また，青少年被験者の全体集団の 100 人年あたりの重篤な貧血の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.9.6.9（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った貧血の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.9.7.11（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の全体集団の貧血の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 4.6 件 / 100 人年（9 件），UPA 30 mg 併合群で 1.0 件 / 100 人年（2 件）であった。各 UPA 併合群で 2 件以上発現した事象は，UPA 15 mg 併合群の貧血（2.6 件 / 100 人年［5 件］）及びヘモグロビン減少（1.5 件 / 100 人年［3 件］）であった。重篤な貧血又は治験薬の投与中止に至った貧血は，いずれの UPA 併合群でも認められなかった。いずれの併合群でも，Grade 3 以上のヘモグロビン減少は認められなかった（Updated ISS Table 2.5　2.3.2）。

青少年被験者の日本人部分集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の日本人部分集団の 100 人年あたりの貧血の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-88（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の日本人部分集団では，貧血は UPA 15 mg 併合群で 2 件認められた。また，Grade 3 以上のヘモグロビン減少も認められなかった（Updated ISS Table 2.5　2.3.2_J）。

2.7.4.2.1.5.9 好中球減少症

背景

他の JAK 阻害剤と同様に，好中球数の減少がウパダシチニブ投与で認められた。

好中球数については，血液学的検査の結果で評価した。好中球数（絶対値）が 1500 個/μL 未満の被験者は試験に組み入れなかった。試験実施計画書に従い好中球数（絶対値）が再検査をしても 1000 個/μL 未満であった場合には，好中球数（絶対値）が基準範囲又はベースライン値に回復するまで，治験薬の投与を中断することとした。また，好中球数（絶対値）が 500 個/μL 未満であった場合には，治験薬の投与を中止することとした。

本項では，投与群別の好中球数の平均変化量を要約するとともに，CTCAE Grade 2～4 に該当する好中球数の減少について報告した。更に，治験責任（担当）医師により有害事象として報告された好中球減少症（重症度に関係なく治験責任［担当］医師の判断に基づく有害事象）を，MedDRA 検索式「血液学的毒性 - 好中球減少症」CMQ を用いて特定し，要約した。

プラセボ対照併合解析集団

全体集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の好中球減少症の発現割合を付録 表 2.7.4.7-89（全体集団及び日本人集団）に示した。

全体集団の好中球減少症の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 1.1%（11 / 990 名），UPA 30 mg 併合群で 3.0%（30 / 997 名），PBO 併合群で 0.3%（3 / 992 名）であった。各併合群で 2 名以上に発現した事象は，UPA 15 mg 併合群では好中球減少症（7 名）及び好中球数減少（4 名），UPA 30 mg 併合群では好中球減少症（24 名）及び好中球数減少（6 名），PBO 併合群では好中球減少症（2 名）であった。重篤な好中球減少症は認められなかった（ISS Table 2.4 1.2.3）。UPA 30 mg 併合群の 2 名に治験薬の投与中止に至った好中球減少症が認められ，治験責任（担当）医師により治験薬と関連があると判断された。これらの被験者には，好中球減少症に関連した症状又は感染症は認められなかった。死亡に至った好中球減少症は認められなかった。

好中球数の投与 16 週時のベースラインからの変化量の平均値は，UPA 30 mg 併合群が-0.956 × 10^9/L，UPA 15 mg 併合群が-0.707 × 10^9/L で，PBO 併合群の-0.160 × 10^9/L より大きな減少を示した（ISS Table 2.5 1.1）。Grade 3 以上の好中球数減少が UPA 15 mg 併合群（0.6%）に比べて，UPA 30 mg 併合群（1.2%）で多く認められたが，Grade 4 以上の好中球数減少は，いずれの UPA 併合群でも認められなかった（ISS Table 2.5 1.3.1）。

日本人部分集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の日本人部分集団の好中球減少症の発現割合を付録 表 2.7.4.7-89（全体集団及び日本人集団）に示した。

日本人部分集団では，好中球減少症の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 0.8%（1 / 125 名），UPA 30 mg 併合群で 3.1%（4 / 127 名）であり，PBO 併合群では認められなかった。発現した事象は，好中球減少症（UPA 30 mg 併合群 3 名）及び好中球数減少（UPA 15 mg 併合群 1 名，UPA 30 mg 併合群 1 名）であった。

Grade 3 以上の好中球数減少が UPA 15mg 併合群（2.4%，3 / 125 名）にのみ認められたが，Grade 4 以上の好中球数減少は認められなかった（ISS Table 2.5　1.3.1_J）。

青少年被験者の全体集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の青少年被験者の全体集団の好中球減少症の発現割合を付録 表 2.7.4.7-90（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の全体集団では，好中球減少症の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 1.6%（2 / 124 名），UPA 30 mg 併合群 4.8%（6 / 124 名），PBO 併合群 0.8%（1 / 124 名）であった。各併合群で 2 名以上に発現した事象は，UPA 30 mg 併合群の好中球減少症（5 名）であった。

すべての好中球減少症は軽度又は中等度であり，治験責任（担当）医師により治験薬との関連があると判断された。青少年被験者の全体集団では，好中球減少症により，治験薬の投与中止に至った好中球減少症は認められなかった（ISS Table 2.4　1.6.9.12）。

青少年被験者の全体集団では，Grade 3 以上の好中球数減少が UPA 30 mg 併合群の 3 名（2.4%）及び UPA 15 mg 併合群の 1 名（0.8%）に認められ，PBO 併合群では Grade 3 以上の好中球数減少は認められなかった。いずれの併合群でも Grade 4 以上の好中球数減少は認められなかった（ISS Table 2.5　1.3.2）。

青少年被験者の日本人部分集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の青少年被験者の日本人部分集団の好中球減少症の発現割合を付録 表 2.7.4.7-90（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の日本人部分集団では，いずれの併合群でも好中球減少症は認められなかった。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

全体集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの好中球減少症の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-91（全体集団及び日本人集団）に示した。また，100 人年あたりの重篤な好中球減少症の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.4.2.10（全体集団及び日本人集団），100 人年あたりの Grade 3 以上の好中球減少症の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.4.3.12（全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った好中球減少症の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.4.4.12（全体集団及び日本人集団）に示した。

全体集団の好中球減少症の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 2.4 件 / 100 人年（23 件），UPA 30 mg 併合群で 4.9 件 / 100 人年（48 件）であった。各 UPA 併合群で 2 件以上発現した事象は，いずれの UPA 併合群でも好中球減少症（UPA 15 mg 併合群 1.2 件 / 100 人年［11 件］，UPA 30 mg 併合群 3.7 件 / 100 人年［36 件］）及び好中球数減少（UPA 15 mg 併合群 1.2 件 / 100 人年［11 件］，UPA 30 mg 併合群 1.2 件 / 100 人年［12 件］）であり，大部分は Grade 2 以下であった。いずれの UPA 併合群でも重篤な好中球減少症は認められなかった。治験薬の投与中止に至った好中球減少症の 100 人年あたりの発現率は，UPA 30 mg 併合群で 0.2 件 / 100 人年（2 件）であり，UPA 15 mg 併合群では認められなかった。2 件以上発現した事象は，UPA 30 mg 併合群の好中球減少症（0.2 件 / 100 人年［2 件］）であった。死亡に至った好中球減少症は認められなかった。

ウパダシチニブ投与により，投与期間にわたる好中球数のわずかな減少が認められた。好中球数の投与 52 週時のベースラインからの変化量の平均値は，UPA 30 mg 併合群（-1.064 × 10^9/L）が UPA 15 mg 併合群（-0.720 × 10^9/L）に比べて減少量が大きかった（ISS Table 2.5　2.1）。Grade 3 以上の好中球数減少は UPA 30 mg 併合群（1.2%）が UPA 15 mg 併合群（0.7%）よりわずかに高かった（ISS Table 2.5　2.3.1）。これらの数値の大部分は一過性で，データカットオフ時点まで治験薬の投与を中止することなく，治験期間中にベースライン値又は基準範囲内の値に回復した。Grade 4 以上の好中球数減少はまれであり，UPA 30 mg 併合群の 2 名に Grade 4 以上の好中球数減少が認められた（ISS Table 2.5　2.3.1）。そのうち，1 名（M18-891 試験，被験者番号 [redacted]，1[redacted] 歳の男性）は感染症を併発しておらず，他の 1 名（M16-045 試験，被験者番号 [redacted]，2[redacted] 歳の男性）は好中球数が基準値範囲に回復したが，非重篤な上咽頭炎を発現していた。

日本人部分集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の日本人部分集団の 100 人年あたりの好中球減少症の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-91（全体集団及び日本人集団）に示した。また，日本人部分集団の 100 人年あたりの重篤な好中球減少症の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.4.2.10（全体集団及び日本人集団），100 人年あたりの Grade 3 以上の好中球減少症の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.4.3.12（全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った好中球減少症の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.4.4.12（全体集団及び日本人集団）に示した。

日本人部分集団の好中球減少症の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.7 件 / 100 人年（1 件），UPA 30 mg 併合群で 4.4 件 / 100 人年（6 件）であった。各 UPA 併合群で 2 件以上発現した事象は，UPA 30 mg 併合群の好中球減少症（2.9 件 / 100 人年［4 件］）及び好中球数減少（1.5 件 / 100 人年［2 件］）であり，ほとんどが Grade 2 以下であった。いずれの併合群でも重篤な好中球減少症又は治験薬の投与中止に至った好中球減少症は認められなかった。

456

Grade 3 以上の好中球数減少が UPA 30 mg 併合群の 2 名（1.1%）及び UPA 15 mg 併合群の 3 名（1.7%）に認められたが，Grade 4 以上の好中球数減少は，いずれの UPA 併合群でも認められなかった（ISS Table 2.5　2.3.1_J）。

青少年被験者の全体集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の全体集団の 100 人年あたりの好中球減少症の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-92（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。また，青少年被験者の全体集団の 100 人年あたりの重篤な好中球減少症の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.9.6.10（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った好中球減少症の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.9.7.12（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の全体集団の好中球減少症の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 3.0 件 / 100 人年（4 件），UPA 30 mg 併合群で 8.9 件 / 100 人年（12 件）であった。各 UPA 併合群で 2 件以上発現した事象は，UPA 15 mg 併合群では好中球数減少（1.5 件 / 100 人年［2 件］），UPA 30 mg 併合群では好中球減少症（6.0 件 / 100 人年［8 件］）及び好中球数減少（3.0 件 / 100 人年［4 件］）であった。いずれの併合群でも重篤な好中球減少症又は治験薬の投与中止に至った好中球減少症は認められなかった。

青少年被験者の全体集団では，Grade 3 以上の好中球数減少が UPA 30 mg 併合群の 4 名（2.3%）及び UPA 15 mg 併合群の 2 名（1.1%）に認められた。また，UPA 30 mg 併合群の 1 名（M18-891 試験，被験者番号 [redacted]，上記に記載）に，Grade 4 以上の好中球数減少が認められた（ISS Table 2.5　2.3.2）。

青少年被験者の日本人部分集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の日本人部分集団の 100 人年あたりの好中球減少症の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-92（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。また，青少年被験者の日本人部分集団の 100 人年あたりの重篤な好中球減少症の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.9.6.10（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った好中球減少症の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.9.7.12（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の日本人部分集団では，いずれの UPA 併合群でも好中球減少症は認められなかった。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団では，感染症，重篤な感染症，日和見感染及び帯状疱疹と減少した好中球数の値との間に，明確な関連性は認められなかった（ISS Table 2.4　2.6.1）。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

全体集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの好中球減少症の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-93（全体集団及び日本人集団）に示した。また，100 人年あたりの重篤な好中球減少症の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.4.2.10（全体集団及び日本人集団），100 人年あたりの Grade 3 以上の好中球減少症の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.4.3.12（全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った好中球減少症の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.4.4.12（全体集団及び日本人集団）に示した。

全体集団の好中球減少症の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 1.9 件 / 100 人年（27 件），UPA 30 mg 併合群で 4.0 件 / 100 人年（58 件）であった。各 UPA 併合群で 2 件以上発現した事象は，いずれの UPA 併合群でも好中球減少症（UPA 15 mg 併合群 0.9 件 / 100 人年［12 件］，UPA 30 mg 併合群 3.0 件 / 100 人年［43 件］）及び好中球数減少（UPA 15 mg 併合群 1.0 件 / 100 人年［14 件］，UPA 30 mg 併合群 1.0 件 / 100 人年［15 件］）であり，大部分は Grade 2 以下であった。いずれの UPA 併合群でも重篤な好中球減少症は認められなかった。治験薬の投与中止に至った好中球減少症の 100 人年あたりの発現率は，UPA 30 mg 併合群で 0.2 件 / 100 人年（3 件）であり，UPA 15 mg 併合群では認められなかった。2 件以上発現した事象は，UPA 30 mg 併合群の好中球減少症（0.2 件 / 100 人年［3 件］）であった。

ウパダシチニブ投与により，投与期間にわたる好中球数のわずかな減少が認められた。好中球数の投与 52 週時のベースラインからの変化量の平均値は，UPA 30 mg 併合群（-1.091 × 10^9/L）が UPA 15 mg 併合群（-0.767 × 10^9/L）に比べて減少量が大きかった（Updated ISS Table 2.5　2.1）。Grade 3 以上の好中球数減少は UPA 30 mg 併合群（1.5%）が UPA 15 mg 併合群（0.9%）よりわずかに高かった（Updated ISS Table 2.5　2.3.1）。Grade 4 以上の好中球数減少はまれであり，UPA 30 mg 併合群の 2 名に Grade 4 以上の好中球数減少が認められた（Updated ISS Table 2.5　2.3.1）。

日本人部分集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の日本人部分集団の 100 人年あたりの好中球減少症の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-93（全体集団及び日本人集団）に示した。また，日本人部分集団の 100 人年あたりの重篤な好中球減少症の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.4.2.10（全体集団及び日本人集団），100 人年あたりの Grade 3 以上の好中球減少症の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.4.3.12（全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った好中球減少症の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.4.4.12（全体集団及び日本人集団）に示した。

日本人部分集団の好中球減少症の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.9 件 / 100 人年（2 件），UPA 30 mg 併合群で 3.5 件 / 100 人年（8 件）であった。各 UPA 併合群で 2 件以上発現した事象は，UPA 15 mg 併合群では好中球数減少（0.9 件 / 100 人年［2 件］），UPA 30 mg 併合群では好中球減少症（2.6 件 / 100 人年［6 件］）及び好中球数減少（0.9 件 / 100 人年［2 件］）であり，ほとんどが Grade 2 以下であった。いずれの併合群でも重篤な好中球減少症又は治験薬の投与中止に至った好中球減少症は認められなかった。

Grade 3 以上の好中球数減少が UPA 30 mg 併合群の 3 名（1.7%）及び UPA 15 mg 併合群の 3 名（1.7%）に認められたが，Grade 4 以上の好中球数減少は，いずれの UPA 併合群でも認められなかった（Updated ISS Table 2.5　2.3.1_J）。

青少年被験者の全体集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の全体集団の 100 人年あたりの好中球減少症の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-94（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。また，青少年被験者の全体集団の 100 人年あたりの重篤な好中球減少症の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.9.6.10（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った好中球減少症の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.9.7.12（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の全体集団の好中球減少症の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 3.1 件 / 100 人年（6 件），UPA 30 mg 併合群で 7.6 件 / 100 人年（15 件）であった。各 UPA 併合群で 2 件以上発現した事象は，UPA 15 mg 併合群では好中球数減少（1.5 件 / 100 人年［3 件］）及び好中球減少症（1.0 件 / 100 人年［2 件］），UPA 30 mg 併合群では好中球減少症（5.1 件 / 100 人年［10 件］）及び好中球数減少（2.5 件 / 100 人年［5 件］）であった。いずれの併合群でも重篤な好中球減少症又は治験薬の投与中止に至った好中球減少症は認められなかった。

青少年被験者の全体集団では，Grade 3 以上の好中球数減少が UPA 30 mg 併合群の 5 名（2.8%）及び UPA 15 mg 併合群の 3 名（1.7%）に認められた。また，UPA 30 mg 併合群の 1 名に，Grade 4 以上の好中球数減少が認められた（Updated ISS Table 2.5　2.3.2）。

青少年被験者の日本人部分集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の日本人部分集団の 100 人年あたりの好中球減少症の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-94（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。また，青少年被験者の日本人部分集団の 100 人年あたりの重篤な好中球減少症の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.9.6.10（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止

に至った好中球減少症の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.9.7.12（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の日本人部分集団では，いずれの UPA 併合群でも好中球減少症は認められなかった。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団では，感染症，重篤な感染症，日和見感染及び帯状疱疹と減少した好中球数の値との間に，明確な関連性は認められなかった（Updated ISS Table 2.4　2.6.1）。

2.7.4.2.1.5.10　　リンパ球減少症

背景

慢性炎症性疾患患者ではリンパ球数減少症が認められることがある [71, 72]。JAK 遺伝子欠損は，複数のサイトカインのシグナル伝達経路阻害によりリンパ球数変動に影響を及ぼし，また，JAK 阻害剤であるトファシチニブ及びバリシチニブ投与によりリンパ球数減少が認められる [73, 74, 75]。

ウパダシチニブのアトピー性皮膚炎を対象とした国際共同第 III 相試験では，ベースライン時にリンパ球数（絶対値）が 800 個/μL 未満の患者を除外した。また，試験期間中のリンパ球数が再検査をしても 500 個/μL 未満であった場合には，リンパ球数（絶対値）が基準範囲又はベースライン値に回復するまで，治験薬の投与を中断することが治験実施計画書に規定されていた。

本項では，ウパダシチニブ投与時のリンパ球の減少について示す。投与群別のリンパ球数の平均変化量を示すとともに，CTCAE Grade 2～4 に該当する治験薬投与後のリンパ球数の減少についても示す。また，MedDRA 検索式「血液学的毒性 - リンパ球減少症」CMQ を用いて同定されたリンパ球減少症（重症度に関係なく治験責任［担当］医師の判断に基づく有害事象）を示す。

プラセボ対照併合解析集団

全体集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）のリンパ球減少症の発現割合を付録 表 2.7.4.7-95（全体集団及び日本人集団）に示した。

全体集団のリンパ球減少症の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 0.2%（2 / 990 名），UPA 30 mg 併合群で 0.3%（3 / 997 名），PBO 併合群で 0.3%（3 / 992 名）であった。各併合群で 2 名以上に発現した事象は，リンパ球減少症（UPA 15 mg 併合群及び UPA 30 mg 併合群各 2 名）であった。

重篤なリンパ球減少症，治験薬の投与中止に至ったリンパ球減少症，及び死亡に至ったリンパ球減少症は認められなかった（ISS Table 2.4　1.2.3，Table 2.4　1.2.5，Table 2.4　1.3.6）。

UPA 30 mg 併合群の 1 名に感染を伴う Grade 3 のリンパ球減少症が認められた。

- 4[redacted] 歳の白人男性（M18-891 試験，被験者番号 [redacted]）が，投与 21 日目に Grade 3 のリンパ球減少症（0.32 × 10^9/L）を発現した。被験者は同時に Grade 3 の感染性小腸結腸炎を発現し，投与 23 日目に消失した。投与 30 日目に実施したリンパ球数の再検査では，基準範囲に回復していた。治験薬の投与は継続された。リンパ球減少症は治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。

リンパ球数の投与 16 週時のベースラインからの変化量の平均値は，UPA 30 mg 併合群 0.229 × 10^9/L，UPA 15 mg 併合群 0.197 × 10^9/L，及び PBO 併合群が 0.033 × 10^9/L と増加した（ISS Table 2.5　1.1）。6 名の被験者（UPA 30 mg 併合群 3 名，UPA 15 mg 併合群 2 名，PBO 併合群 1 名）に Grade 3 以上のリンパ球数の減少が認められた。Grade 4 以上のリンパ球数の減少は認められなかった（ISS Table 2.5　1.3.1）。

日本人部分集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の日本人部分集団のリンパ球減少症の発現割合を付録 表 2.7.4.7-95（全体集団及び日本人集団）に示した。

日本人部分集団では，いずれの併合群でもリンパ球減少症は認められなかった。

なお，UPA 15 mg 併合群の 1 名に Grade 3 以上のリンパ球数減少が認められた（ISS Table 2.5　1.3.1_J）。

青少年被験者の全体集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の青少年被験者の全体集団のリンパ球減少症の発現割合を付録 表 2.7.4.7-96（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の全体集団では，いずれの併合群でもリンパ球減少症は認められなかった。

青少年被験者の日本人部分集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の青少年被験者の日本人部分集団のリンパ球減少症の発現割合を付録 表 2.7.4.7-96（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の日本人部分集団では，いずれの併合群でもリンパ球減少症は認められなかった。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

全体集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりのリンパ球減少症の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-97（全体集団及び日本人集団）に示した。また，100 人年あたりの

重篤なリンパ球減少症の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.4.2.11（全体集団及び日本人集団），100 人年あたりの Grade 3 以上のリンパ球減少症の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.4.3.13（全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至ったリンパ球減少症の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.4.4.13（全体集団及び日本人集団）に示した。

全体集団のリンパ球減少症の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.5 件 / 100 人年（5 件），UPA 30 mg 併合群で 0.6 件 / 100 人年（6 件）であった。各 UPA 併合群で 2 件以上発現した事象は，UPA 15 mg 併合群ではリンパ球減少症（0.3 件 / 100 人年［3 件］），UPA 30 mg 併合群ではリンパ球減少症（0.3 件 / 100 人年［3 件］）及びリンパ球数減少（0.2 件 / 100 人年［2 件］）であった。いずれの併合群でも重篤なリンパ球減少症又は治験薬の投与中止に至ったリンパ球減少症は認められなかった。

Grade 3 以上のリンパ球減少症の 100 人年あたりの発現率は，UPA 30 mg 併合群では 0.1 件 / 100 人年（1 件）であり，UPA 15 mg 併合群では認められなかった。感染を伴う Grade 3 のリンパ球減少症が認められた被験者 1 名の詳細は前述の通り，帯状疱疹及びヘルペス性状湿疹を伴う Grade 3 のリンパ球数減少が認められた被験者 2 名の詳細は以下の通りである。

- 4[redacted] 歳白人女性（UPA 30 mg 併合群，M16-045 試験，被験者番号[redacted]）で，投与 361 日目に Grade 3 のリンパ球数減少（0.4 × 10^9/L）が新たに発現した。本被験者は投与 359 日目に発現した非重篤，Grade 3 のヘルペス性状湿疹を併発し，本事象は投与 364 日目に消失した。治験薬を投与中断し，投与 367 日目に再開した。投与 442 日目にリンパ球数は基準範囲に回復した。ヘルペス性状湿疹は治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。
- 3[redacted] 歳白人男性（UPA 30 mg 併合群，M18-891 試験，被験者番号[redacted]）で，投与 167 日目に Grade 3 のリンパ球数減少（0.47 × 10^9/L）が発現した。本被験者は投与 166 日目に発現した非重篤の帯状疱疹を併発し，本事象は投与 174 日目に消失し，投与 196 日目にリンパ球数は基準範囲に回復した。治験薬の投与中断はなく，帯状疱疹は治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団では，リンパ球数の平均値は投与初期に増加し，その後ベースライン付近まで回復した（ISS Table 2.5　2.1，Figure 2.5　2.7.1）。リンパ球数の投与 52 週時のベースラインからの変化量の平均値は，UPA 30 mg 併合群-0.004 × 10^9/L，UPA 15 mg 併合群 0.073 × 10^9/L であった（ISS Table 2.5　2.1）。Grade 3 以上のリンパ球数減少が認められた被験者の割合は，UPA 15 mg 併合群で 0.3%，UPA 30 mg 併合群で 0.5%であった。いずれの被験者のリンパ球数減少も一過性であり，30 日以内に消失した。Grade 4 以上のリンパ球数減少は認められなかった（ISS Table 2.5　2.3.1）。

リンパ球減少症及び感染事象

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団では，リンパ球数（絶対値）が 500/μL 未満の被験者が少なく，感染症，重篤な感染症，日和見感染及び帯状疱疹発現と減少したリンパ球数の値との間に，明確な関連性は認められなかった（ISS Table 2.4　2.6.1）。

日本人部分集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の日本人部分集団の 100 人年あたりのリンパ球減少症の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-97（全体集団及び日本人集団）に示した。また，日本人部分集団の 100 人年あたりの重篤なリンパ球減少症の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.4.2.11（全体集団及び日本人集団），Grade 3 以上のリンパ球減少症の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.4.3.13（全体集団及び日本人集団）に，治験薬の投与中止に至ったリンパ球減少症の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.4.4.13（全体集団及び日本人集団）に示した。

日本人部分集団では，いずれの併合群でもリンパ球減少症は認められなかった。

Grade 3 以上のリンパ球数減少が，UPA 15 mg 併合群（1.1%）のみで認められた（ISS Table 2.5　2.3.1_J）。いずれの被験者のリンパ球数減少も一過性であり，30 日以内に消失した。Grade 4 以上のリンパ球数減少は認められなかった（ISS Table 2.5　2.3.1_J）。

青少年被験者の全体集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の全体集団の 100 人年あたりのリンパ球減少症の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-98（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。また，青少年被験者の全体集団の 100 人年あたりの重篤なリンパ球減少症の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.9.6.11（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至ったリンパ球減少症の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.9.7.13（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の全体集団では，いずれの併合群でもリンパ球減少症は認められなかった。Grade 3 以上のリンパ球数減少が UPA 15mg 併合群の 1 名に認められた（ISS Table 2.5　2.3.2）。

青少年被験者の日本人部分集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の日本人部分集団の 100 人年あたりのリンパ球減少症の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-98（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。また，青少年被験者の日本人部分集団の 100 人年あたりの重篤なリンパ球減少症の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.9.6.11（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至ったリン

パ球減少症の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.9.7.13（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の日本人部分集団では，いずれの併合群でもリンパ球減少症は認められなかった。Grade 3 以上のリンパ球数減少は，いずれの併合群でも認められなかった（ISS Table 2.5　2.3.2_J）。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

全体集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりのリンパ球減少症の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-99（全体集団及び日本人集団）に示した。また，100 人年あたりの重篤なリンパ球減少症の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.4.2.11（全体集団及び日本人集団），100 人年あたりの Grade 3 以上のリンパ球減少症の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.4.3.13（全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至ったリンパ球減少症の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.4.4.13（全体集団及び日本人集団）に示した。

全体集団のリンパ球減少症の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.5 件 / 100 人年（7 件），UPA 30 mg 併合群で 0.8 件 / 100 人年（11 件）であった。各 UPA 併合群で 2 件以上発現した事象は，UPA 15 mg 併合群ではリンパ球減少症（0.3 件 / 100 人年［4 件］），UPA 30 mg 併合群ではリンパ球減少症（0.4 件 / 100 人年［6 件］）及びリンパ球数減少（0.3 件 / 100 人年［4 件］）であった。いずれの併合群でも重篤なリンパ球減少症又は治験薬の投与中止に至ったリンパ球減少症は認められなかった。

Grade 3 以上のリンパ球減少症の 100 人年あたりの発現率は，UPA 30 mg 併合群では 0.1 件 / 100 人年（2 件）であり，UPA 15 mg 併合群では認められなかった。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団では，リンパ球数の平均値は投与初期に増加し，その後ベースライン付近まで回復した（Updated ISS Table 2.5　2.1，Figure 2.5　2.7.1）。リンパ球数の投与 52 週時のベースラインからの変化量の平均値は，UPA 30 mg 併合群 -0.018 × 10^9/L，UPA 15 mg 併合群 0.026 × 10^9/L であった（Updated ISS Table 2.5　2.1）。Grade 3 以上のリンパ球数減少が認められた被験者の割合は，UPA 15 mg 併合群で 0.4%，UPA 30 mg 併合群で 0.8% であった。Grade 4 以上のリンパ球数減少は認められなかった（Updated ISS Table 2.5　2.3.1）。

リンパ球減少症及び感染事象

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団では，リンパ球数（絶対値）が 500/μL 未満の被験者が少なく，感染症，重篤な感染症，日和見感染及び帯状疱疹発現とリンパ球減少症との間に，明確な関連性は認められなかった（Updated ISS Table 2.4　2.6.1）。

日本人部分集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の日本人部分集団の 100 人年あたりのリンパ球減少症の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-99（全体集団及び日本人集団）に示した。また，日本人部分集団の 100 人年あたりの重篤なリンパ球減少症の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.4.2.11（全体集団及び日本人集団），Grade 3 以上のリンパ球減少症の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.4.3.13（全体集団及び日本人集団）に，治験薬の投与中止に至ったリンパ球減少症の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.4.4.13（全体集団及び日本人集団）に示した。

日本人部分集団のリンパ球減少症の 100 人年あたりの発現率は，UPA 30 mg 併合群で 0.4 件 / 100 人年（1 件）であり，UPA 15 mg 併合群ではリンパ球減少症は認められなかった。

Grade 3 以上のリンパ球数減少が，UPA 15 mg 併合群（1.1%）のみで認められた（Updated ISS Table 2.5　2.3.1 J）。Grade 4 以上のリンパ球数減少は認められなかった（Updated ISS Table 2.5　2.3.1 J）。

青少年被験者の全体集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の全体集団の 100 人年あたりのリンパ球減少症の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-100（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。また，青少年被験者の全体集団の 100 人年あたりの重篤なリンパ球減少症の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.9.6.11（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至ったリンパ球減少症の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.9.7.13（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の全体集団では，いずれの併合群でもリンパ球減少症は認められなかった。Grade 3 以上のリンパ球数減少が UPA 15mg 併合群の 1 名に認められた（Updated ISS Table 2.5　2.3.2）。

青少年被験者の日本人部分集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の日本人部分集団の 100 人年あたりのリンパ球減少症の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-100（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。また，青少年被験者の日本人部分集団の 100 人年あたりの重篤なリンパ球減少症の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.9.6.11（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至ったリンパ球減少症の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.9.7.13（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の日本人部分集団では，いずれの併合群でもリンパ球減少症は認められなかった。Grade 3 以上のリンパ球数減少は，いずれの併合群でも認められなかった（Updated ISS Table 2.5　2.3.2 J）。

2.7.4.2.1.5.11　クレアチンホスホキナーゼ増加

背景

クレアチンホスホキナーゼの増加は，他の JAK 阻害剤（トファシチニブ及びバリシチニブ）で観察されている [74, 75, 76]。バリシチニブの臨床試験プログラムで，非重篤な確定されていない横紋筋融解症が 1 件認められた。その他には，JAK 阻害剤の投与と関連したクレアチンホスホキナーゼの変動は，ほとんどが軽度又は中等度であり，概して確定された横紋筋融解症，腎不全及び他の重篤な有害事象とは関連していなかった [39]。

ウパダシチニブのアトピー性皮膚炎を対象とした第 III 相試験では，被験者の血中クレアチンホスホキナーゼが ULN の 4 倍以上で，筋炎又は横紋筋融解症を示唆する症状を伴う場合には，試験実施計画書の毒性管理ガイドラインに従って治験薬の投与を中断した。

本項では，クレアチンホスホキナーゼの変動及び CTCAE Grade 3～4 に該当するクレアチンホスホキナーゼの増加について報告する。また，治験責任（担当）医師によって報告された「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」（MedDRA 基本語によって同定）についても示す。

プラセボ対照併合解析集団

全体集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）のクレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合を付録 表 2.7.4.7-101（全体集団及び日本人集団）に示した。

全体集団のクレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 4.2%（42 / 990 名），UPA 30 mg 併合群で 5.2%（52 / 997 名），PBO 併合群で 2.1%（21 / 992 名）であった。Grade 3 又は Grade 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加は，PBO 併合群と比較し UPA 併合群で多く認められた。Grade 3 以上のクレアチンホスホキナーゼ増加は UPA 15 mg 併合群と比較し UPA 30 mg 併合群で多く認められたが，Grade 4 以上のクレアチンホスホキナーゼ増加は UPA 併合群の両群で同程度であった（ISS Table 2.5　1.3.1）。死亡に至ったクレアチンホスホキナーゼ増加は認められなかった。

UPA 15 mg 併合群の 1 名に血中クレアチンホスホキナーゼ増加が発現し，横紋筋融解症と診断された。ウパダシチニブ UPA 15 mg 投与中の 2[redacted] 歳の男性（M18-891 試験，被験者番号 [redacted]）が，水上オートバイをした後にクレアチンホスホキナーゼの増加（27,814 – 47,012 U/L）と筋肉痛を発現し，投与 85 日目に横紋筋融解症と診断された。腎機能に変化はなかった。治験薬の投与は中止された。被験者は入院して治療を受け，本事象は投与 113 日目に消失した。この重症で重篤な横紋筋融解症は，治験責任（担当）医師により，治験薬と関連ありと判断され，他の要因として水上オートバイの実施が挙げられた。

クレアチンホスホキナーゼの投与 16 週時のベースラインからの変化量の平均値は，UPA 30 mg 併合群が 145.36 U/L，UPA 15 mg 併合群が 90.26 U/L で，PBO 併合群の 4.71 U/L より大きかった（ISS Table 2.5　1.1）。

日本人部分集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の日本人部分集団のクレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合を付録 表 2.7.4.7-101（全体集団及び日本人集団）に示した。

日本人部分集団では，クレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 0.8%（1 / 125 名），UPA 30 mg 併合群で 1.6%（2 / 127 名），PBO 併合群で 0.8%（1 / 124 名）であった。

青少年被験者の全体集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の青少年被験者の全体集団のクレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合を付録 表 2.7.4.7-102（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の全体集団では，クレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 5.6%（7 / 124 名），UPA 30 mg 併合群で 7.3%（9 / 124 名），PBO 併合群で 2.4%（3 / 124 名）であった。

Grade 3 以上のクレアチンホスホキナーゼ増加は全体集団と同程度であったが，Grade 4 以上のクレアチンホスホキナーゼ増加は UPA 30 mg 併合群と比較し UPA 15 mg 併合群で多く認められた（ISS Table 2.5　1.3.2）。

青少年被験者の日本人部分集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の青少年被験者の日本人部分集団のクレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合を付録 表 2.7.4.7-102（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の日本人部分集団では，クレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 9.1%（1 / 11 名）であり，UPA 30 mg 併合群及び PBO 併合群では認められなかった。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

全体集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりのクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-103（全体集団及び日本人集団）に示した。また，100 人年あたりの重篤なクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table

2.4　2.4.2.13（全体集団及び日本人集団），100 人年あたりの Grade 3 以上のクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.4.3.15（全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至ったクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.4.4.15（全体集団及び日本人集団）に示した。

全体集団のクレアチンホスホキナーゼ増加の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 8.8 件 / 100 人年（84 件），UPA 30 mg 併合群で 10.8 件 / 100 人年（105 件）であり，大部分は Grade 2 以下であった。Grade 3 以上のクレアチンホスホキナーゼ増加は UPA 15 mg 併合群と比較し UPA 30 mg 併合群で多く認められたが，Grade 4 以上のクレアチンホスホキナーゼ増加は UPA 併合群の両群で同程度であった（ISS Table 2.5　2.3.1）。いずれの UPA 併合群でも重篤なクレアチンホスホキナーゼ増加は認められなかった。治験薬の投与中止に至ったクレアチンホスホキナーゼ増加の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.1 件 / 100 人年（1 件），UPA 30 mg 併合群で 0.1 件 / 100 人年（1 件）であった。死亡に至ったクレアチンホスホキナーゼ増加は認められなかった。

クレアチンホスホキナーゼの投与 52 週時のベースラインからの変化量の平均値は，UPA 30 mg 併合群が 126.830 U/L で，UPA 15 mg 併合群の 108.798 U/L より高かった（ISS Table 2.5　2.1）。

日本人部分集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の日本人部分集団の 100 人年あたりのクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-103（全体集団及び日本人集団）に示した。また，日本人部分集団の 100 人年あたりの重篤なクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.4.2.13（全体集団及び日本人集団），100 人年あたりの Grade 3 以上のクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.4.3.15（全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至ったクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.4.4.15（全体集団及び日本人集団）に示した。

日本人部分集団のクレアチンホスホキナーゼ増加の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 1.5 件 / 100 人年（2 件），UPA 30 mg 併合群で 4.4 件 / 100 人年（6 件）であり，Grade 3 以上のクレアチンホスホキナーゼ増加は UPA 30 mg 併合群では 3 件に認められたが，UPA 15 mg 併合群では認められなかった。いずれの UPA 併合群でも重篤なクレアチンホスホキナーゼ増加又は治験薬の投与中止に至ったクレアチンホスホキナーゼ増加は認められなかった。

青少年被験者の全体集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の全体集団の 100 人年あたりのクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-104（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。また，青少年被験者の全体集団の 100 人年

あたりの重篤なクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4 2.9.6.13（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至ったクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4 2.9.7.15（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の全体集団のクレアチンホスホキナーゼ増加の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 14.3 件 / 100 人年（19 件），UPA 30 mg 併合群で 11.2 件 / 100 人年（15 件）であった。いずれの UPA 併合群でも重篤なクレアチンホスホキナーゼ増加又は治験薬の投与中止に至ったクレアチンホスホキナーゼ増加は認められなかった。Grade 3 以上のクレアチンホスホキナーゼ増加はいずれの UPA 併合群でも同程度であったが，Grade 4 以上のクレアチンホスホキナーゼ増加は UPA 30 mg 併合群と比較し UPA 15 mg 併合群で多く認められた（ISS Table 2.5 2.3.2）。

青少年被験者の日本人部分集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の日本人部分集団の 100 人年あたりのクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-104（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。また，青少年被験者の日本人部分集団の 100 人年あたりの重篤なクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4 2.9.6.13（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至ったクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4 2.9.7.15（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の日本人部分集団のクレアチンホスホキナーゼ増加の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 8.6 件 / 100 人年（1 件），UPA 30 mg 併合群で 8.9 件 / 100 人年（1 件）であった。いずれの UPA 併合群でも重篤なクレアチンホスホキナーゼ増加又は治験薬の投与中止に至ったクレアチンホスホキナーゼ増加は認められなかった。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

全体集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりのクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-105（全体集団及び日本人集団）に示した。また，100 人年あたりの重篤なクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4 2.4.2.13（全体集団及び日本人集団），100 人年あたりの Grade 3 以上のクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4 2.4.3.15（全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至ったクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4 2.4.4.15（全体集団及び日本人集団）に示した。

469

全体集団のクレアチンホスホキナーゼ増加の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 7.4 件 / 100 人年（104 件），UPA 30 mg 併合群で 10.0 件 / 100 人年（145 件）であり，大部分は Grade 2 以下であった。Grade 3 以上のクレアチンホスホキナーゼ増加は UPA 15 mg 併合群と比較し UPA 30 mg 併合群で多く認められたが，Grade 4 以上のクレアチンホスホキナーゼ増加は UPA 併合群の両群で同程度であった（Updated ISS Table 2.5　2.3.1）。重篤なクレアチンホスホキナーゼ増加は UPA 15 mg 併合群で 1 件認められ，UPA 30 mg 併合群では認められなかった。治験薬の投与中止に至ったクレアチンホスホキナーゼ増加の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.1 件未満 / 100 人年（1 件），UPA 30 mg 併合群で 0.1 件 / 100 人年（2 件）であった。

クレアチンホスホキナーゼの投与 52 週時のベースラインからの変化量の平均値は，UPA 30 mg 併合群が 117.613 U/L で，UPA 15 mg 併合群の 81.024 U/L より高かった（Updated ISS Table 2.5　2.1）。

日本人部分集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の日本人部分集団の 100 人年あたりのクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-105（全体集団及び日本人集団）に示した。また，日本人部分集団の 100 人年あたりの重篤なクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.4.2.13（全体集団及び日本人集団），100 人年あたりの Grade 3 以上のクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.4.3.15（全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至ったクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.4.4.15（全体集団及び日本人集団）に示した。

日本人部分集団のクレアチンホスホキナーゼ増加の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 1.3 件 / 100 人年（3 件），UPA 30 mg 併合群で 4.4 件 / 100 人年（10 件）であり，Grade 3 以上のクレアチンホスホキナーゼ増加は UPA 30 mg 併合群では 4 件認められたが，UPA 15 mg 併合群では認められなかった。いずれの UPA 併合群でも重篤なクレアチンホスホキナーゼ増加又は治験薬の投与中止に至ったクレアチンホスホキナーゼ増加は認められなかった。

青少年被験者の全体集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の全体集団の 100 人年あたりのクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-106（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。また，青少年被験者の全体集団の 100 人年あたりの重篤なクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.9.6.13（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至ったクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率（件 / 100 人年）を

Updated ISS Table 2.4　2.9.7.15（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の全体集団のクレアチンホスホキナーゼ増加の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 11.3 件 / 100 人年（22 件），UPA 30 mg 併合群で 10.2 件 / 100 人年（20 件）であった。重篤なクレアチンホスホキナーゼ増加は UPA 15 mg 併合群で 1 件認められ，UPA 30 mg 併合群では認められなかった。いずれの UPA 併合群でも治験薬の投与中止に至ったクレアチンホスホキナーゼ増加は認められなかった。Grade 3 以上のクレアチンホスホキナーゼ増加はいずれの UPA 併合群でも同程度であったが，Grade 4 以上のクレアチンホスホキナーゼ増加は UPA 30 mg 併合群と比較し UPA 15 mg 併合群で多く認められた（Updated ISS Table 2.5　2.3.2）。

青少年被験者の日本人部分集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の日本人部分集団の 100 人年あたりのクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-106（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。また，青少年被験者の日本人部分集団の 100 人年あたりの重篤なクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.9.6.13（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至ったクレアチンホスホキナーゼ増加の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.9.7.15（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の日本人部分集団のクレアチンホスホキナーゼ増加の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 10.1 件 / 100 人年（2 件），UPA 30 mg 併合群で 5.5 件 / 100 人年（1 件）であった。いずれの UPA 併合群でも重篤なクレアチンホスホキナーゼ増加又は治験薬の投与中止に至ったクレアチンホスホキナーゼ増加は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.12　腎機能障害

背景

ウパダシチニブのアトピー性皮膚炎を対象とした国際共同第 III 相試験では，糸球体濾過率が 40 mL/min/1.73 m^2 未満であった患者を除外した。試験実施計画書の毒性管理ガイドラインでは，試験期間中の血清クレアチニンが再検査をしてもベースラインの 1.5 倍超かつ ULN を上回る場合，又は血清クレアチニン値（絶対値）が 2 mg/dL 超であった場合には，血清クレアチニン値が基準範囲又はベースライン値に回復するまで，治験薬の投与を中断することが規定されていた。

本項では，CTCAE Grade 3～4 に該当するクレアチニンの変動について報告する。また，MedDRA 標準検索式「急性腎不全」SMQ（狭域）を用いて同定された治験担当医師によって報告された腎機能障害関連の有害事象についても示す。

471

プラセボ対照併合解析集団

全体集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の腎機能障害の発現割合を付録 表 2.7.4.7-107（全体集団及び日本人集団）に示した。

全体集団の腎機能障害の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 0.1%（1 / 990 名）であり，UPA 30 mg 併合群及び PBO 併合群では認められなかった。発現した事象は，急性腎障害であり，治験責任（担当）医師により治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された（ISS Table 2.4 1.3.11）。治験薬の投与中止又は死亡に至った腎機能障害は認められなかった。

血清クレアチニンの投与 16 週時のベースラインからの変化量の平均値は，UPA 30 mg 併合群が 3.609 µmol/L，UPA 15 mg 併合群が 2.137 µmol/L で，PBO 併合群の 0.410 µmol/L より大きかった（ISS Table 2.5 1.1）。Grade 3 以上の血清クレアチニン増加が、UPA 30 mg 併合群のみ 1 名（0.1%）に認められた。Grade 4 以上のクレアチニン上昇はいずれの UPA 併合群でも認められなかった（ISS Table 2.5 1.3.1）。

日本人部分集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の日本人部分集団の腎機能障害の発現割合を付録 表 2.7.4.7-107（全体集団及び日本人集団）に示した。

日本人部分集団では，いずれの併合群でも腎機能障害は認められなかった。

なお，いずれの併合群でも，Grade 3 以上の血清クレアチニン増加は認められなかった（ISS Table 2.5 1.3.1 J）。

青少年被験者の全体集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の青少年被験者の全体集団の腎機能障害の発現割合を付録 表 2.7.4.7-108（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の全体集団では，いずれの併合群でも腎機能障害は認められなかった。

なお，いずれの併合群でも Grade 3 以上の血清クレアチニン増加は認められなかった（ISS Table 2.5 1.3.2）。

青少年被験者の日本人部分集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の青少年被験者の日本人部分集団の腎機能障害の発現割合を付録 表 2.7.4.7-108（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の日本人部分集団では，いずれの併合群でも腎機能障害は認められなかった。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

全体集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの腎機能障害の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-109（全体集団及び日本人集団）に示した。また，100 人年あたりの重篤な腎機能障害の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.4.2.14（全体集団及び日本人集団），100 人年あたりの Grade 3 以上の腎機能障害の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.4.3.16（全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った腎機能障害の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.4.4.16（全体集団及び日本人集団）に示した。

全体集団の腎機能障害の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.1 件 / 100 人年（1 件），UPA 30 mg 併合群で 0.1 件 / 100 人年（1 件）であった。いずれも発現した事象は急性腎障害（Grade 2 以下）であり，治験責任（担当）医師により治験薬との因果関係はないと判断された（ISS Table 2.4　2.3.13）。いずれの UPA 併合群でも重篤な腎機能障害又は治験薬の投与中止に至った腎機能障害は認められなかった。

ウパダシチニブ投与により，投与期間にわたる血清中クレアチニンのわずかな増加が認められた（ISS Table 2.5　2.1，Figure 2.5　2.7.1）。血清クレアチニンの投与 52 週時のベースラインからの変化量の平均値は，UPA 30 mg 併合群が 5.353 µmol/L，UPA 15 mg 併合群が 4.547 µmol/L であった（ISS Table 2.5　2.1）。Grade 3 以上の血清クレアチニン増加は UPA 30 mg 併合群及び UPA 15 mg 併合群で各 1 名（< 0.1%）に認められた（ISS Table 2.5　2.3.1）。ただし，UPA 15 mg 併合群の 1 名に認められた Grade 3 以上の血清クレアチニン増加は，データベースロック後にデータ入力ミスによるものであることが判明した（M16-045 試験，被験者番号 [redacted]）。Grade 4 以上のクレアチニン増加は，いずれの UPA 併合群でも認められなかった。

日本人部分集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の日本人部分集団の 100 人年あたりの腎機能障害の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-109（全体集団及び日本人集団）に示した。また，日本人部分集団の 100 人年あたりの重篤な腎機能障害の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.4.2.14（全体集団及び日本人集団），100 人年あたりの Grade 3 以上の腎機能障害の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.4.3.16（全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った腎機能障害の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.4.4.16（全体集団及び日本人集団）に示した。

日本人部分集団では，いずれの併合群でも腎機能障害は認められなかった。

なお，Grade 3 以上の血清クレアチニン増加は，いずれの UPA 併合群でも認められなかった（ISS Table 2.5　2.3.1_J）。

青少年被験者の全体集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の全体集団の 100 人年あたりの腎機能障害の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-110（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。また，青少年被験者の全体集団の 100 人年あたりの重篤な腎機能障害の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4 2.9.6.14（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った腎機能障害の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4 2.9.7.16（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の全体集団では，いずれの併合群でも腎機能障害は認められなかった。

なお，Grade 3 以上の血清クレアチニン増加は，いずれの UPA 併合群でも認められなかった（ISS Table 2.5 2.3.2）。

青少年被験者の日本人部分集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の日本人部分集団の 100 人年あたりの腎機能障害の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-110（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。また，青少年被験者の日本人部分集団の 100 人年あたりの重篤な腎機能障害の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4 2.9.6.14（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った腎機能障害の発現率（件 / 100 人年）を ISS Table 2.4 2.9.7.16（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の日本人部分集団では，いずれの併合群でも腎機能障害は認められなかった。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

全体集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの腎機能障害の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-111（全体集団及び日本人集団）に示した。また，100 人年あたりの重篤な腎機能障害の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4 2.4.2.14（全体集団及び日本人集団），100 人年あたりの Grade 3 以上の腎機能障害の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4 2.4.3.16（全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った腎機能障害の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4 2.4.4.16（全体集団及び日本人集団）に示した。

全体集団の腎機能障害の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.1 件未満 / 100 人年（1 件），UPA 30 mg 併合群で 0.1 件 / 100 人年（2 件）であった。発現した事象は腎不全が UPA 30 mg 併合群で 1 件、急性腎障害が UPA 15 mg 併合群及び UPA 30 mg 併合群で各 1 件であり，いずれも治験責任（担当）医師により治験薬との因果関係「関連なし」と判断された（Updated ISS Table 2.4 2.3.13）。UPA 30 mg 併合群の腎不全は Grade 3 以上の重篤な腎機能障

害と判断された。いずれの UPA 併合群でも治験薬の投与中止に至った腎機能障害は認められなかった。

ウパダシチニブ投与により，投与期間にわたる血清中クレアチニンのわずかな増加が認められた（Updated ISS Table 2.5　2.1，Figure 2.5　2.7.1）。血清クレアチニンの投与 52 週時のベースラインからの変化量の平均値は，UPA 30 mg 併合群が 5.519 µmol/L，UPA 15 mg 併合群が 4.336 µmol/L であった（Updated ISS Table 2.5　2.1）。Grade 3 以上の血清クレアチニン増加は UPA 30 mg 併合群で 2 名（0.1%）であり，UPA 15 mg 併合群では認められなかった（Updated ISS Table 2.5　2.3.1）。Grade 4 以上のクレアチニン増加は UPA 30 mg 併合群で 1 名（< 0.1%）に認められた。

日本人部分集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の日本人部分集団の 100 人年あたりの腎機能障害の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-111（全体集団及び日本人集団）に示した。また，日本人部分集団の 100 人年あたりの重篤な腎機能障害の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.4.2.14（全体集団及び日本人集団），100 人年あたりの Grade 3 以上の腎機能障害の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.4.3.16（全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った腎機能障害の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.4.4.16（全体集団及び日本人集団）に示した。

日本人部分集団では，いずれの併合群でも腎機能障害は認められなかった。

なお，Grade 3 以上の血清クレアチニン増加は，いずれの UPA 併合群でも認められなかった（Updated ISS Table 2.5　2.3.1_J）。

青少年被験者の全体集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の全体集団の 100 人年あたりの腎機能障害の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-112（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。また，青少年被験者の全体集団の 100 人年あたりの重篤な腎機能障害の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.9.6.14（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った腎機能障害の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.9.7.16（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の全体集団では，いずれの併合群でも腎機能障害は認められなかった。

なお，Grade 3 以上の血清クレアチニン増加は，いずれの UPA 併合群でも認められなかった（Updated ISS Table 2.5　2.3.2）。

青少年被験者の日本人部分集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の日本人部分集団の 100 人年あたりの腎機能障害の発現率（件 / 100 人年）を付録 表 2.7.4.7-112（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。また，青少年被験者の日本人部分集団の 100 人年あたりの重篤な腎機能障害の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4 2.9.6.14（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った腎機能障害の発現率（件 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4 2.9.7.16（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の日本人部分集団では，いずれの併合群でも腎機能障害は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.13 主要心血管事象及びその他の心血管事象

背景

重症のアトピー性皮膚炎は，冠動脈疾患の発現率の上昇と関連している。英国での成人を対象とした臨床試験では，著者らはアトピー性皮膚炎が致命的でない心血管の中等度のリスク上昇と関連があることを見出しており，アトピー性皮膚炎の重症度と相関していた。重症のアトピー性皮膚炎の患者では，脳卒中又は虚血性脳卒中のリスクが約 20%，不安定狭心症，心筋梗塞，心房細動又は心血管死のリスクが 40%～50%，心不全のリスクが 70%，それぞれ上昇している [2, 77]。さらに，アトピー性皮膚炎の患者では，より運動不足の生活様式により，肥満や心血管疾患のリスクを増加させるという研究報告もある [78, 79]。

デュピルマブの米国申請時の脳梗塞の発現率は，100 人年あたり 0.255 件（1 / 392 人年）であった [80]。

心血管事象判定委員会（CAC）

心血管事象は，CAC 手順書の規定に従い，外部主導の独立した CAC により判定された（5.3.5.4-1 項の CAC 手順書参照）。本項では，判定された心血管事象をカテゴリー別に分類して示す。また，判定された血栓事象は 2.7.4.2.1.5.14 項に示した。

- 主要心血管事象（死亡に至った心血管事象，死亡に至らなかった心筋梗塞，及び死亡に至らなかった脳卒中と定義）
- 死亡（原因未特定 / 不明）
- その他の判定された心血管事象（心血管手術，入院を必要とする不安定狭心症，心不全のための入院治療，及び一過性脳虚血発作）
- 判定された血栓症事象

ベースラインの心血管リスク因子

アトピー性皮膚炎を対象としたウパダシチニブ臨床開発プログラムでは，プラセボ対照併合解析集団及び長期ウパダシチニブ併合解析集団の投与群にわたり，ベースライン時の心血管リスク因子に関する被験者背景や割合に偏りはなかった。ウパダシチニブ併合解析集団のウパダシチニブ投与を受けた被験者で報告されたベースラインでの心血管リスク因子（高血圧，糖尿病，脂質異常症，肥満［BMI が 30 以上］など）より，ウパダシチニブの当該臨床試験の対象集団では，ベースラインでの心血管リスク因子を有する被験者の割合は高くなかった（ISS Table 2.2　2.2.1，Table 2.2　2.2.3，Table 2.2　2.3.1，Table 2.2　2.3.3 及び Table 2.4　2.5.5）

過去 6 ヵ月以内の脳血管障害の発作，心筋梗塞，冠動脈ステント留置の既往歴，若しくはコントロール不良の高血圧を有する患者，又は治験責任（担当）医師の見解として当該試験への参加により被験者を危険にさらす可能性があると判断された患者は，アトピー性皮膚炎を対象とした国際共同第 III 相試験から除外された。

主要心血管事象の複合エンドポイントは相互に関連する事象で構成されているため，本項では治験薬投与下で発現した主要心血管事象及びその他の委員会判定された心血管事象の 100 人年あたりの発現率（名 / 100 人年）を示す。

プラセボ対照併合解析集団

全体集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の判定された主要心血管事象及びその他の心血管事象の発現割合を ISS Table 2.4　1.3.17.18（全体集団及び日本人集団）に示した。

全体集団の判定された主要心血管事象及びその他の心血管事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 0.1%（1 / 990 名）であり，UPA 30 mg 併合群及び PBO 併合群では認められなかった。発現した事象は，非致死性脳卒中（小脳出血）であり，治験薬の投与中止に至った（M17-377 試験，被験者番号 [redacted]）。死亡に至った主要心血管事象及びその他の心血管事象は認められなかった。

日本人部分集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の日本人部分集団の判定された主要心血管事象及びその他の心血管事象の発現割合を ISS Table 2.4　1.3.17.18（全体集団及び日本人集団）に示した。

日本人部分集団では，判定された主要心血管事象及びその他の心血管事象の発現割合は，UPA 15 mg 併合群で 0.8%（1 / 125 名）であり，UPA 30 mg 併合群及び PBO 併合群では認められなかった。発現した事象は，上記の非致死性脳卒中であった。

青少年被験者の全体集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の青少年被験者の全体集団の判定された主要心血管事象及びその他の心血管事象の発現割合を ISS Table 2.4　1.6.7.18（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の全体集団では，いずれの併合群でも判定された主要心血管事象又はその他の心血管事象は認められなかった。

青少年被験者の日本人部分集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の青少年被験者の日本人部分集団の判定された主要心血管事象及びその他の心血管事象の発現割合を ISS Table 2.4　1.6.7.18（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の日本人部分集団では，いずれの併合群でも判定された主要心血管事象又はその他の心血管事象は認められなかった。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

全体集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの判定された主要心血管事象及びその他の心血管事象の発現率（名 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.4.1.18（全体集団及び日本人集団）に示した。また，100 人年あたりの重篤な判定された主要心血管事象及びその他の心血管事象の発現率（名 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.4.2.16（全体集団及び日本人集団），100 人年あたりの Grade 3 以上の判定された主要心血管事象及びその他の心血管事象の発現率（名 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.4.3.18（全体集団及び日本人集団），100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った判定された主要心血管事象及びその他の心血管事象の発現率（名 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.4.4.18（全体集団及び日本人集団）に示した。

全体集団の判定された主要心血管事象及びその他の心血管事象の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.2 名 / 100 人年（2 名），UPA 30 mg 併合群で 0.1 名 / 100 人年（1 名）であった。判定された事象はいずれも非致死性脳卒中（脳血管発作［UPA 30 mg 併合群］，虚血性脳卒中［UPA 15 mg 併合群］，小脳出血［UPA 15 mg 併合群］）であり，すべて Grade 3 以上であった。いずれの事象も重篤な心血管事象と判定され，治験薬の投与中止に至った。

判定された心血管事象の Kaplan-Meier 曲線を付録 図 2.7.4.7-12 に示した。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の判定された主要心血管事象及びその他の心血管事象の Kaplan-Meier プロットから，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg を投与された被験者で，判定された主要心血管事象及びその他の心血管事象が発現するリスクの経時的な増加は認められなかった。

日本人部分集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の日本人部分集団の 100 人年あたりの判定された主要心血管事象及びその他の心血管事象の発現率（名 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.4.1.18（全体集団及び日本人集団）に示した。また，日本人部分集団の 100 人年あたりの重篤な判定された主要心血管事象及びその他の心血管事象の発現率（名 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.4.2.16（全体集団及び日本人集団），100 人年あたりの Grade 3 以上の判定された主要心血管事象及びその他の心血管事象の発現率（名 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.4.3.18（全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った判定された主要心血管事象及びその他の心血管事象の発現率（名 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.4.4.18（全体集団及び日本人集団）に示した。

日本人部分集団の判定された主要心血管事象及びその他の心血管事象の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.7 名 / 100 人年（1 名）であり，UPA 30 mg 併合群では認められなかった。発現した事象は非致死性脳卒中であり，Grade 3 以上であった。本事象は，重篤な心血管事象と判定され，治験薬の投与中止に至った。

青少年被験者の全体集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の全体集団の 100 人年あたりの判定された主要心血管事象及びその他の心血管事象の発現率（名 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.9.5.18（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の全体集団では，いずれの併合群でも判定された主要心血管事象又はその他の心血管事象は認められなかった。

青少年被験者の日本人部分集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の日本人部分集団の 100 人年あたりの判定された主要心血管事象及びその他の心血管事象の発現率（名 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.9.5.18（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の日本人部分集団では，いずれの併合群でも判定された主要心血管事象又はその他の心血管事象は認められなかった。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

全体集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの判定された主要心血管事象及びその他の心血管事象の発現率（名 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.4.1.18（全体集団及び日本人集団）に示した。また，100 人年あたりの重篤な判定された主要心血管事象及びその他の心血管事象の発現率（名 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.4.2.16（全体集団及び日本人集団），100 人年あたりの Grade 3 以上の判定された主要心血管事象及びその他の心血管

事象の発現率（名 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.4.3.18（全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った判定された主要心血管事象及びその他の心血管事象の発現率（名 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.4.4.18（全体集団及び日本人集団）に示した。

全体集団の判定された主要心血管事象及びその他の心血管事象の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.2 名 / 100 人年（3 名），UPA 30 mg 併合群で 0.1 名未満 / 100 人年（1 名）であった。判定された事象はいずれも非致死性脳卒中であり，すべて Grade 3 以上であった。いずれの事象も重篤な心血管事象と判定され，治験薬の投与中止に至った。なお，COVID-19 感染後に心筋梗塞で死亡した 1 名では非特異的 ST 波変化が認められたが，ST 部分上昇は認められず，トロポニン値も上昇しなかった。本事象は心血管事象判定委員会により主要心血管事象には該当しないと判定された。

判定された心血管事象の Kaplan-Meier 曲線を付録 図 2.7.4.7-13 に示した。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の判定された主要心血管事象及びその他の心血管事象の Kaplan-Meier プロットから，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg を投与された被験者で，判定された主要心血管事象及びその他の心血管事象が発現するリスクの経時的な増加は認められなかった。

日本人部分集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の日本人部分集団の 100 人年あたりの判定された主要心血管事象及びその他の心血管事象の発現率（名 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.4.1.18（全体集団及び日本人集団）に示した。また，日本人部分集団の 100 人年あたりの重篤な判定された主要心血管事象及びその他の心血管事象の発現率（名 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.4.2.16（全体集団及び日本人集団），100 人年あたりの Grade 3 以上の判定された主要心血管事象及びその他の心血管事象の発現率（名 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.4.3.18（全体集団及び日本人集団）に，100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った判定された主要心血管事象及びその他の心血管事象の発現率（名 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.4.4.18（全体集団及び日本人集団）に示した。

日本人部分集団の判定された主要心血管事象及びその他の心血管事象の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.4 名 / 100 人年（1 名）であり，UPA 30 mg 併合群では認められなかった。発現した事象は非致死性脳卒中であり，Grade 3 以上であった。本事象は，重篤な心血管事象と判定され，治験薬の投与中止に至った。

青少年被験者の全体集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の全体集団の 100 人年あたりの判定された主要心血管事象及びその他の心血管事象の発現率（名 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.9.5.18（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の全体集団では，いずれの併合群でも判定された主要心血管事象又はその他の心血管事象は認められなかった。

青少年被験者の日本人部分集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の日本人部分集団の 100 人年あたりの判定された主要心血管事象及びその他の心血管事象の発現率（名 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.9.5.18（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の日本人部分集団では，いずれの併合群でも判定された主要心血管事象又はその他の心血管事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.14　血栓症

背景

アトピー性皮膚炎の患者での静脈血栓塞栓症のリスクについてはあまり研究されていない。米国の 2002～2012 年の NIS のデータベースを用いた研究報告では，アトピー性皮膚炎の成人が非アトピー性皮膚炎の成人より静脈血栓塞栓症の有病率が有意に高く（2.4%対 1.9%），調整したオッズ比は 1.22（95%信頼区間：1.17-1.27）であった [81]。深部静脈血栓症及び肺塞栓症の有病率もアトピー性皮膚炎の成人が非アトピー性皮膚炎の成人よりともに高く（深部静脈血栓症 1.8%対 1.4%，肺塞栓症 0.9%対 0.8%），調整したオッズ比は深部静脈血栓症が 1.28（95 信頼区間：1.22-1.33），肺塞栓症が 1.08（95%信頼区間：1.02-1.15）であった [81]。静脈血栓塞栓症の有病率は男性が 2.6%，女性が 2.3%であった。年齢の上昇とともに有病率が増加し，アトピー性皮膚炎の患者の 18～39 歳，40～59 歳，60～79 歳及び 80 歳以上の各カテゴリーの有病率は，それぞれ 1.2%，2.3%，3.0%及び 3.1%であった [81]。

AETION Evidence Platform®及び SAS version 9.4 を用いた Optum 社の情報データベース（2014～2019 年）の解析では，非生物学的製剤の投与を受けた 12 歳以上のアトピー性皮膚炎患者での静脈血栓塞栓症の発現率は，100 人年あたり 0.44 件（95%信頼区間：0.41-0.49）であった（非公表データ）。

外部主導の独立した CAC によるすべての静脈血栓塞栓症及び動脈血栓塞栓症が疑われる事象に関する詳細を 2.7.4.2.1.5.13 項に示した。

プラセボ対照併合解析集団

全体集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の判定された血栓症の発現割合を ISS Table 2.4　1.3.17.19（全体集団及び日本人集団）に示した。

全体集団の判定された血栓症の発現割合は，PBO 併合群で 0.2%（2 / 992 名）であり，UPA 15 mg 併合群及び UPA 30 mg 併合群では認められなかった。発現した事象は肺塞栓症及び動脈血栓塞栓症（非心臓性，非神経性）（非致死性）各 1 名であった。死亡に至った判定された血栓症は認められなかった。

日本人部分集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の日本人部分集団の判定された血栓症の発現割合を ISS Table 2.4　1.3.17.19（全体集団及び日本人集団）に示した。

日本人部分集団では，いずれの併合群でも判定された血栓症は認められなかった。

青少年被験者の全体集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の青少年被験者の全体集団の判定された血栓症の発現割合を ISS Table 2.4　1.6.7.19（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の全体集団では，いずれの併合群でも判定された血栓症は認められなかった。

青少年被験者の日本人部分集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の青少年被験者の日本人部分集団の判定された血栓症の発現割合を ISS Table 2.4　1.6.7.19（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。

青少年被験者の日本人部分集団では，いずれの併合群でも判定された血栓症は認められなかった。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの判定された血栓症の発現率（名 / 100 人年）を ISS Table 2.4　2.4.1.19（全体集団及び日本人集団）に示した。

いずれの UPA 併合群でも判定された血栓症は認められなかった。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

全体集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの判定された血栓症の発現率（名 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.4.1.19（全体集団及び日本人集団）に示した。また，100 人年あたりの重篤な判定された血栓症の発現率（名 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.4.2.17（全体集団及び日本人集団），100 人年あたりの Grade 3 以上の判定された血栓症の発現率（名 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.4.3.19（全体集団及び日本人集団），100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った判定された血栓症の発現率（名 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.4.4.19（全体集団及び日本人集団）に示した。

全体集団の判定された血栓症の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 併合群で 0.1 名 / 100 人年（2 名）であり，UPA 30 mg 併合群では認められなかった。発現した事象は深部静脈血栓症及び肺塞栓症（非心臓性，非神経性）（非致死性）各 1 名であり，いずれも治験薬の投与中止に至った。深部静脈血栓症は Grade 3 以上の重篤な血栓症と判断された。

判定された血栓症の Kaplan-Meier 曲線を付録 図 2.7.4.7-14 に示した。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の判定された血栓症の Kaplan-Meier プロットから，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg を投与された被験者で，判定された血栓症が発現するリスクの経時的な増加は認められなかった。

日本人部分集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の 100 人年あたりの判定された血栓症の発現率（名 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.4.1.19（全体集団及び日本人集団）に示した。

日本人部分集団では，いずれの併合群でも判定された血栓症は認められなかった。

青少年被験者の全体集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の全体集団の 100 人年あたりの判定された血栓症の発現率（名 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.9.5.19（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。青少年被験者の全体集団では，いずれの併合群でも判定された血栓症は認められなかった。

青少年被験者の日本人部分集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の日本人部分集団の 100 人年あたりの判定された血栓症の発現率（名 / 100 人年）を Updated ISS Table 2.4　2.9.5.19（青少年被験者及び成人被験者の全体集団及び日本人集団）に示した。青少年被験者の日本人部分集団では，いずれの併合群でも判定された血栓症は認められなかった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

各臨床試験で発現した治験薬と関連ありの重篤な有害事象ごとの文章による説明（叙述）は，2.7.6 項及び更新時の 2.7.6 項及び個々の試験総括報告書に示した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

安全性併合解析の成績を 2.7.4.3.1 項に，個々の試験の成績を 2.7.4.3.2 項に示す。

2.7.4.3.1 安全性併合解析

プラセボ対照併合解析集団

全体集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の特定の臨床検査値（ヘモグロビン，好中球，リンパ球，白血球，血小板，クレアチニン，ALT，AST，クレアチンホスホキナーゼ，低比重リポ蛋白コレステロール［以下「LDL-C」］，高比重リポ蛋白コレステロール［以下「HDL-C」］，コレステロール，総コレステロール：HDL-C 比，LDL-C：HDL-C 比）のベースラインからの平均変化量の解析結果を ISS Table 2.5　1.1（全体集団）に示し，ISS Figure 2.5　1.6.1（全体集団）にプロットした。特定の臨床検査値及び血液生化学検査（脂質）のベースラインからの変化のクロス表を ISS Table 2.5　1.2.1（全体集団）及び ISS Table 2.5　1.2.2（全体集団）に示した。臨床的に重要と判断する特定の臨床検査値異常の基準に該当した被験者数及び割合を ISS Table 2.5　1.3.1（全体集団）に示した。肝機能検査値上昇の基準に該当した被験者数及び割合を ISS Table 2.5　1.4.1（全体集団）に示した。また，eDISH プロットを ISS Figure 2.5　1.6.2（全体集団）に示した。

全体集団のベースラインからの平均変化量の解析結果から，ベースライン後のヘモグロビン，好中球数及び白血球数は，PBO 併合群と比較して UPA 投与群で減少し，総リンパ球数は増加した。UPA 投与群の血小板数は，投与 4 週時に最も減少し，投与 16 週時には増加傾向であった。また，ベースライン後のクレアチニン，クレアチンホスホキナーゼ，LDL-C，HDL-C 及びコレステロールは，PBO 併合群と比較して UPA 投与群で増加した。ヘモグロビン，クレアチニン，LDL-C，HDL-C 及びコレステロールでは，UPA 30 mg 併合群の変動が UPA 15 mg 併合群より大きかった。いずれかの併合群で Grade 3 以上の異常が認められた被験者が 5 名以上だった検査項目は，好中球数（UPA 15 mg 併合群 6 名，UPA 30 mg 併合群 12 名，PBO 併合群 0 名），AST（UPA 15 mg 併合群 4 名，UPA 30 mg 併合群 5 名，PBO 併合群 3 名），クレアチンホスホキナーゼ（UPA 15 mg 併合群 30 名，UPA 30 mg 併合群 42 名，PBO 併合群 15 名）であった。Grade 4 の AST 増加が UPA 30 mg 併合群 1 名，クレアチンホスホキナーゼ増加が UPA 15 mg 併合群 15 名，UPA 30 mg 併合群 15 名，PBO 併合群 7 名に認められたが，それ以外は Grade 3 であった。

日本人部分集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の日本人部分集団の特定の臨床検査値のベースラインからの平均変化量の解析結果を ISS Table 2.5 1.1 J（日本人集団）に示し，ISS Figure 2.5 1.6.1 J（日本人集団）にプロットした。特定の臨床検査値及び血液生化学検査（脂質）のベースラインからの変化のクロス表を ISS Table 2.5 1.2.1 J（日本人集団）及び Table 2.5 1.2.2 J（日本人集団）に示した。臨床的に重要と判断する特定の臨床検査値異常の基準に該当した被験者数及び割合を ISS Table 2.5 1.3.1 J（日本人集団）に示した。肝機能検査値上昇の基準に該当した被験者数及び割合を ISS Table 2.5 1.4.1 J（日本人集団）に示した。また，eDISH プロットを ISS Figure 2.5 1.6.2 J（日本人集団）に示した。

日本人部分集団のベースラインからの平均変化量の解析結果から，ベースライン後のヘモグロビン，好中球数及び白血球数は，PBO 併合群と比較して UPA 投与群で減少し，総リンパ球数は増加した。UPA 投与群の血小板数は，投与 4 週時に最も減少し，投与 16 週時には増加した。また，ベースライン後のクレアチニン，クレアチンホスホキナーゼ，HDL-C 及びコレステロールは，PBO 併合群と比較して UPA 投与群で増加した。日本人部分集団での各臨床検査項目の推移は全体集団とおおむね一貫していた。日本人部分集団では UPA 併合群間の変動に明確な違いが認められなかった。いずれかの併合群で Grade 3 以上の異常が認められた被験者が 2 名以上だった検査項目は，UPA 15 mg 併合群の好中球数（3 名），UPA 30 mg 併合群のクレアチンホスホキナーゼ（2 名）であった。Grade 4 に悪化した被験者はいなかった。

青少年被験者の全体集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の青少年被験者の全体集団の臨床的に重要と判断する特定の臨床検査値異常の基準に該当した被験者数及び割合を ISS Table 2.5 1.3.2（青少年被験者及び成人被験者の全体集団）に示した。肝機能検査値上昇の基準に該当した被験者数及び割合を ISS Table 2.5 1.4.2（青少年被験者及び成人被験者の全体集団）に示した。

青少年被験者の全体集団では，いずれかの併合群で Grade 3 以上の異常が認められた被験者が 2 名以上だった検査項目は，クレアチンホスホキナーゼ（UPA 15 mg 併合群 5 名，UPA 30 mg 併合群 7 名，PBO 併合群 2 名），好中球数（UPA 15 mg 併合群 1 名，UPA 30 mg 併合群 3 名，PBO 併合群 0 名）であった。Grade 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加が UPA 15 mg 併合群 4 名，UPA 30 mg 併合群 1 名，PBO 併合群 1 名に認められたが，それ以外は Grade 3 であった。青少年被験者で認められた臨床検査値異常の種類は，全体集団と同様であった。

青少年被験者の日本人部分集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の青少年被験者の日本人部分集団の臨床的に重要と判断する特定の臨床検査値異常の基準に該当した被験者数及び割合を ISS Table 2.5 1.3.2 J（青少年被験者及び成人被験者の日本人集団）に示した。肝機能検査値上昇の基準に該当した被験者数及び割合を ISS Table 2.5 1.4.2 J（青少年被験者及び成人被験者の日本人集団）に示した。

青少年被験者の日本人部分集団では，いずれかの併合群で Grade 3 以上の異常が認められた被験者はいなかった。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団では，特に血小板及び血液生化学検査（脂質）の結果を示す。特に注目すべき有害事象で評価した血液学的検査（ヘモグロビン，好中球数及びリンパ球数）については，2.7.4.2.1.5.8 項（貧血），2.7.4.2.1.5.9 項（好中球減少症）及び 2.7.4.2.1.5.10 項（リンパ球減少症）に示した。

全体集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の特定の臨床検査値のベースラインからの平均変化量の解析結果を ISS Table 2.5　2.1（全体集団）に示し，ISS Figure 2.5　2.7.1（全体集団）にプロットした。特定の臨床検査値及び血液生化学検査（脂質）のベースラインからの変化のクロス表を ISS Table 2.5　2.2.1（全体集団）及び ISS Table 2.5　2.2.2（全体集団）に示した。臨床的に重要と判断する特定の臨床検査値異常の基準に該当した被験者数及び割合を ISS Table 2.5　2.3.1（全体集団）に示した。肝機能検査値上昇の基準に該当した被験者数及び割合を ISS Table 2.5　2.4.1（全体集団）に示した。また，eDISH プロットを ISS Figure 2.5　2.7.2（全体集団）に，ULN の 3 倍以上のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加発現までの時間を ISS Table 2.5　2.5（全体集団）に示した。

全体集団では，いずれの UPA 併合群でも血小板数の平均値は投与 4 週時に減少し，平均値のベースラインからの変化量は UPA 15 mg 併合群で-15.440 × 10^9/L，UPA 30 mg 併合群で-19.798 × 10^9/L であった。UPA 併合群では，投与 4 週時から投与 16 週時に増加し，その後投与 32 週まで一定となった。血小板数が Grade 3 以上の異常が認められた被験者はいなかった。100 人年あたりの血小板減少症，血小板数減少，血小板増加症及び血小板数増加の発現率（件 / 100 人年）は，いずれの UPA 併合群でも低かった（ISS Table 2.4　2.3.2）。投与 32 週時のコレステロール，LDL-C 及び HDL-C のベースラインからの平均変化量は，UPA 30 mg 併合群の方が UPA 15 mg 併合群より大きかった。投与 32 週時の LDL-C 及び HDL-C のベースラインからの平均変化量は，UPA 15 mg 併合群で 0.296 mmol/L 及び 0.165 mmol/L，UPA 30 mg 併合群で 0.465 mmol/L 及び 0.233 mmol/L であった。総コレステロール：HDL-C 比及び LDL-C：HDL-C 比の平均値は投与期間中おおむね一定で維持された。

日本人部分集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の日本人部分集団の特定の臨床検査値のベースラインからの平均変化量の解析結果を ISS Table 2.5　2.1 J（日本人集団）に示し，ISS Figure 2.5　2.7.1 J（日本人集団）にプロットした。特定の臨床検査値及び血液生化学検査（脂質）の

ベースラインからの変化のクロス表を ISS Table 2.5 2.2.1 J（日本人集団）及び Table 2.5 2.2.2 J（日本人集団）に示した。臨床的に重要と判断する特定の臨床検査値異常の基準に該当した被験者数及び割合を ISS Table 2.5 2.3.1 J（日本人集団）に示した。肝機能検査値上昇の基準に該当した被験者数及び割合を ISS Table 2.5 2.4.1 J（日本人集団）に示した。また，eDISH プロットを ISS Figure 2.5 2.7.2 J（日本人集団）に，ULN の 3 倍以上のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加発現までの時間を ISS Table 2.5 2.5 J（日本人集団）に示した。

日本人部分集団では，いずれの UPA 併合群でも血小板数の平均値は投与 4 週時に減少し，平均値のベースラインからの変化量は UPA 15 mg 併合群で-12.8 × 10^9/L，UPA 30 mg 併合群で-13.9 × 10^9/L であった。UPA 併合群では，投与 4 週時から投与 20 週時に増加し，その後投与 32 週まで一定となった。血小板数で Grade 3 以上の異常が認められた被験者はいなかった。血小板減少症，血小板数減少，血小板増加症及び血小板数増加はいずれの UPA 投与群でも認められなかった（ISS Table 2.4 2.3.2）。日本人部分集団では，投与 32 週時のコレステロール，LDL-C 及び HDL-C のベースラインからの UPA 併合群間の平均変化量に明確な違いが認められなかった。投与 32 週時の LDL-C 及び HDL-C のベースラインからの平均変化量は，UPA 15 mg 併合群で 0.366 mmol/L 及び 0.166 mmol/L，UPA 30 mg 併合群で 0.380 mmol/L 及び 0.245 mmol/L であった。総コレステロール：HDL-C 比及び LDL-C：HDL-C 比の平均値は投与期間中おおむね一定で維持された。

日本人部分集団の血小板数及び脂質データの推移では，UPA 併合群間のベースラインからの変化量に明確な違いが認められなかったものの，全体集団の推移とおおむね一貫していた。

青少年被験者の全体集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の全体集団の臨床的に重要と判断する特定の臨床検査値異常の基準に該当した被験者数及び割合を ISS Table 2.5 2.3.2（青少年被験者及び成人被験者の全体集団）に示した。肝機能検査値上昇の基準に該当した被験者数及び割合を ISS Table 2.5 2.4.2（青少年被験者及び成人被験者の全体集団）に示した。

青少年被験者の全体集団では，血小板数で Grade 3 以上の異常が認められた被験者はいなかった。血小板減少症，血小板数減少，血小板増加症及び血小板数増加は，UPA 30 mg 併合群の血小板減少症及び血小板数増加（各 1 名）以外は認められなかった（ISS Table 2.4 2.9.3）。

青少年被験者の日本人部分集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の日本人部分集団の臨床的に重要と判断する特定の臨床検査値異常の基準に該当した被験者数及び割合を ISS Table 2.5 2.3.2 J（青少年被験者及び成人被験者の日本人集団）に示した。肝機能検査値上昇の基準に該当した被験者数及び割合を ISS Table 2.5 2.4.2 J（青少年被験者及び成人被験者の日本人集団）に示した。

青少年被験者の日本人部分集団では，血小板数で Grade 3 以上の異常が認められた被験者はいなかった。血小板減少症，血小板数減少，血小板増加症及び血小板数増加は，いずれの UPA 併合群でも認められなかった（ISS Table 2.4　2.9.3）。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団では，特に血小板及び血液生化学検査（脂質）の結果を示す。特に注目すべき有害事象で評価した血液学的検査（ヘモグロビン，好中球数及びリンパ球数）については，2.7.4.2.1.5.8 項（貧血），2.7.4.2.1.5.9 項（好中球減少症）及び 2.7.4.2.1.5.10 項（リンパ球減少症）に示した。

全体集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の特定の臨床検査値のベースラインからの平均変化量の解析結果を Updated ISS Table 2.5　2.1（全体集団）に示し，Updated ISS Figure 2.5　2.7.1（全体集団）にプロットした。特定の臨床検査値及び血液生化学検査（脂質）のベースラインからの変化のクロス表を Updated ISS Table 2.5　2.2.1（全体集団）及び Updated ISS Table 2.5　2.2.2（全体集団）に示した。臨床的に重要と判断する特定の臨床検査値異常の基準に該当した被験者数及び割合を Updated ISS Table 2.5　2.3.1（全体集団）に示した。肝機能検査値上昇の基準に該当した被験者数及び割合を Updated ISS Table 2.5　2.4.1（全体集団）に示した。また，eDISH プロットを Updated ISS Figure 2.5　2.7.2（全体集団）に，ULN の 3 倍以上のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加発現までの時間を Updated ISS Table 2.5　2.5（全体集団）に示した。

全体集団では，いずれの UPA 併合群でも血小板数の平均値は投与 4 週時に減少し，投与 4 週時から投与 16 週時までに増加し，その後投与 52 週まで一定となった。血小板数で Grade 3 以上の異常が認められた被験者はいなかった。100 人年あたりの血小板減少症，血小板数減少，血小板増加症及び血小板数増加の発現率（件 / 100 人年）は，いずれの UPA 併合群でも低かった（Updated ISS Table 2.4　2.3.2）。投与 52 週時のコレステロール，LDL-C 及び HDL-C のベースラインからの平均変化量は，UPA 30 mg 併合群の方が UPA 15 mg 併合群より大きかった。投与 52 週時の LDL-C 及び HDL-C のベースラインからの平均変化量は，UPA 15 mg 併合群で 0.351 mmol/L 及び 0.156 mmol/L，UPA 30 mg 併合群で 0.540 mmol/L 及び 0.239 mmol/L であった。総コレステロール：HDL-C 比及び LDL-C：HDL-C 比の平均値は投与期間中おおむね一定で維持された。

日本人部分集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の日本人部分集団の特定の臨床検査値のベースラインからの平均変化量の解析結果を Updated ISS Table 2.5　2.1 J（日本人集団）に示し，

Updated ISS Figure 2.5 2.7.1 J（日本人集団）にプロットした。特定の臨床検査値及び血液生化学検査（脂質）のベースラインからの変化のクロス表を Updated ISS Table 2.5 2.2.1 J（日本人集団）及び Table 2.5 2.2.2 J（日本人集団）に示した。臨床的に重要と判断する特定の臨床検査値異常の基準に該当した被験者数及び割合を Updated ISS Table 2.5 2.3.1 J（日本人集団）に示した。肝機能検査値上昇の基準に該当した被験者数及び割合を Updated ISS Table 2.5 2.4.1 J（日本人集団）に示した。また，eDISH プロットを Updated ISS Figure 2.5 2.7.2 J（日本人集団）に，ULN の 3 倍以上のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加発現までの時間を Updated ISS Table 2.5 2.5 J（日本人集団）に示した。

日本人部分集団では，いずれの UPA 併合群でも血小板数の平均値は投与 4 週時に減少し，投与 4 週時から投与 40 週時までに増加し，その後投与 52 週まで一定となった後，ベースライン付近に回復した。血小板数で Grade 3 以上の異常が認められた被験者はいなかった。血小板減少症，血小板数減少，血小板増加症及び血小板数増加はいずれの UPA 併合群でも認められなかった（Updated ISS Table 2.4 2.3.2）。日本人部分集団では，投与 20 週時までのコレステロール，LDL-C 及び HDL-C のベースラインからの平均変化量に，UPA 併合群間で明確な違いが認められなかったが，投与 32 週時以降のコレステロール，LDL-C 及び HDL-C のベースラインからの平均変化量は，UPA 30 mg 併合群の方が UPA 15 mg 併合群より大きかった。投与 52 週時の LDL-C 及び HDL-C のベースラインからの平均変化量は，UPA 15 mg 併合群で 0.384 mmol/L 及び 0.185 mmol/L，UPA 30 mg 併合群で 0.503 mmol/L 及び 0.282 mmol/L であった。総コレステロール：HDL-C 比及び LDL-C：HDL-C 比の平均値は投与期間中おおむね一定で維持された。

日本人部分集団の血小板数及び脂質データの推移は，全体集団の推移とおおむね一貫していた。

青少年被験者の全体集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の全体集団の臨床的に重要と判断する特定の臨床検査値異常の基準に該当した被験者数及び割合を Updated ISS Table 2.5 2.3.2（青少年被験者及び成人被験者の全体集団）に示した。肝機能検査値上昇の基準に該当した被験者数及び割合を Updated ISS Table 2.5 2.4.2（青少年被験者及び成人被験者の全体集団）に示した。

青少年被験者の全体集団では，血小板数で Grade 3 以上の異常が認められた被験者はいなかった。血小板減少症，血小板数減少，血小板増加症及び血小板数増加は，UPA 30 mg 併合群の血小板減少症及び血小板数増加（各 1 名）以外は認められなかった（Updated ISS Table 2.4 2.9.3）。

青少年被験者の日本人部分集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の青少年被験者の日本人部分集団の臨床的に重要と判断する特定の臨床検査値異常の基準に該当した被験者数及び割合を Updated ISS Table

489

2.5　2.3.2 J（青少年被験者及び成人被験者の日本人集団）に示した。肝機能検査値上昇の基準に該当した被験者数及び割合を Updated ISS Table 2.5　2.4.2 J（青少年被験者及び成人被験者の日本人集団）に示した。

青少年被験者の日本人部分集団では，血小板数で Grade 3 以上の異常が認められた被験者はいなかった。血小板減少症，血小板数減少，血小板増加症及び血小板数増加は，いずれの UPA 併合群でも認められなかった（Updated ISS Table 2.4　2.9.3）。

2.7.4.3.2　治験期間を通しての臨床検査値

2.7.4.3.2.1　M16-045 試験

投与 16 週時までの特定の血液学的検査及び血液生化学検査のベースラインからの平均変化量は，M16-045 試験総括報告書（16 週時）Table 14.3　4.1.1.1（血液学的検査）及び Table 14.3　4.1.2.1（血液生化学検査）に示した。

投与 52 週時データカットオフまでの特定の血液学的検査及び血液生化学検査のベースラインからの平均変化量は，M16-045 試験総括報告書（52 週時）Table 14.3　4.1.1（血液学的検査）及び Table 14.3　4.1.2（血液生化学検査）に示した。

投与 16 週時

血液学的検査

ヘモグロビンのベースラインからの平均変化量は，投与 16 週時に最も減少し，ウパダシチニブの投与量が多いほど変動が大きかった。総リンパ球数のベースラインからの平均変化量は，投与 16 週時まで PBO 群と比較して UPA 投与群で増加し，投与 16 週時には UPA 30 mg 群で最も変動が大きかった。好中球数のベースラインから投与 16 週時までの変動は投与群にわたりおおむね同様であった。投与 16 週時には PBO 群と比較して UPA 投与群の平均変化量が減少傾向にあった。血小板数のベースラインからの平均変化量は，UPA 投与群では投与 4 週時に最も減少し，投与 16 週時には増加していた。いずれも正常範囲内の変動であり，いずれの投与群でも臨床的に重要な変動は認められなかった。

血液生化学検査

AST，ALT，クレアチニン，クレアチンホスホキナーゼ，コレステロール，HDL-C 及び LDL-C のベースラインから投与 16 週時の平均増加量は，PBO 群と比較して UPA 投与群で大きかったが，いずれも正常範囲内の変動であり，臨床的に重要な変動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）

血液学的検査

ヘモグロビン，総リンパ球数，好中球数及び血小板数のベースラインから投与 52 週時データカットオフまでの平均変化量は，いずれも正常範囲内の変動であり，いずれの投与群でも臨床的に重要な変動は認められなかった。

血液生化学検査

AST，ALT，クレアチニン，クレアチンホスホキナーゼ，コレステロール，HDL-C 及び LDL-C のベースラインから投与 52 週時データカットオフまでの平均増加量は，いずれも正常範囲内の変動であり，臨床的に重要な変動ではなかった。

2.7.4.3.2.2 M16-047 試験

投与 16 週時までの特定の血液学的検査及び血液生化学検査のベースラインからの平均変化量は，M16-047 試験総括報告書（16 週時）Table 14.3 4.1.1.1（血液学的検査）及び Table 14.3 4.1.2.1（血液生化学検査）に示した。

投与 52 週時データカットオフまでの特定の血液学的検査及び血液生化学検査のベースラインからの平均変化量は，M16-047 試験総括報告書（52 週時）Table 14.3 4.1.1（血液学的検査）及び Table 14.3 4.1.2（血液生化学検査）に示した。

投与 16 週時

血液学的検査

ヘモグロビンのベースラインからの平均変化量は，投与 16 週時に最も減少し，ウパダシチニブの投与量が多いほど変動が大きかった。総リンパ球数のベースラインからの平均変化量は，投与 16 週時まで PBO 群と比較して UPA 投与群で増加し，投与 16 週時には UPA 投与群間で同程度であった。好中球数のベースラインからの平均変化量は，投与 16 週時に減少し，ウパダシチニブの投与量が多いほど変動が大きかった。投与 16 週時には PBO 群と比較して UPA 投与群の平均変化量が減少傾向にあった。血小板数のベースラインからの平均変化量は，UPA 投与群では投与 4 週時に最も減少し，投与 16 週時には増加していた。いずれの投与群でも正常範囲内の変動であり，臨床的に重要な変動は認められなかった。

血液生化学検査

クレアチニン，クレアチンホスホキナーゼ，コレステロール，HDL-C 及び LDL-C のベースラインから投与 16 週時の平均増加量は，PBO 群と比較して UPA 投与群で大きかったが，いずれ

も正常範囲内の変動であり，臨床的に重要な変動ではなかった。UPA 投与群の被験者では，LDL-C：HDL-C 比及び総コレステロール：HDL-C 比の明確な変化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）

血液学的検査

ヘモグロビン，総リンパ球数，好中球数及び血小板数のベースラインから投与 52 週時データカットオフまでの平均変化量は，いずれも正常範囲内の変動であり，いずれの投与群でも臨床的に重要な変動は認められなかった。

血液生化学検査

AST，ALT，クレアチニン，クレアチンホスホキナーゼ，コレステロール，HDL-C 及び LDL-C のベースラインから投与 52 週時データカットオフまでの平均増加量は，いずれも正常範囲内の変動であり，臨床的に重要な変動ではなかった。

2.7.4.3.2.3 M17-377 試験

投与 16 週時までの血液学的検査及び血液生化学検査のベースラインからの平均変化量は，M17-377 試験総括報告書（24 週時）Table 14.3 4.1.1.1（血液学的検査）及び Table 14.3 4.1.2.1（血液生化学検査）に示した。投与 16 週時までの血液学的検査及び血液生化学検査のベースラインからのシフト表（最小値，最大値及び最終検査時）は，M17-377 試験総括報告書（24 週時）Table 14.3 4.2.1 に示した。

投与 24 週時データカットオフまでの血液学的検査及び血液生化学検査のベースラインからの平均変化量は，M17-377 試験総括報告書（24 週時）Table 14.3 4.1.1.3（血液学的検査）及び Table 14.3 4.1.2.3（血液生化学検査）に示した。投与 24 週時データカットオフまでの血液学的検査及び血液生化学検査のベースラインからのシフト表（最小値，最大値及び最終検査時）は，M17-377 試験総括報告書（24 週時）Table 14.3 4.2.2 に示した。

投与 52 週時データカットオフまでの血液学的検査及び血液生化学検査のベースラインからの平均変化量は，M17-377 試験総括報告書（52 週時）Table 14.3 4.1.1.3（血液学的検査）及び Table 14.3 4.1.2.3（血液生化学検査）に示した。投与 52 週時データカットオフまでの血液学的検査及び血液生化学検査のベースラインからのシフト表（最小値，最大値及び最終検査時）は，M17-377 試験総括報告書（52 週時）Table 14.3 4.2.2 に示した。

投与 16 週時

血液学的検査

ヘモグロビンのベースラインから投与 16 週時の平均減少量は，PBO 群と比較して UPA 投与群で大きかったが，正常範囲内の変動であった。総リンパ球数，好中球数及び血小板数のベースラインから投与 16 週時の平均変化量に大きな変動はなかった。いずれの投与群でも臨床的に重要な変動は認められなかった。

血液生化学検査

ベースラインから投与 16 週時までの平均変化量に，PBO 群と比較した増加が認められた項目がいくつかあったが，いずれも臨床的に重要な変動ではなかった。

投与 24 週時データカットオフ

血液学的検査

ヘモグロビン及び好中球数が投与 24 週時データカットオフまでに減少したが，正常範囲内の変動であった。総リンパ球数及び血小板数の平均変化量に大きな変動はなかった。試験期間を通して，UPA 投与群に臨床的に重要な変動は認められなかった。

血液生化学検査

試験期間を通して，UPA 投与群に臨床的に重要な変動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）

血液学的検査

ヘモグロビン，総リンパ球数，好中球数及び血小板数のベースラインから投与 52 週時データカットオフまでの平均変化量は，いずれも正常範囲内の変動であり，いずれの投与群でも臨床的に重要な変動は認められなかった。

血液生化学検査

投与 52 週時データカットオフまでの血液生化学検査の平均増加量は，臨床的に重要な変動ではなかった。

2.7.4.3.2.4 M16-048 試験

第 1 ピリオド（投与 16 週時まで）の血液学的検査及び血液生化学検査のベースラインからの平均変化量は，M16-048 試験総括報告書 Table 14.3 4.1.1.1（血液学的検査）及び Table

14.3　4.1.2.1（血液生化学検査）に示した。第 1 ピリオド（投与 16 週時まで）の血液学的検査及び血液生化学検査のベースラインからの平均変化率は，M16-048 試験総括報告書 Table 14.3　4.1.4.1（血液学的検査）及び Table 14.3　4.1.5.1（血液生化学検査）に示した。

第 2 ピリオド（ウパダシチニブ 30 mg 投与によるレスキュー治療切替え前まで）の血液学的検査及び血液生化学検査のベースラインからの平均変化量は，M16-048 試験総括報告書 Table 14.3　4.1.1.2（血液学的検査）及び Table 14.3　4.1.2.2（血液生化学検査）に示した。第 2 ピリオド（ウパダシチニブ 30 mg 投与によるレスキュー治療切替え前まで）の血液学的検査及び血液生化学検査のベースラインからの平均変化率は，M16-048 試験総括報告書 Table 14.3　4.1.4.2（血液学的検査）及び Table 14.3　4.1.5.2（血液生化学検査）に示した。

第 2 ピリオド（ウパダシチニブ 30 mg 投与によるレスキュー治療切替え後）の血液学的検査及び血液生化学検査のベースラインからの平均変化量は，M16-048 試験総括報告書 Table 14.3　4.1.1.3（血液学的検査）及び Table 14.3　4.1.2.3（血液生化学検査）に示した。第 2 ピリオド（ウパダシチニブ 30 mg 投与によるレスキュー治療切替え後）の血液学的検査及び血液生化学検査のベースラインからの平均変化率は，M16-048 試験総括報告書 Table 14.3　4.1.4.3（血液学的検査）及び Table 14.3　4.1.5.3（血液生化学検査）に示した。

第 1 ピリオド（投与 16 週時まで）

血液学的検査

ヘモグロビンのベースラインから投与 16 週時の平均減少量は，PBO 群と比較して UPA 投与群で大きかった。血小板数のベースラインから投与 16 週時の平均増加量は，PBO 群と比較して UPA 30 mg 群でのみ大きかった。総リンパ球数及び好中球数のベースラインから投与 16 週時の平均変化量に大きな変動はなかった。いずれも臨床的に重要な変動ではなかった。

血液生化学検査

アルカリホスファターゼ（以下「ALP」），クレアチンホスホキナーゼ，クレアチニン，重炭酸イオン及びコレステロールのベースラインから投与 16 週時までの平均変化量に，PBO 群と比較した統計学的に有意な増加が認められたが，いずれも臨床的に重要な変動ではなかった。

LDL-C 及び HDL-C 値は，PBO 群と比較して UPA 投与群で増加していたが，LDL-C：HDL-C 比の明確な変化は認められなかった。

第 2 ピリオド

血液学的検査

試験期間中のいずれの時点でも，UPA 投与群及び PBO 群のヘモグロビン，ヘマトクリット，総リンパ球数，好中球数及び血小板数はおおむね正常範囲内であった。試験期間中を通して，血液生化学検査値に臨床的に重要な変動は認められなかった。

血液生化学検査

試験期間中を通して，血液生化学検査値に臨床的に重要な変動は認められなかった。

2.7.4.3.3 個々の被験者の変化

2.7.4.3.3.1 M16-045 試験

投与 16 週時までの特定の血液学的検査及び血液生化学検査のベースラインからのシフト表は，M16-045 試験総括報告書（16 週時）Table 14.3 4.2.1.1，（血液学的検査）及び Table 14.3 4.2.2.1（血液生化学検査）に示した。また，投与 16 週時までの血液学的検査及び血液生化学検査のベースラインから最悪値及び最終検査値へのクロス表は，M16-045 試験総括報告書（16 週時）Table 14.3 4.2.3.1 及び Table 14.3 4.2.3.3（血液学的検査）並びに Table 14.3 4.2.4.1 及び Table 14.3 4.2.4.3（血液生化学検査）に示した。特定の臨床検査値のベースラインからのクロス表は，M16-045 試験総括報告書（16 週時）Table 14.3 4.2.5.1 に示した。

投与 52 週時データカットオフまでの特定の血液学的検査及び血液生化学検査のベースラインからのシフト表は，M16-045 試験総括報告書（52 週時）Table 14.3 4.2.1（血液学的検査）及び Table 14.3 4.2.2（血液生化学検査）に示した。また，投与 52 週時までの血液学的検査及び血液生化学検査のベースラインから最悪値及び最終検査値へのクロス表は，M16-045 試験総括報告書（52 週時）Table 14.3 4.2.3 及び Table 14.3 4.2.4（血液学的検査）並びに Table 14.3 4.2.5 及び Table 14.3 4.2.6（血液生化学検査）に示した。特定の臨床検査値のベースラインからのクロス表は，M16-045 試験総括報告書（52 週時）Table 14.3 4.2.7 に示した。

投与 16 週時

血液学的検査

血液学的検査では，いずれかの群で Grade 3 以上の異常が認められた被験者が 5 名以上だった検査項目は好中球数減少のみであった。

血液生化学検査

血液生化学検査では，いずれかの群で Grade 3 以上の異常が認められた被験者が 5 名以上だった検査項目はクレアチンホスホキナーゼ増加及びトリグリセリド増加であった。

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

血液学的検査

血液学的検査では，いずれかの群で Grade 3 以上の異常が認められた被験者が 5 名以上だった検査項目は好中球数減少及びリンパ球数減少であった。

血液生化学検査

血液生化学検査では，いずれかの群で Grade 3 以上の異常が認められた被験者が 5 名以上だった検査項目は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，クレアチンホスホキナーゼ増加及びトリグリセリド増加であった。

2.7.4.3.3.2 M16-047 試験

投与 16 週時までの特定の血液学的検査及び血液生化学検査のベースラインからのシフト表は，M16-047 試験総括報告書（16 週時）Table 14.3 4.2.1.1，（血液学的検査）及び Table 14.3 4.2.2.1（血液生化学検査）に示した。また，投与 16 週時までの血液学的検査及び血液生化学検査のベースラインから最悪値及び最終検査値へのクロス表は，M16-047 試験総括報告書（16 週時）Table 14.3 4.2.3.1 及び Table 14.3 4.2.3.3（血液学的検査）並びに Table 14.3 4.2.4.1 及び Table 14.3 4.2.4.3（血液生化学検査）に示した。特定の臨床検査値のベースラインからのクロス表は，M16-047 試験総括報告書（16 週時）Table 14.3 4.2.5.1 に示した。

投与 52 週時データカットオフまでの特定の血液学的検査及び血液生化学検査のベースラインからのシフト表は，M16-047 試験総括報告書（52 週時）Table 14.3 4.2.1（血液学的検査）及び Table 14.3 4.2.2（血液生化学検査）に示した。また，投与 52 週時までの血液学的検査及び血液生化学検査のベースラインから最悪値及び最終検査値へのクロス表は，M16-047 試験総括報告書（52 週時）Table 14.3 4.2.3 及び Table 14.3 4.2.4（血液学的検査）並びに Table 14.3 4.2.5 及び Table 14.3 4.2.6（血液生化学検査）に示した。特定の臨床検査値のベースラインからのクロス表は，M16-047 試験総括報告書（52 週時）Table 14.3 4.2.7 に示した。

投与 16 週時

血液学的検査

血液学的検査では，Grade 3 以上にの異常が認められた被験者は各投与群 5 名未満であった。

血液生化学検査

血液生化学検査では，いずれかの群で Grade 3 以上の異常が認められた被験者が 5 名以上だった検査項目はクレアチンホスホキナーゼ増加及びトリグリセリド増加であった。

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

血液学的検査

血液学的検査では，Grade 3 以上の異常が認められた被験者が各投与群で 5 名以上の検査項目は好中球数減少のみであった。

血液生化学検査

血液生化学検査では，いずれかの群で Grade 3 以上の異常が認められた被験者が 5 名以上だった検査項目はクレアチンホスホキナーゼ増加及びトリグリセリド増加であった。

2.7.4.3.3.3 M17-377 試験

投与 16 週時までの血液学的検査の臨床的に重要な異常（共通毒性規準［以下「CTC」］Grade 3 以上）の集計表は M17-377 試験総括報告書（24 週時）Table 14.3 4.3.1.1.1（全体集団），Table 14.3 4.3.1.1.2（青少年被験者集団）及び Table 14.3 4.3.1.1.3（成人被験者集団）に，血液生化学検査の臨床的に重要な異常（CTC Grade 3 以上）の集計表は M17-377 試験総括報告書（24 週時）Table 14.3 4.3.2.1.1（全体集団），Table 14.3 4.3.2.1.2（青少年被験者集団）及び Table 14.3 4.3.2.1.3（成人被験者集団）に示した。

投与 24 週時データカットオフまでの血液学的検査の臨床的に重要な異常（CTC Grade 3 以上）の集計表は M17-377 試験総括報告書（24 週時）Table 14.3 4.3.1.2.1（全体集団），Table 14.3 4.3.1.2.2（青少年被験者集団）及び Table 14.3 4.3.1.2.3（成人被験者集団）に，血液生化学検査の臨床的に重要な異常（CTC Grade 3 以上）の集計表は M17-377 試験総括報告書（24 週時）Table 14.3 4.3.2.2.1（全体集団），Table 14.3 4.3.2.2.2（青少年被験者集団）及び Table 14.3 4.3.2.2.3（成人被験者集団）に示した。

投与 52 週時データカットオフまでの血液学的検査の臨床的に重要な異常（CTC Grade 3 以上）の集計表は M17-377 試験総括報告書（52 週時）Table 14.3 4.3.1.2.1（全体集団），Table 14.3 4.3.1.2.2（青少年被験者集団）及び Table 14.3 4.3.1.2.3（成人被験者集団）に，血液生化学検査の臨床的に重要な異常（CTC Grade 3 以上）の集計表は M17-377 試験総括報告書（52 週時）Table 14.3 4.3.2.2.1（全体集団），Table 14.3 4.3.2.2.2（青少年被験者集団）及び Table 14.3 4.3.2.2.3（成人被験者集団）に示した。

投与 16 週時

血液学的検査

血液学的検査の各検査項目では，Grade 3 以上の異常が認められた被験者は各投与群で 5 名未満であった。青少年被験者集団では，Grade 3 以上の異常が認められた被験者は認められなかった。

血液生化学検査

血液生化学検査の各検査項目では，Grade 3 以上の異常が認められた被験者は各投与群で 5 名未満であった。青少年被験者集団では，Grade 3 以上の異常が認められた被験者は認められなかった。

投与 24 週時データカットオフ

血液学的検査

血液学的検査の各検査項目では，Grade 3 以上の異常が認められた被験者は各投与群で 5 名未満であった。青少年被験者集団では，Grade 3 以上の異常が認められた被験者は認められなかった。

血液生化学検査

血液生化学検査の各検査項目では，トリグリセリド増加を除き，Grade 3 以上の異常が認められた被験者は各投与群で 5 名未満であった。青少年被験者集団では，Grade 3 以上の異常が認められ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）

血液学的検査

血液学的検査の各検査項目では，Grade 3 以上の異常が認められた被験者は各投与群で 5 名未満であった。青少年被験者集団では，Grade 3 以上の異常が認められた検査項目は好中球数減少（UPA 30 mg 群 1 名）のみであった。

血液生化学検査

血液生化学検査では，Grade 3 以上の異常が認められた被験者が各投与群で 5 名以上の検査項目はクレアチンホスホキナーゼ増加及びトリグリセリド増加であった。青少年被験者集団では，Grade 3 以上の異常が認められた被験者は認められなかった。

2.7.4.3.3.4 M16-048 試験

第 1 ピリオド（投与 16 週時まで）の血液学的検査及び血液生化学検査（最小グレード）のクロス表は，M16-048 試験総括報告書 Table 14.3 4.2.1.1（血液学的検査）及び Table 14.3 4.3.1.1（血液生化学検査）に示した。第 1 ピリオド（投与 16 週時まで）の血液学的検査及び血液生化学検査（最大グレード）のクロス表は，M16-048 試験総括報告書 Table 14.3 4.2.2.1（血液学的検査）及び Table 14.3 4.3.2.1（血液生化学検査）に示した。第 1 ピリオド（投与 16 週時まで）

の血液学的検査及び血液生化学検査（最終グレード）のクロス表については，M16-048 試験総括報告書 Table 14.3 4.2.3.1（血液学的検査）及び Table 14.3 4.3.3.1（血液生化学検査）に示した。

第 2 ピリオド（ウパダシチニブ 30 mg 投与によるレスキュー治療切替え前まで）の血液学的検査及び血液生化学検査（最小グレード）のクロス表は，M16-048 試験総括報告書 Table 14.3 4.2.1.2（血液学的検査）及び Table 14.3 4.3.1.2（血液生化学検査）に示した。第 2 ピリオド（ウパダシチニブ 30 mg 投与によるレスキュー治療切替え前まで）の血液学的検査及び血液生化学検査（最大グレード）のクロス表は，M16-048 試験総括報告書 Table 14.3 4.2.2.2（血液学的検査）及び Table 14.3 4.3.2.2（血液生化学検査）に示した。第 2 ピリオド（ウパダシチニブ 30 mg 投与によるレスキュー治療切替え前まで）の血液学的検査及び血液生化学検査（最終グレード）のクロス表については，M16-048 試験総括報告書 Table 14.3 4.2.3.2（血液学的検査）及び Table 14.3 4.3.3.2（血液生化学検査）に示した。

第 2 ピリオド（ウパダシチニブ 30 mg 投与によるレスキュー治療切替え後）の血液学的検査及び血液生化学検査（最小グレード）のクロス表は，M16-048 試験総括報告書 Table 14.3 4.2.1.3（血液学的検査）及び Table 14.3 4.3.1.3（血液生化学検査）に示した。第 2 ピリオド（ウパダシチニブ 30 mg 投与によるレスキュー治療切替え後）の血液学的検査及び血液生化学検査（最大グレード）のクロス表は，M16-048 試験総括報告書 Table 14.3 4.2.2.3（血液学的検査）及び Table 14.3 4.3.2.3（血液生化学検査）に示した。第 2 ピリオド（ウパダシチニブ 30 mg 投与によるレスキュー治療切替え後）の血液学的検査及び血液生化学検査（最終グレード）のクロス表については，M16-048 試験総括報告書 Table 14.3 4.2.3.3（血液学的検査）及び Table 14.3 4.3.3.3（血液生化学検査）に示した。

第 1 ピリオド（投与 16 週時まで）

血液学的検査

血液学的検査の検査項目では，Grade 3 以上の異常が認められた被験者は各投与群で 5 名未満であった。

血液生化学検査

血液生化学検査の検査項目では，Grade 3 以上の異常が認められた被験者は各投与群で 5 名未満であった。

第 2 ピリオド

血液学的検査

血液学的検査の検査項目では，Grade 3 以上の異常が認められた被験者はレスキュー治療切替え前後にかかわらず各投与群で 5 名未満であった。

血液生化学検査

血液生化学検査の検査項目では，Grade 3 以上の異常が認められた被験者はレスキュー治療切替え前後にかかわらず各投与群で 5 名未満であった。

2.7.4.3.4 個々の臨床的に重要な異常

2.7.4.3.4.1 M16-045 試験

投与 16 週時までの血液学的検査の臨床的に重要な異常（CTC Grade 3 以上）の集計表は M16-045 試験総括報告書（16 週時）Table 14.3 4.3.1.1.1（全体集団），Table 14.3 4.3.1.1.2（青少年被験者集団）及び Table 14.3 4.3.1.1.3（成人被験者集団）に，血液生化学検査の臨床的に重要な異常（CTC Grade 3 以上）の集計表は M16-045 試験総括報告書（16 週時）Table 14.3 4.3.2.1.1（全体集団），Table 14.3 4.3.2.1.2（青少年被験者集団）及び Table 14.3 4.3.2.1.3（成人被験者集団）に示した。投与 16 週時までの肝機能検査での重要な異常は，M16-045 試験総括報告書（16 週時）Table 14.3 4.5.1.1（全体集団），Table 14.3 4.5.1.2（青少年被験者集団）及び Table 14.3 4.5.1.3（成人被験者集団）に示した。血液学的検査及び血液生化学検査の臨床的に重要な異常値の一覧表は，Table 14.3 4.4.1（血液学的検査）及び Table 14.3 4.4.3（血液生化学検査）に示した。

投与 52 週時データカットオフまでの血液学的検査の臨床的に重要な異常（CTC Grade 3 以上）の集計表は M16-045 試験総括報告書（52 週時）Table 14.3 4.3.1.1（全体集団），Table 14.3 4.3.1.2（青少年被験者集団）及び Table 14.3 4.3.1.3（成人被験者集団）に，血液生化学検査の臨床的に重要な異常（CTC Grade 3 以上）の集計表は M16-045 試験総括報告書（52 週時）Table 14.3 4.3.2.1（全体集団），Table 14.3 4.3.2.2（青少年被験者集団）及び Table 14.3 4.3.2.3（成人被験者集団）に示した。投与 52 週時データカットオフまでの肝機能検査での重要な異常は，M16-045 試験総括報告書（52 週時）Table 14.3 4.5.1（全体集団），Table 14.3 4.5.2（青少年被験者集団）及び Table 14.3 4.5.3（成人被験者集団）に示した。血液学的検査及び血液生化学検査の臨床的に重要な異常値の一覧表は，Table 14.3 4.4.1（血液学的検査）及び Table 14.3 4.4.2（血液生化学検査）に示した。

投与 16 週時

血液学的検査

いずれかの群で Grade 3 以上の異常が認められた被験者が 5 名以上だった検査項目は好中球数減少（UPA 15 mg 群 1 名，UPA 30 mg 群 5 名）のみであり，UPA 30 mg 群で多く認められた。Grade 3 の白血球数減少が UPA 30 mg 群 1 名に，リンパ球数減少が UPA 30 mg 群及び PBO 群各 1 名に認められたが，ヘモグロビン及び血小板数減少は認められなかった。

青少年被験者集団でも，Grade 3 以上の異常が認められた被験者は UPA 30 mg 群（2 名）で認められた好中球数減少のみであった。

いずれの投与群でも，貧血及び好中球減少症の発現割合は低かったが，UPA 投与群での発現割合が高かった。有害事象として認められた異常の大部分は，Grade 1 又は 2 であった。

血液生化学検査

いずれかの群で Grade 3 以上の異常が認められた被験者が 5 名以上だった検査項目は，クレアチンホスホキナーゼ増加（UPA 15 mg 群 14 名，UPA 30 mg 群 14 名，PBO 群 4 名）及びトリグリセリド増加（UPA 15 mg 群 7 名，UPA 30 mg 群 7 名，PBO 群 4 名）であった。UPA 30 mg 群 2 名で Grade 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が認められたが，UPA 15 mg 群及び PBO 群では認められなかった。UPA 30 mg 群では 2 名，UPA 15 mg 群では 3 名に Grade 3 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が認められた。UPA 投与群の被験者に認められた Grade 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の大部分は，その後の検査で軽快したことが確認された。UPA 投与群の 1 名で Grade 2 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加による治験薬の投与中止が報告された。Grade 4 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加は認められなかったが，Grade 4 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が UPA 30 mg 群の 1 名（1 時点のみ）に認められた。Grade 3 のクレアチンホスホキナーゼ増加が UPA 15 mg 群 8 名（2.9%），UPA 30 mg 群 8 名（2.8%）及び PBO 群 3 名（1.1%）に認められた。Grade 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加が UPA 15 mg 群 6 名（2.2%），UPA 30 mg 群 6 名（2.1%）及び PBO 群 1 名（0.4%）に認められた。Grade 3 及び 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加の大部分では，各被験者の直近の来院日までに消失し，UPA 投与群の 1 名で Grade 3 のクレアチンホスホキナーゼ増加による治験薬の投与中止が報告された。UPA 投与群では，Grade 3 又は 4 の血清クレアチニン増加は認められなかった。UPA 30 mg 群 1 名に Grade 3 のコレステロール増加が認められた。肝機能検査で重要な異常が 5 名以上の被験者に認められた項目は，ALT 増加（ULN の 3 倍以上：UPA 15 mg 群 2 名，UPA 30 mg 群 5 名，PBO 群 0 名）及び AST 増加（ULN の 3 倍以上：UPA 15 mg 群 4 名，UPA 30 mg 群 6 名，PBO 群 1 名）であり，その他は各投与群で 5 名未満であった。Hy's law に該当する被験者はいなかった。

青少年被験者集団でも，いずれかの群で Grade 3 以上の異常が認められた被験者が 2 名以上だった検査項目は，クレアチンホスホキナーゼ増加であった。また，肝機能検査の重要な異常が少なかった。

いずれの投与群でも，クレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合は低かったが，UPA 投与群での発現割合が高かった。有害事象として認められた異常の大部分が Grade 1 又は 2 であった。

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

血液学的検査

いずれかの群で Grade 3 以上の異常が認められた被験者が 5 名以上だった検査項目は好中球数減少（UPA 15 mg 群 2 名，UPA 30 mg 群 10 名）及びリンパ球数減少（UPA 15 mg 群 1 名，UPA

30 mg 群 6 名）であり，UPA 30 mg 群で多く認められた。Grade 3 以上のヘモグロビン減少が UPA 30 mg 群 1 名，白血球数減少が UPA 30 mg 群 3 名に認められたが，血小板数減少は認められなかった。

青少年被験者集団でも，Grade 3 以上の異常が認められた検査項目は好中球数減少（UPA 30 mg 群 2 名）及び白血球数減少（UPA 30 mg 群 1 名）であった。

いずれの投与群でも，貧血及び好中球減少症の発現割合は低かった。有害事象として認められた異常の大部分は，Grade 1 又は 2 であった。

血液生化学検査

いずれかの群で Grade 3 以上の異常が認められた被験者が 5 名以上だった検査項目は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（UPA 15 mg 群 2 名，UPA 30 mg 群 6 名），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（UPA 15 mg 群 5 名，UPA 30 mg 群 10 名），クレアチンホスホキナーゼ増加（UPA 15 mg 群 21 名，UPA 30 mg 群 32 名），トリグリセリド増加（UPA 15 mg 群 16 名，UPA 30 mg 群 13 名）及びリン酸減少（UPA 15 mg 群 5 名，UPA 30 mg 群 2 名）であった。UPA 15 mg 群では 1 名（0.3%），UPA 30 mg 群では 5 名（1.2%）に Grade 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が認められた。UPA 15 mg 群では 4 名（1.0%），UPA 30 mg 群では 8 名（2.0%）に Grade 3 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が認められた。Grade 4 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が UPA 15 mg 群 1 名（0.3%）及び UPA 30 mg 群 1 名（0.2%）に，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が UPA 15 mg 群 1 名（0.3%）及び UPA 30 mg 群 2 名（0.5%）に認められた。これらの大部分は，投与 52 週時データカットオフまでに回復したことが確認された。Grade 3 のクレアチンホスホキナーゼ増加が UPA 15 mg 群 12 名（3.0%）及び UPA 30 mg 群 18 名（4.4%）に認められた。Grade 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加が UPA 15 mg 群 9 名（2.3%）及び UPA 30 mg 群 14 名（3.4%）に認められた。UPA 30 mg 群の 1 名に Grade 4 の血清クレアチニン増加が認められた。肝機能検査で重要な異常が 5%以上の被験者に認められた項目はなかった。Hy's law に該当する被験者はいなかった。

青少年被験者集団でも，いずれかの群で Grade 3 以上の異常が認められた被験者が 2 名以上だった検査項目は，クレアチンホスホキナーゼ増加（UPA 15 mg 群 5 名［8.5%］，UPA 30 mg 群 6 名［10.0%］）及びトリグリセリド増加（UPA 30 mg 群 2 名［3.3%］）であった。そのうち Grade 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加が UPA 15 mg 群 4 名［6.8%］，UPA 30 mg 群 2 名［3.3%］）に認められたが，Grade 4 のトリグリセリド増加は認められなかった。また，肝機能検査の重要な異常が少なかった。

クレアチンホスホキナーゼ増加，肝障害，貧血及び好中球減少症の発現割合は，UPA 15 mg 群よりも UPA 30 mg 群の方が高かった。有害事象として認められた異常の大部分が Grade 1 又は 2 であった。

2.7.4.3.4.2 M16-047 試験

投与 16 週時までの血液学的検査の臨床的に重要な異常（CTC Grade 3 以上）の集計表は M16-047 試験総括報告書（16 週時）Table 14.3 4.3.1.1.1（全体集団），Table 14.3 4.3.1.1.2（青少年被験者集団）及び Table 14.3 4.3.1.1.3（成人被験者集団）に，血液生化学検査の臨床的に重要な異常（CTC Grade 3 以上）の集計表は M16-047 試験総括報告書（16 週時）Table 14.3 4.3.2.1.1（全体集団），Table 14.3 4.3.2.1.2（青少年被験者集団）及び Table 14.3 4.3.2.1.3（成人被験者集団）に示した。投与 16 週時までの肝機能検査での重要な異常は，M16-047 試験総括報告書（16 週時）Table 14.3 4.5.1.1（全体集団），Table 14.3 4.5.1.2（青少年被験者集団）及び Table 14.3 4.5.1.3（成人被験者集団）に示した。血液学的検査及び血液生化学検査の臨床的に重要な異常値の一覧表は，Table 14.3 4.4.1（血液学的検査）及び Table 14.3 4.4.3（血液生化学検査）に示した。

投与 52 週時データカットオフまでの血液学的検査の臨床的に重要な異常（CTC Grade 3 以上）の集計表は M16-047 試験総括報告書（52 週時）Table 14.3 4.3.1.1（全体集団），Table 14.3 4.3.1.2（青少年被験者集団）及び Table 14.3 4.3.1.3（成人被験者集団）に，血液生化学検査の臨床的に重要な異常（CTC Grade 3 以上）の集計表は M16-047 試験総括報告書（52 週時）Table 14.3 4.3.2.1（全体集団），Table 14.3 4.3.2.2（青少年被験者集団）及び Table 14.3 4.3.2.3（成人被験者集団）に示した。投与 52 週時データカットオフまでの肝機能検査での重要な異常は，M16-047 試験総括報告書（52 週時）Table 14.3 4.5.1（全体集団），Table 14.3 4.5.2（青少年被験者集団）及び Table 14.3 4.5.3（成人被験者集団）に示した。血液学的検査及び血液生化学検査の臨床的に重要な異常値の一覧表は，Table 14.3 4.4.1（血液学的検査）及び Table 14.3 4.4.2（血液生化学検査）に示した。

投与 16 週時

血液学的検査

いずれの投与群でも Grade 3 以上の異常が認められた被験者が 5 名以上だった検査項目はなかった。Grade 3 のヘモグロビン減少が UPA 30 mg 群 1 名に，好中球数減少が UPA 15 mg 群 1 名及び UPA 30 mg 群 3 名に，リンパ球数減少が UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg 群各 1 名に認められたが，血小板数及び白血球数減少は認められなかった。

青少年被験者集団では，Grade 3 以上の異常が認められた被験者はいなかった。

貧血の発現割合は，UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で高かった。好中球減少症の発現割合は，投与群にわたり同程度であった。有害事象として認められた異常の大部分が Grade 1 又は 2 であった。

血液生化学検査

いずれの投与群でも Grade 3 以上の異常が認められた被験者が 5 名以上だった検査項目はクレアチンホスホキナーゼ増加（UPA 15 mg 群 7 名，UPA 30 mg 群 11 名，PBO 群 5 名）及びトリグ

リセリド増加（UPA 15 mg 群 5 名，UPA 30 mg 群 2 名，PBO 群 4 名）であった。UPA 15 mg 群 1 名及び PBO 群 2 名で Grade 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が認められたが，UPA 30 mg 群では認められなかった。UPA 30 mg 群 1 名及び PBO 群 1 名に Grade 3 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が認められた。Grade 4 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は認められなかった。PBO 群で Grade 3 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が認められた 1 名に，Grade 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加が認められた。Grade 3 のクレアチンホスホキナーゼ増加が UPA 15 mg 群 2 名（0.7%），UPA 30 mg 群 7 名（2.4%）及び PBO 群 3 名（1.0%）に認められた。Grade 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加が UPA 15 mg 群 5 名（1.7%），UPA 30 mg 群 4 名（1.3%）及び PBO 群 2 名（0.7%）に認められた。Grade 3 及び 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加の大部分では，クレアチンホスホキナーゼ増加が認められたのは 1 来院日のみであった。UPA 30 mg 群 1 名に Grade 3 の血清クレアチニン増加が認められたが，UPA 15 mg 群及び PBO 群では認められなかった。いずれの投与群でも Grade 4 の血清クレアチニン増加が認められなかった。いずれの投与群でも Grade 3 又は 4 のコレステロール増加は認められなかった。肝機能検査で重要な異常が 5 名以上の被験者に認められた項目は，ALT 増加（ULN の 3 倍以上：UPA 15 mg 群 2 名，UPA 30 mg 群 1 名，PBO 群 6 名），AST 増加（ULN の 3 倍以上：UPA 15 mg 群 4 名，UPA 30 mg 群 2 名，PBO 群 5 名）及び総ビリルビン（ULN の 2 倍以上：UPA 15 mg 群 6 名，UPA 30 mg 群 4 名，PBO 群 0 名）であり，その他は各投与群で 5 名未満であった。Hy's law に該当する被験者はいなかった。

青少年被験者集団では，いずれかの群で Grade 3 以上の異常が認められた被験者が 2 名以上だった検査項目はなかった。Grade 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が UPA 15 mg 群 1 名に認められ，治験薬の投与中止に至った。Grade 3 のクレアチンホスホキナーゼ増加が UPA 30 mg 群 1 名に，Grade 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加が UPA 15 mg 群 1 名に認められた。また，肝機能検査の重要な異常が少なかった。

クレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合は，UPA 15 mg 群と比較して UPA 30 mg 群で高かった。肝障害（多くは無症候性の肝酵素上昇）の発現割合は，UPA 30 mg 群と比較して UPA 15 mg 群で高かった。有害事象として認められた異常の大部分が Grade 1 又は 2 であった。

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

血液学的検査

いずれかの群で Grade 3 以上の異常が認められた被験者が 5 名以上だった検査項目は好中球数減少（UPA 15 mg 群 5 名，UPA 30 mg 群 5 名）であった。Grade 3 のヘモグロビン減少が UPA 30 mg 群 4 名，リンパ球数減少が UPA 15 mg 群 4 名，UPA 30 mg 群 2 名に認められたが，血小板数減少及び白血球数減少は認められなかった。

青少年被験者集団でも，Grade 3 以上の異常が認められた検査項目は好中球数減少（UPA 15 mg 群 2 名，UPA 30 mg 群 1 名）及びリンパ球数減少（UPA 15 mg 群 1 名）であった。

いずれの投与群でも，貧血，好中球減少症及びリンパ球数減少症の発現割合は低かった。有害事象として認められた異常の大部分は，Grade 1 又は 2 であった。

血液生化学検査

いずれかの群で Grade 3 以上の異常が認められた被験者が 5 名以上だった検査項目は，クレアチンホスホキナーゼ増加（UPA 15 mg 群 19 名，UPA 30 mg 群 28 名）及びトリグリセリド増加（UPA 15 mg 群 14 名，UPA 30 mg 群 12 名）であった。UPA 15 mg 群 2 名（0.5%）及び UPA 30 mg 群 2 名（0.5%）に Grade 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が認められた。UPA 15 mg 群 1 名（0.2%）及び UPA 30 mg 群 4 名（0.9%）に Grade 3 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が認められた。Grade 4 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が UPA 15 mg 群 1 名（0.2%）に認められた。Grade 3 のクレアチンホスホキナーゼ増加が UPA 15 mg 群 12 名（2.7%）及び UPA 30 mg 群 18 名（4.1%）に認められた。Grade 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加が UPA 15 mg 群 7 名（1.6%）及び UPA 30 mg 群 10 名（2.3%）に認められた。肝機能検査で重要な異常が 5%以上の被験者に認められた項目はなかった。Hy's law に該当する被験者はいなかった。

青少年被験者集団でも，いずれかの群で Grade 3 以上の異常が認められた被験者が 2 名以上だった検査項目は，クレアチンホスホキナーゼ増加（UPA 15 mg 群 3 名［5.2%］，UPA 30 mg 群 4 名［7.4%］）及びトリグリセリド増加（UPA 15 mg 群 2 名［3.4%］）であった。そのうち Grade 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加が UPA 15 mg 群 1 名［1.7%］，UPA 30 mg 群 1 名［1.9%］）に認められたが，Grade 4 のトリグリセリド増加は認められなかった。また，肝機能検査の重要な異常が少なかった。

クレアチンホスホキナーゼ増加，貧血及び好中球減少症の発現割合は，UPA 15 mg 群よりも UPA 30 mg 群の方が高かった。肝障害の発現割合は，UPA 15 mg 群の方が UPA 30 mg 群よりも高かった。有害事象として認められた異常の大部分が Grade 1 又は 2 であった。

2.7.4.3.4.3 M17-377 試験

投与 16 週時までの肝機能検査での重要な異常は，M17-377 試験総括報告書（24 週時）Table 14.3 4.5.1.1（全体集団），Table 14.3 4.5.1.2（青少年被験者集団）及び Table 14.3 4.5.1.3（成人被験者集団）に示した。

投与 24 週時データカットオフまでの肝機能検査での重要な異常は，M17-377 試験総括報告書（24 週時）Table 14.3 4.5.2.1（全体集団），Table 14.3 4.5.2.2（青少年被験者集団）及び Table 14.3 4.5.2.3（成人被験者集団）に示した。

血液学的検査及び血液生化学検査の臨床的に重要な異常値の一覧表は，M17-377 試験総括報告書（24 週時）Table 14.3 4.4.1（血液学的検査）及び Table 14.3 4.4.2（血液生化学検査）に示した。

投与 52 週時データカットオフまでの肝機能検査での重要な異常は，M17-377 試験総括報告書（52 週時）Table 14.3　4.5.2.1（全体集団），Table 14.3　4.5.2.2（青少年被験者集団）及び Table 14.3　4.5.2.3（成人被験者集団）に示した。

血液学的検査及び血液生化学検査の臨床的に重要な異常値の一覧表は，M17-377 試験総括報告書（52 週時）Table 14.3　4.4.1（血液学的検査）及び Table 14.3　4.4.2（血液生化学検査）に示した。

投与 16 週時

血液学的検査

Grade 3 以上の異常が認められた血液学的検査の検査項目は，リンパ球数減少（UPA 15 mg 群 1 名）及び好中球数減少（UPA 15 mg 群 2 名）であった。いずれも一過性であり臨床的に重要な変化は認められなかった。

血液生化学検査

Grade 3 以上の異常が認められた血液生化学検査の検査項目は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（PBO 群 1 名），コレステロール増加（UPA 30 mg 群 2 名），クレアチンホスホキナーゼ増加（UPA 30 mg 群 2 名）及びトリグリセリド増加（UPA 15 mg 群 1 名，UPA 30 mg 群 2 名及び PBO 群 3 名）であった。Grade 3 以上の血清クレアチニン増加は認められなかった。肝機能検査の各項目で重要な異常が認められた被験者は各投与群で 5 名未満であった。青少年被験者集団では，肝機能検査の重要な異常が少なかった。いずれも一過性であり臨床的に重要な変化は認められなかった。

投与 24 週時データカットオフ

血液学的検査

Grade 3 以上の異常が認められた血液学的検査の検査項目は，リンパ球数減少（UPA 15 mg 群 1 名）及び好中球数減少（UPA 15 mg 群 2 名，UPA 30 mg 群 2 名［投与 16 週時以降に新たに認められた］）であった。いずれも一過性であり臨床的に重要な変化は認められなかった。

血液生化学検査

Grade 3 以上の異常が認められた血液生化学検査の検査項目は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（UPA 15 mg 群 1 名及び UPA 30 mg 群 1 名），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（UPA 15 mg 群 1 名），コレステロール増加（UPA 30 mg 群 2 名），クレアチンホスホキナーゼ増加（UPA 15 mg 群 1 名及び UPA 30 mg 群 4 名），リン酸減少（UPA 30 mg 群 1 名）及びトリグリセリド増加（UPA 15 mg 群 4 名及び UPA 30 mg 群 5 名）であった。Grade 3 以

上の血清クレアチニン増加は認められなかった。肝機能検査の各項目で重要な異常が認められた被験者は各投与群で 5 名未満であった。青少年被験者集団では，肝機能検査の重要な異常が少なかった。いずれも一過性であり臨床的に重要な変化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）

血液学的検査

Grade 3 以上の異常が認められた血液学的検査の検査項目は，リンパ球数減少（UPA 15 mg 群 1 名）及び好中球数減少（UPA 15 mg 群 1 名及び UPA 30 mg 群 1 名）であった。いずれの被験者でも臨床的に重要な変化は認められなかった。

血液生化学検査

Grade 3 以上の異常が認められた血液生化学検査の検査項目は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（UPA 15 mg 群 1 名及び UPA 30 mg 群 1 名），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（UPA 15 mg 群 1 名），コレステロール増加（UPA 30 mg 群 2 名），クレアチンホスホキナーゼ増加（UPA 15 mg 群 1 名及び UPA 30 mg 群 5 名），リン酸減少（UPA 15 mg 群 1 名及び UPA 30 mg 群 1 名），トリグリセリド増加（UPA 15 mg 群 5 名及び UPA 30 mg 群 10 名）及びカリウム減少（UPA 15 mg 群 1 名）であった。Grade 3 以上の血清クレアチニン増加は認められなかった。肝機能検査で重要な異常が認められた被験者が各投与群で 5 名以上であった項目は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加のみであった。Hy's law に該当する被験者はいなかった。青少年被験者集団では，肝機能検査の重要な異常が少なかった。いずれの被験者でも臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.7.4.3.4.4 M16-048 試験

第 1 ピリオド（投与 16 週時まで）の血液学的検査及び血液生化学検査の臨床的に重要な異常（CTC Grade 2 以上）の集計表は，M16-048 試験総括報告書 Table 14.3 4.4.1.1（血液学的検査），Table 14.3 4.5.1.1（血液生化学検査）及び Table 14.3 4.6.1.1（肝機能検査値上昇）に示した。

第 2 ピリオド（ウパダシチニブ 30 mg 投与によるレスキュー治療切替え前まで）の血液学的検査及び血液生化学検査の臨床的に重要な異常（CTC Grade 2 以上）の集計表は，M16-048 試験総括報告書 Table 14.3 4.4.1.2（血液学的検査），Table 14.3 4.5.1.2（血液生化学検査）及び Table 14.3 4.6.1.2（肝機能検査値上昇）に示した。

第 2 ピリオド（ウパダシチニブ 30 mg 投与によるレスキュー治療切替え後）の血液学的検査及び血液生化学検査の臨床的に重要な異常（CTC Grade 2 以上）の集計表は，M16-048 試験総括報告書 Table 14.3 4.4.1.3（血液学的検査），Table 14.3 4.5.1.3（血液生化学検査）及び Table 14.3 4.6.1.3（肝機能検査値上昇）に示した。

血液学的検査，血液生化学検査及び肝機能検査値上昇の異常値の一覧を Table 14.3　4.4.2，Table 14.3　4.5.2 及び Table 14.3　4.6.2 に示した。

第 1 ピリオド（投与 16 週時まで）

血液学的検査

Grade 2 以上の異常が認められた血液学的検査の検査項目は，ヘモグロビン減少（UPA 7.5 mg 群 1 名，UPA 30 mg 群 1 名及び PBO 群 1 名），白血球数減少（UPA 7.5 mg 群 1 名，UPA 15 mg 群 1 名及び UPA 30 mg 群 1 名），好中球数減少（UPA 7.5 mg 群 3 名，UPA 15 mg 群 2 名及び UPA 30 mg 群 3 名）及びリンパ球数減少（UPA 7.5 mg 群 2 名，UPA 15 mg 群 1 名及び PBO 群 3 名）であった。

Grade 3 の好中球数減少（UPA 30 mg 群 1 名）が認められたが，それ以外は Grade 2 であった。いずれも一過性であり臨床的に重要な変化は認められなかった。

血液生化学検査

Grade 2 以上の異常が認められた血液生化学検査の検査項目は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（UPA 15 mg 群 1 名及び PBO 群 1 名），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（PBO 群 1 名），ビリルビン増加（UPA 15 mg 群 3 名及び UPA 30 mg 群 2 名），クレアチニン増加（UPA 30 mg 群 1 名），ナトリウム減少（UPA 15 mg 群 1 名），カリウム増加（UPA 30 mg 群 2 名），カリウム減少（UPA 7.5 mg 群 3 名，UPA 15 mg 群 2 名，UPA 30 mg 群 1 名及び PBO 群 2 名），血糖増加（UPA 7.5 mg 群 1 名，UPA 15 mg 群 1 名及び UPA 30 mg 群 1 名），血糖減少（UPA 7.5 mg 群 1 名，UPA 15 mg 群 1 名及び PBO 群 1 名），コレステロール増加（UPA 7.5 mg 群 2 名，UPA 15 mg 群 4 名及び UPA 30 mg 群 3 名），トリグリセリド増加（UPA 7.5 mg 群 2 名，UPA 15 mg 群 9 名，UPA 30 mg 群 8 名及び PBO 群 2 名），クレアチンホスホキナーゼ増加（UPA 7.5 mg 群 4 名，UPA 15 mg 群 5 名，UPA 30 mg 群 4 名及び PBO 群 3 名），リン酸減少（UPA 7.5 mg 群 3 名，UPA 15 mg 群 2 名，UPA 30 mg 群 1 名及び PBO 群 2 名）及び尿酸増加（UPA 15 mg 群 1 名及び PBO 群 1 名）であった。

Grade 3 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（PBO 群 1 名），ナトリウム減少（UPA 15 mg 群 1 名），血糖増加（UPA 7.5 mg 群 1 名），トリグリセリド増加（UPA 7.5 mg 群 1 名，UPA 15 mg 群 1 名，UPA 30 mg 群 1 名），及びクレアチンホスホキナーゼ増加（UPA 15 mg 群 1 名及び UPA 30 mg 群 1 名），並びに Grade 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加（UPA 30 mg 群 1 名及び PBO 群 1 名）及び尿酸増加（UPA 15 mg 群 1 名及び PBO 群 1 名）が認められたが，それ以外は Grade 2 であった。Grade 3 以上の血清クレアチニン増加は認められなかった。いずれも一過性であり臨床的に重要な変化は認められなかった。

第 2 ピリオド

血液学的検査

ウパダシチニブ 30 mg 投与によるレスキュー治療切替え前に 2 名以上の被験者で Grade 2 以上の異常が認められた血液学的検査の検査項目は，好中球数減少及びリンパ球数減少であった。レスキュー治療切替え後に 2 名以上の被験者で Grade 2 以上の異常が認められた検査項目は，白血球数減少，好中球数減少及びリンパ球数減少であった。

レスキュー治療切替え後に Grade 3 の好中球数減少（UPA 15 mg / UPA 15 mg 群 1 名）及びリンパ球数減少（UPA 7.5 mg / UPA 7.5 mg 群 1 名）が認められたが，それ以外は Grade 2 であった。いずれも一過性であり臨床的に重要な変化は認められなかった。

血液生化学検査

レスキュー治療切替え前に 2 名以上の被験者で Grade 2 以上の異常が認められた血液生化学検査の検査項目は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，ビリルビン増加，血糖増加，コレステロール増加，トリグリセリド増加，クレアチンホスホキナーゼ増加，リン酸減少及び尿酸増加であった。レスキュー治療切替え後に 2 名以上の被験者で Grade 2 以上の異常が認められた検査項目は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，ビリルビン増加，カリウム増加，カリウム減少，血糖減少，コレステロール増加，トリグリセリド増加，クレアチンホスホキナーゼ増加及びリン酸減少であった。

レスキュー治療切替え前に Grade 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（UPA 30 mg / PBO 群 1 名），血糖増加（PBO / UPA 30 mg 群 1 名及び UPA 30 mg / PBO 群 1 名），トリグリセリド増加（UPA 30 mg / UPA 30 mg 群 2 名），クレアチンホスホキナーゼ増加（PBO / PBO 群 1 名，PBO / UPA 30 mg 群 1 名，UPA 15 mg / UPA 15 mg 群 1 名及び UPA 30 mg / UPA 30 mg 群 1 名）及びリン酸減少（PBO / UPA 30 mg 群 1 名），並びに Grade 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加（PBO / UPA 30 mg 群 1 名）及び尿酸増加（PBO / UPA 30 mg 群 1 名及び UPA 15 mg / PBO 群 1 名）が認められた。また，レスキュー治療切替え後に Grade 3 のナトリウム減少（UPA 15 mg / PBO 群 1 名），血糖増加（UPA 30 mg / PBO 群 1 名），コレステロール増加（UPA 30 mg / PBO 群 1 名），トリグリセリド増加（UPA 7.5 mg / UPA 7.5 mg 群 1 名，UPA 15 mg / PBO 群 1 名及び UPA 15 mg / UPA 15 mg 群 1 名），クレアチンホスホキナーゼ増加（PBO / UPA 30 mg 群 1 名及び UPA 7.5 mg / PBO 群 2 名）及びリン酸減少（UPA 15 mg / PBO 群 1 名），並びに Grade 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加（UPA 15 mg / PBO 群 1 名及び UPA 15 mg / UPA 15 mg 群 1 名及び UPA 30 mg / PBO 群 2 名）及び尿酸増加（UPA 15 mg / UPA 15 mg 群 1 名）が認められたが，それ以外は Grade 2 であった。Grade 3 以上の血清クレアチニン増加は認められなかった。いずれも一過性であり臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン及び身体的所見

2.7.4.4.1.1 安全性併合解析

プラセボ対照併合解析集団

全体集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）のバイタルサインのベースラインからの平均変化量の解析結果は，ISS Table 2.6 1.1.1（全体集団）に示した。臨床的に重要と判断するバイタルサインの基準に該当した被験者数及び割合は，ISS Table 2.6 1.2.1（全体集団）に示した。

収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，呼吸数及び体温では，いずれの UPA 投与群でもバイタルサインのベースラインから投与 16 週時までの平均変化量に PBO 併合群と比較して臨床的に重要な変動は認められなかった。体重増加が認められた成人被験者の割合は，UPA 15 mg 併合群 9.5%（82 / 861 名）及び UPA 30 mg 併合群 13.8%（120 / 870 名）であり，PBO 併合群 4.2%（36 / 858 名）と比較して多かった。

日本人部分集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）のバイタルサインのベースラインからの平均変化量の解析結果は，ISS Table 2.6 1.1.1 J（日本人集団）に示した。臨床的に重要と判断するバイタルサインの基準に該当した被験者数及び割合は，ISS Table 2.6 1.2.1 J（日本人集団）に示した。

収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，呼吸数及び体温では，いずれの UPA 投与群でもバイタルサインのベースラインから投与 16 週時までの平均変化量に PBO 併合群と比較して臨床的に重要な変動は認められなかった。体重増加が認められた成人被験者の割合は，UPA 15 mg 併合群 7.9%（9 / 114 名）及び UPA 30 mg 併合群 16.5%（19 / 115 名）であり，PBO 併合群 1.8%（2 / 113 名）と比較して多かった。日本人部分集団で体重増加が認められた成人被験者の割合は，全体集団と同程度であった。

青少年被験者の全体集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の体重のベースラインからの平均変化量の解析結果は，ISS Table 2.6 1.1.2（青少年被験者及び成人被験者の全体集団）に示した。臨床的に重要と判断するバイタルサインの基準に該当した被験者数及び割合は，ISS Table 2.6 1.2.2（青少年被験者及び成人被験者の全体集団）に示した。臨床的に重要と判断する体重減少の基準に該当した被験者数及び割合は，ISS Table 2.6 1.2.3（12～14 歳の青少年被験者，男女別）及び Table 2.6 1.2.4（15～17 歳の青少年被験者，男女別）に示した。身長の平均値の経時変化は，ISS Table 2.6 1.3.1（青少年被験者の全体集団），Table 2.6 1.3.2（12～14 歳の青少年被験者，男女別）及び Table 2.6 1.3.3（15～17 歳の青少年被験者，男女別）に示した。また，タナーステー

ジのシフト表を ISS Table 2.6 1.5.1（12～14 歳の青少年被験者，男女別）及び Table 2.6 1.5.2（15～17 歳の青少年被験者，男女別）に示した。

収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，呼吸数及び体温では，いずれの UPA 投与群でもバイタルサインのベースラインから投与 16 週時までの平均変化量に PBO 併合群と比較して臨床的に重要な変動は認められなかった。体重は緩やかに増加した。体重減少が認められた青少年被験者の割合は，12～14 歳女性では UPA 15 mg 併合群 10.0%（2 / 20 名），UPA 30 mg 併合群 0%（0 / 12 名），PBO 併合群 4.5%（1 / 22 名），12～14 歳男性では UPA 15 mg 併合群 0%（0 / 17 名），UPA 30 mg 併合群 0%（0 / 20 名），PBO 併合群 5.3%（1 / 19 名），15～17 歳女性では UPA 15 mg 併合群 0%（0 / 40 名），UPA 30 mg 併合群 0%（0 / 39 名），PBO 併合群 4.3%（2 / 46 名），15～17 歳男性では UPA 15 mg 併合群 2.1%（1 / 47 名），UPA 30 mg 併合群 0%（0 / 53 名），PBO 併合群 5.6%（2 / 36 名）であった。身長はいずれの併合群でも増加していた。また，タナーステージによる青少年の身体的発育の評価結果から，いずれの年齢層の男女でも併合群間で明確な違いは認められなかった。ウパダシチニブ投与による成長への影響は少ないと考えられた。

青少年被験者の日本人部分集団

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の体重のベースラインからの平均変化量の解析結果は，ISS Table 2.6 1.1.2 J（青少年被験者及び成人被験者の日本人集団）に示した。臨床的に重要と判断するバイタルサインの基準に該当した被験者数及び割合は，ISS Table 2.6 1.2.2 J（青少年被験者及び成人被験者の日本人集団）に示した。身長の平均値の経時変化は，ISS Table 2.6 1.3.1 J（青少年被験者の日本人集団）に示した。

収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，呼吸数及び体温では，いずれの UPA 投与群でもバイタルサインのベースラインから投与 16 週時までの平均変化量に PBO 併合群と比較して臨床的に重要な変動は認められなかった。体重は緩やかに増加した。体重減少が認められた青少年被験者はいなかった。身長はいずれの併合群でも増加する傾向がみられた。全体集団と同様に，ウパダシチニブ投与による成長への影響は少ないと考えられた。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

全体集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団のバイタルサインのベースラインからの平均変化量の解析結果は，ISS Table 2.6 2.1.1（全体集団）に示した。臨床的に重要と判断するバイタルサインの基準に該当した被験者数及び割合は，ISS Table 2.6 2.2.1（全体集団）に示した。

収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，呼吸数，体温及び体重では，いずれの UPA 投与群でも投与 16 週以降のバイタルサインの推移に臨床的に重要な変動は認められなかった。体重増加が認められた成人被験者の割合は，UPA 15 mg 併合群 17.5%（199 / 1140 名）及び UPA 30 mg 併合群 21.5%（247 / 1151 名）であり，プラセボ対照併合解析集団よりも高かった。

日本人部分集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団のバイタルサインのベースラインからの平均変化量の解析結果は，ISS Table 2.6 2.1.1 J（日本人集団）に示した。臨床的に重要と判断するバイタルサインの基準に該当した被験者数及び割合は，ISS Table 2.6 2.2.1 J（日本人集団）に示した。

収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，呼吸数，体温及び体重では，いずれの UPA 投与群でも投与 16 週以降のバイタルサインの推移に臨床的に重要な変動は認められなかった。体重増加が認められた成人被験者の割合は，UPA 15 mg 併合群 16.7%（21 / 126 名）及び UPA 30 mg 併合群 25.6%（32 / 125 名）であり，プラセボ対照併合解析集団よりも高かった。

青少年被験者の全体集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の体重のベースラインからの平均変化量の解析結果は，ISS Table 2.6 2.1.2（青少年被験者及び成人被験者の全体集団）に示した。臨床的に重要と判断するバイタルサインの基準に該当した被験者数及び割合は，ISS Table 2.6 2.2.2（青少年被験者及び成人被験者の全体集団）に示した。臨床的に重要と判断する体重減少の基準に該当した被験者数及び割合は，ISS Table 2.6 2.2.3（12～14 歳の青少年被験者，男女別）及び Table 2.6 2.2.4（15～17 歳の青少年被験者，男女別）に示した。身長の平均値の経時変化は，ISS Table 2.6 2.3.1（青少年被験者の全体集団），Table 2.6 2.3.2（12～14 歳の青少年被験者，男女別）及び Table 2.6 2.3.3（15～17 歳の青少年被験者，男女別）に示し，ISS Figure 2.6 2.6.1（青少年被験者の全体集団）にプロットした。また，タナーステージのシフト表を ISS Table 2.6 2.5.1（12～14 歳の青少年被験者，男女別）及び Table 2.6 2.5.2（15～17 歳の青少年被験者，男女別）に示した。

収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，呼吸数及び体温では，いずれの UPA 投与群でも投与 16 週以降のバイタルサインの推移に臨床的に重要な変動は認められなかった。体重は，投与 16 週以降も緩やかに増加した。体重減少が認められた青少年被験者の割合は，12～14 歳女性では UPA 15 mg 併合群 6.9%（2 / 29 名），UPA 30 mg 併合群 0%（0 / 20 名），12～14 歳男性では UPA 15 mg 併合群 0%（0 / 27 名），UPA 30 mg 併合群 0%（0 / 26 名），15～17 歳女性では UPA 15 mg 併合群 1.8%（1 / 56 名），UPA 30 mg 併合群 0%（0 / 61 名），15～17 歳男性では UPA 15 mg 併合群 4.8%（3 / 63 名），UPA 30 mg 併合群 7.4%（5 / 68 名）であった。身長は投与 16 週以降もいずれの UPA 併合群でも増加していた。ウパダシチニブ投与による成長への影響は少ないと考えられた。

青少年被験者の日本人部分集団

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の体重のベースラインからの平均変化量の解析結果は，ISS Table 2.6 2.1.2 J（青少年被験者及び成人被験者の日本人集団）に示した。臨床的に重

要と判断するバイタルサインの基準に該当した被験者数及び割合は，ISS Table 2.6 2.2.2 J（青少年被験者及び成人被験者の日本人集団）に示した。身長の平均値の経時変化は，ISS Table 2.6 2.3.1 J（青少年被験者の日本人集団）に示し，ISS Figure 2.6 2.6.1 J（青少年被験者の日本人集団）にプロットした。

収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，呼吸数及び体温では，いずれの UPA 投与群でも投与 16 週以降のバイタルサインの推移に臨床的に重要な変動は認められなかった。体重は，投与 16 週以降も緩やかに増加した。体重減少が認められた青少年被験者はいなかった。身長はいずれの併合群でも増加する傾向がみられた。青少年被験者の全体集団と同様に，ウパダシチニブ投与による成長への影響は少ないと考えられた。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団

全体集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団のバイタルサインのベースラインからの平均変化量の解析結果は，Updated ISS Table 2.6 2.1.1（全体集団）に示した。臨床的に重要と判断するバイタルサインの基準に該当した被験者数及び割合は，Updated ISS Table 2.6 2.2.1（全体集団）に示した。

収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，呼吸数，体温及び体重では，いずれの UPA 併合群でも投与 52 週時データカットオフまでのバイタルサインの推移に臨床的に重要な変動は認められなかった。体重増加が認められた成人被験者の割合は，UPA 15 mg 併合群 25.5%（301 / 1180 名）及び UPA 30 mg 併合群 29.5%（352 / 1194 名）であった。

日本人部分集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団のバイタルサインのベースラインからの平均変化量の解析結果は，Updated ISS Table 2.6 2.1.1 J（日本人集団）に示した。臨床的に重要と判断するバイタルサインの基準に該当した被験者数及び割合は，Updated ISS Table 2.6 2.2.1 J（日本人集団）に示した。

収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，呼吸数，体温及び体重では，いずれの UPA 併合群でも投与 52 週時データカットオフまでのバイタルサインの推移に臨床的に重要な変動は認められなかった。体重増加が認められた成人被験者の割合は，UPA 15 mg 併合群 31.7%（51 / 161 名）及び UPA 30 mg 併合群 34.8%（57 / 164 名）であった。

青少年被験者の全体集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の体重のベースラインからの平均変化量の解析結果は，Updated ISS Table 2.6 2.1.2（青少年被験者及び成人被験者の全体集団）に示した。臨床的に重要と判断するバイタルサインの基準に該当した被験者数及び割合は，Updated ISS

Table 2.6 2.2.2（青少年被験者及び成人被験者の全体集団）に示した。臨床的に重要と判断する体重減少の基準に該当した被験者数及び割合は，Updated ISS Table 2.6 2.2.3（12～14 歳の青少年被験者，男女別）及び Table 2.6 2.2.4（15～17 歳の青少年被験者，男女別）に示した。身長の平均値の経時変化は，Updated ISS Table 2.6 2.3.1（青少年被験者の全体集団），Table 2.6 2.3.2（12～14 歳の青少年被験者，男女別）及び Table 2.6 2.3.3（15～17 歳の青少年被験者，男女別）に示し，Updated ISS Figure 2.6 2.6.1（青少年被験者の全体集団）にプロットした。また，タナーステージのシフト表を Updated ISS Table 2.6 2.5.1（12～14 歳の青少年被験者，男女別）及び Table 2.6 2.5.2（15～17 歳の青少年被験者，男女別）に示した。

いずれの UPA 併合群でも投与 52 週時データカットオフまでの体重の推移に臨床的に重要な変動は認められなかった。体重は，投与 16 週以降も増加し続けた。体重減少が認められた青少年被験者の割合は，12～14 歳女性では UPA 15 mg 併合群 6.5%（2 / 31 名），UPA 30 mg 併合群 0%（0 / 20 名），12～14 歳男性では UPA 15 mg 併合群 3.6%（1 / 28 名），UPA 30 mg 併合群 0%（0 / 28 名），15～17 歳女性では UPA 15 mg 併合群 1.8%（1 / 56 名），UPA 30 mg 併合群 3.3%（2 / 61 名），15～17 歳男性では UPA 15 mg 併合群 7.8%（5 / 64 名），UPA 30 mg 併合群 8.6%（6 / 70 名）であった。身長はいずれの UPA 併合群でも増加していた。ウパダシチニブ投与による成長への影響は少ないと考えられた。

青少年被験者の日本人部分集団

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の体重のベースラインからの平均変化量の解析結果は，Updated ISS Table 2.6 2.1.2 J（青少年被験者及び成人被験者の日本人集団）に示した。臨床的に重要と判断するバイタルサインの基準に該当した被験者数及び割合は，Updated ISS Table 2.6 2.2.2 J（青少年被験者及び成人被験者の日本人集団）に示した。身長の平均値の経時変化は，Updated ISS Table 2.6 2.3.1 J（青少年被験者の日本人集団）に示し，Updated ISS Figure 2.6 2.6.1 J（青少年被験者の日本人集団）にプロットした。

いずれの UPA 投与群でも投与 52 週時データカットオフまでの体重の推移に臨床的に重要な変動は認められなかった。体重減少が認められた青少年被験者はいなかった。身長はいずれの併合群でも増加する傾向がみられた。青少年被験者の全体集団と同様に，ウパダシチニブ投与による成長への影響は少ないと考えられた。

2.7.4.4.1.2 M16-045 試験

投与 16 週時までのバイタルサインのベースラインからの平均変化量は，M16-045 試験総括報告書（16 週時）Table 14.3 5.1.1 に示した。投与 16 週時までのバイタルサインの臨床的に重要な異常の集計表は，M16-045 試験総括報告書（16 週時）Table 14.3 5.2.1.1（全体集団），Table 14.3 5.2.1.2（青少年被験者集団）及び Table 14.3 5.2.1.3（成人被験者集団）に示した。投与 16 週時までの身長のベースラインからの平均変化量は，M16-045 試験総括報告書（16 週時）Table 14.3 6.1.1（青少年被験者集団）に示した。投与 16 週時までの体重のベースラインからの

平均変化量は，M16-045 試験総括報告書（16 週時）Table 14.3 6.2.1.1（全体集団），Table 14.3 6.2.1.2（青少年被験者集団）及び Table 14.3 6.2.1.3（成人被験者集団）に示した。

投与 52 週時データカットオフまでのバイタルサインのベースラインからの平均変化量は，M16-045 試験総括報告書（52 週時）Table 14.3 5.1 に示した。投与 52 週時データカットオフまでのバイタルサインの臨床的に重要な異常の集計表は，M16-045 試験総括報告書（52 週時）Table 14.3 5.2.1（全体集団），Table 14.3 5.2.2（青少年被験者集団）及び Table 14.3 5.2.3（成人被験者集団）に示した。投与 52 週時データカットオフまでの身長のベースラインからの平均変化量は，M16-045 試験総括報告書（52 週時）Table 14.3 6.1（青少年被験者集団）に示した。投与 52 週時データカットオフまでの体重のベースラインからの平均変化量は，M16-045 試験総括報告書（52 週時）Table 14.3 6.2.1（全体集団），Table 14.3 6.2.2（青少年被験者集団）及び Table 14.3 6.2.3（成人被験者集団）に示した。

投与 16 週時

収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，呼吸数及び体温では，いずれの UPA 投与群でもバイタルサインのベースラインから投与 16 週時までの平均変化量に PBO 群と比較して臨床的に重要な変動は認められなかった。臨床的に重要な異常が認められた被験者の割合は低く，投与群にわたり同程度であった。体重増加が認められた成人被験者の割合は，UPA 15 mg 群 8.4%（20 / 237 名）及び UPA 30 mg 群 16.2%（39 / 241 名）であり，PBO 群（2.9%，7 / 239 名）と比較して高かった。UPA 投与群で体重減少が認められた青少年被験者はいなかった。全体集団と同様に青少年被験者集団でも体重増加が認められたが，成長によるものと考えられた。UPA 投与群で青少年の身長への悪影響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）

収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，呼吸数及び体温のベースラインから投与 52 週時データカットオフまでの平均変化量に臨床的に重要な変動は認められなかった。臨床的に重要な異常が認められた被験者の割合は低く，いずれの投与群でも同程度であった。体重増加が認められた成人被験者の割合は，UPA 15 mg 群 29.2%（99 / 339 名）及び UPA 30 mg 群 36.1%（125 / 346 名）であった。全体集団と同様に青少年被験者集団でも体重増加が認められたが，成長によるものと考えられた。UPA 投与群で青少年の身長への悪影響は認められなかった。

2.7.4.4.1.3 M16-047 試験

投与 16 週時までのバイタルサインのベースラインからの平均変化量は，M16-047 試験総括報告書（16 週時）Table 14.3 5.1.1 に示した。投与 16 週時までのバイタルサインの臨床的に重要な異常の集計表は，M16-047 試験総括報告書（16 週時）Table 14.3 5.2.1.1（全体集団），Table 14.3 5.2.1.2（青少年被験者集団）及び Table 14.3 5.2.1.3（成人被験者集団）に示した。投与

16 週時までの身長のベースラインからの平均変化量は，M16-047 試験総括報告書（16 週時）Table 14.3 6.1.1（青少年被験者集団）に示した。投与 16 週時までの体重のベースラインからの平均変化量は，M16-047 試験総括報告書（16 週時）Table 14.3 6.2.1.1（全体集団），Table 14.3 6.2.1.2（青少年被験者集団）及び Table 14.3 6.2.1.3（成人被験者集団）に示した。

投与 52 週時データカットオフまでのバイタルサインのベースラインからの平均変化量は，M16-047 試験総括報告書（52 週時）Table 14.3 5.1 に示した。投与 52 週時データカットオフまでのバイタルサインの臨床的に重要な異常の集計表は，M16-047 試験総括報告書（52 週時）Table 14.3 5.2.1（全体集団），Table 14.3 5.2.2（青少年被験者集団）及び Table 14.3 5.2.3（成人被験者集団）に示した。投与 52 週時データカットオフまでの身長のベースラインからの平均変化量は，M16-047 試験総括報告書（52 週時）Table 14.3 6.1（青少年被験者集団）に示した。投与 52 週時データカットオフまでの体重のベースラインからの平均変化量は，M16-047 試験総括報告書（52 週時）Table 14.3 6.2.1（全体集団），Table 14.3 6.2.2（青少年被験者集団）及び Table 14.3 6.2.3（成人被験者集団）に示した。

投与 16 週時

収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，呼吸数及び体温では，いずれの UPA 投与群でもバイタルサインのベースラインから投与 16 週時までの平均変化量に PBO 群と比較して臨床的に重要な変動は認められなかった。臨床的に重要な異常が認められた被験者の割合は低く，投与群にわたり同程度であった。体重増加が認められた成人被験者の割合は，UPA 15 mg 群 9.6%（25 / 260 名）及び UPA 30 mg 群 10.8%（28 / 260 名）であり，PBO 群（4.2%，11 / 260 名）と比較して高かった。全体集団と同様に青少年被験者集団でも体重増加が認められたが，成長によるものと考えられた。UPA 投与群で青少年の身長への悪影響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）

収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，呼吸数及び体温のベースラインから投与 52 週時データカットオフまでの平均変化量に臨床的に重要な変動は認められなかった。臨床的に重要な異常が認められた被験者の割合は低く，いずれの投与群でも同程度であった。体重増加が認められた成人被験者の割合は，UPA 15 mg 群 28.5%（109 / 383 名）及び UPA 30 mg 群 31.4%（120 / 382 名）であった。全体集団と同様に青少年被験者集団でも体重増加が認められたが，成長によるものと考えられた。UPA 投与群で青少年の身長への悪影響は認められなかった。

2.7.4.4.1.4 M17-377 試験

投与 16 週時までのバイタルサインのベースラインからの平均変化量は，M17-377 試験総括報告書（24 週時）Table 14.3 5.1.1 に示した。投与 16 週時までのバイタルサインの臨床的に重要な異常の集計表は，M17-377 試験総括報告書（24 週時）Table 14.3 5.2.1.1（全体集団），Table

516

14.3 5.2.1.2（青少年被験者集団）及び Table 14.3 5.2.1.3（成人被験者集団）に示した。投与 16 週時までの体重のベースラインからの平均変化量は，M17-377 試験総括報告書（24 週時）Table 14.3 6.2.1.1（全体集団），Table 14.3 6.2.1.2（青少年被験者集団）及び Table 14.3 6.2.1.3（成人被験者集団）に示した。

投与 24 週時データカットオフまでのバイタルサインのベースラインからの平均変化量は，M17-377 試験総括報告書（24 週時）Table 14.3 5.1.3 に示した。投与 24 週時データカットオフまでのバイタルサインの臨床的に重要な異常の集計表は，M17-377 試験総括報告書（24 週時）Table 14.3 5.2.2.1（全体集団），Table 14.3 5.2.2.2（青少年被験者集団）及び Table 14.3 5.2.2.3（成人被験者集団）に示した。投与 24 週時データカットオフまでの体重のベースラインからの平均変化量は，M17-377 試験総括報告書（24 週時）Table 14.3 6.2.3.1（全体集団），Table 14.3 6.2.3.2（青少年被験者集団）及び Table 14.3 6.2.3.3（成人被験者集団）に示した。

投与 52 週時データカットオフまでのバイタルサインのベースラインからの平均変化量は，M17-377 試験総括報告書（52 週時）Table 14.3 5.1.3 に示した。投与 52 週時データカットオフまでのバイタルサインの臨床的に重要な異常の集計表は，M17-377 試験総括報告書（52 週時）Table 14.3 5.2.2.1（全体集団），Table 14.3 5.2.2.2（青少年被験者集団）及び Table 14.3 5.2.2.3（成人被験者集団）に示した。投与 52 週時データカットオフまでの体重のベースラインからの平均変化量は，M17-377 試験総括報告書（52 週時）Table 14.3 6.2.3.1（全体集団），Table 14.3 6.2.3.2（青少年被験者集団）及び Table 14.3 6.2.3.3（成人被験者集団）に示した。

投与 16 週時

収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，呼吸数及び体温では，いずれの UPA 投与群でもバイタルサインのベースラインから投与 16 週時までの平均変化量に PBO 群と比較して臨床的に重要な変動は認められなかった。体重増加が認められた成人被験者の割合は，UPA 15 mg 群 7.5%（6 / 80 名）及び UPA 30 mg 群 16.0%（13 / 81 名）であり，PBO 群（2.5%，2 / 80 名）と比較して高かった。

投与 24 週時データカットオフ

収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，呼吸数及び体温のベースラインから投与 24 週時データカットオフまでの平均変化量に臨床的に重要な変動は認められなかった。臨床的に重要な異常値が認められた被験者は少なく，いずれの投与群でも同程度であった。体重増加が認められた成人被験者の割合は，UPA 15 mg 群 9.8%（8 / 82 名）及び UPA 30 mg 群 15.9%（13 / 82 名）であった。

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，呼吸数及び体温のベースラインから投与 52 週時データカットオフまでの平均変化量に臨床的に重要な変動は認められなかった。臨床的に重要な異常値が認められた被験者は少なく，いずれの投与群でも同程度であった。体重増加が認められた成人被験者の割合は，UPA 15 mg 群 29.1%（34 / 117 名）及び UPA 30 mg 群 28.1%（34 / 121 名）であった。

2.7.4.4.1.5 M16-048 試験

第 1 ピリオド（投与 16 週時まで）のバイタルサインのベースラインからの平均変化量は，M16-048 試験総括報告書 Table 14.3 5.1.1 に示した。第 1 ピリオド（投与 16 週時まで）のバイタルサインの臨床的に重要な異常の集計表は，M16-048 試験総括報告書 Table 14.3 5.2.1.1 に示した。

第 2 ピリオド（ウパダシチニブ 30 mg 投与によるレスキュー治療切替え前まで）のバイタルサインのベースラインからの平均変化量は，M16-048 試験総括報告書 Table 14.3 5.1.2 に示した。第 2 ピリオド（ウパダシチニブ 30 mg 投与によるレスキュー治療切替え前まで）のバイタルサインの臨床的に重要な異常の集計表は，M16-048 試験総括報告書 Table 14.3 5.2.1.2 に示した。

第 2 ピリオド（ウパダシチニブ 30 mg 投与によるレスキュー治療切替え後）のバイタルサインの臨床的に重要な異常の集計表は，M16-048 試験総括報告書 Table 14.3 5.2.1.3 に示した。

バイタルサインのベースラインからの平均変化量の要約を Table 14.3 5.1.3 に示した。

第 1 ピリオド（投与 16 週時まで）

いずれの UPA 投与群でもバイタルサインのベースラインから投与 16 週時までの平均変化量に PBO 群と比較して臨床的に重要な変動は認められなかった。

第 2 ピリオド

バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，呼吸数，体温及び体重）のベースラインから試験終了時（投与 88 週時）までの平均変化量に臨床的に重要な変動は認められなかった。

2.7.4.4.2 成長曲線（身長）

M17-377 試験の投与 16 週時までの青少年被験者集団の身長のベースラインからの変化を表 2.7.4-187 に，投与 24 週時データカットオフまでの青少年被験者集団の身長のベースラインからの変化を表 2.7.4-188 及び図 2.7.4-1 に示す。

ウパダシチニブの投与が成長に悪影響を与えたと思われる症例は認められなかった。

表 2.7.4-187. 投与 16 週時までの青少年被験者集団の身長のベースラインからの変化（Safety_DB 集団）：M17-377 試験

Variable (unit) Time Point Treatment	Nx	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group ---- Change from Baseline --- LS Mean	[95% CI]	SE	Between Groups Difference ------ Compared to Placebo ------ LS Mean	[95% CI]	SE
HEIGHT (CM)									
Baseline									
Placebo	9		160.8						
UPA 15 mg QD	10		158.8				-2.0	[-11.24, 7.21]	4.49
UPA 30 mg QD	10		160.5				-0.3	[-9.50, 8.95]	4.49
Week 8									
Placebo	9	160.8	161.1	0.4	[-0.20, 0.93]	0.28			
UPA 15 mg QD	10	158.8	159.2	0.5	[-0.09, 0.99]	0.26	0.1	[-0.70, 0.86]	0.38
UPA 30 mg QD	10	160.5	160.7	0.2	[-0.34, 0.74]	0.26	-0.2	[-0.95, 0.61]	0.38
Week 16									
Placebo	9	160.8	161.4	0.6	[0.09, 1.15]	0.26			
UPA 15 mg QD	10	158.8	159.2	0.5	[-0.04, 0.96]	0.24	-0.2	[-0.89, 0.57]	0.35
UPA 30 mg QD	10	160.5	160.9	0.4	[-0.09, 0.91]	0.24	-0.2	[-0.94, 0.52]	0.35
FINAL VISIT DB									
Placebo	9	160.8	161.4	0.6	[0.09, 1.15]	0.26			
UPA 15 mg QD	10	158.8	159.2	0.5	[-0.04, 0.96]	0.24	-0.2	[-0.89, 0.57]	0.35
UPA 30 mg QD	10	160.5	160.9	0.4	[-0.09, 0.91]	0.24	-0.2	[-0.94, 0.52]	0.35

CI = confidential interval, DB = double-blind, LS = least square, QD = once daily, SE = standard error, UPA = upadacitinib.

Note: Baseline means include subjects with non-missing baseline and at least one post-baseline value.

Nx = number of patients within each treatment subgroup and have at least one value.

相互参照：M17-377 CSR W24 Table 14.3　6.1.1

表 2.7.4-188. 投与 24 週時データカットオフまでの青少年被験者集団の身長のベースラインからの変化（ALL UPA 集団）：M17-377 試験

Variable (unit) Time Point Treatment	Nx	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group ---------- Change from Baseline ---------- LS Mean	[95% CI]	SE
HEIGHT (CM)						
Baseline						
UPA 15 mg QD	14		159.8			
UPA 30 mg QD	14		161.5			
Week 8						
UPA 15 mg QD	14	159.8	160.1	0.3	[-0.10, 0.61]	0.17

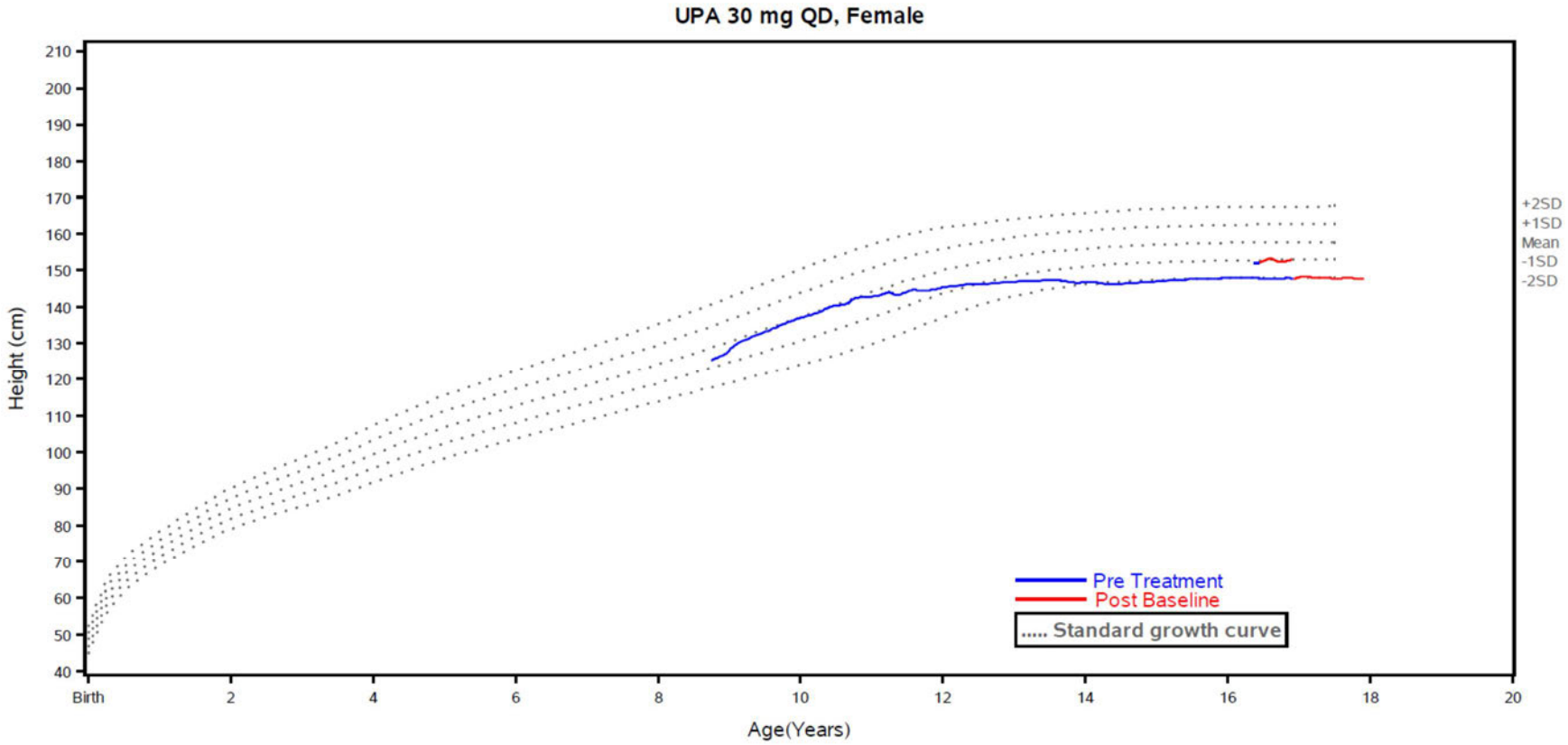
Variable (unit) Time Point Treatment	Nx	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group Change from Baseline LS Mean	[95% CI]	SE
UPA 30 mg QD	14	161.5	161.6	0.1	[-0.25, 0.46]	0.17
Week 16						
UPA 15 mg QD	14	159.8	160.2	0.4	[-0.03, 0.77]	0.19
UPA 30 mg QD	12	160.8	161.4	0.6	[0.15, 1.00]	0.21
Week 20						
UPA 15 mg QD	13	159.0	159.6	0.7	[0.15, 1.17]	0.25
UPA 30 mg QD	12	160.8	161.2	0.4	[-0.11, 0.95]	0.26
Week 32						
UPA 15 mg QD	11	159.7	160.6	0.9	[0.04, 1.74]	0.40
UPA 30 mg QD	7	162.2	162.4	0.2	[-0.91, 1.22]	0.50
Week 44						
UPA 15 mg QD	4	164.6	166.4	1.9	[-0.16, 3.86]	0.78
UPA 30 mg QD	3	156.5	156.7	0.2	[-2.12, 2.52]	0.90
Week 56						
UPA 15 mg QD	3	162.0	164.6	2.5	[-4.29, 9.36]	1.59
UPA 30 mg QD	1	147.6	147.6	0.0	[-11.82, 11.82]	2.75
FINAL VISIT						
UPA 15 mg QD	14	159.8	160.7	0.9	[0.17, 1.57]	0.34
UPA 30 mg QD	14	161.5	161.8	0.3	[-0.36, 1.04]	0.34

CI = confidential interval, LS = least square, QD = once daily, SE = standard error, UPA = upadacitinib.

Note: Baseline means include subjects with non-missing baseline and at least one post-baseline value.
Nx = number of patients within each treatment subgroup and have at least one value.

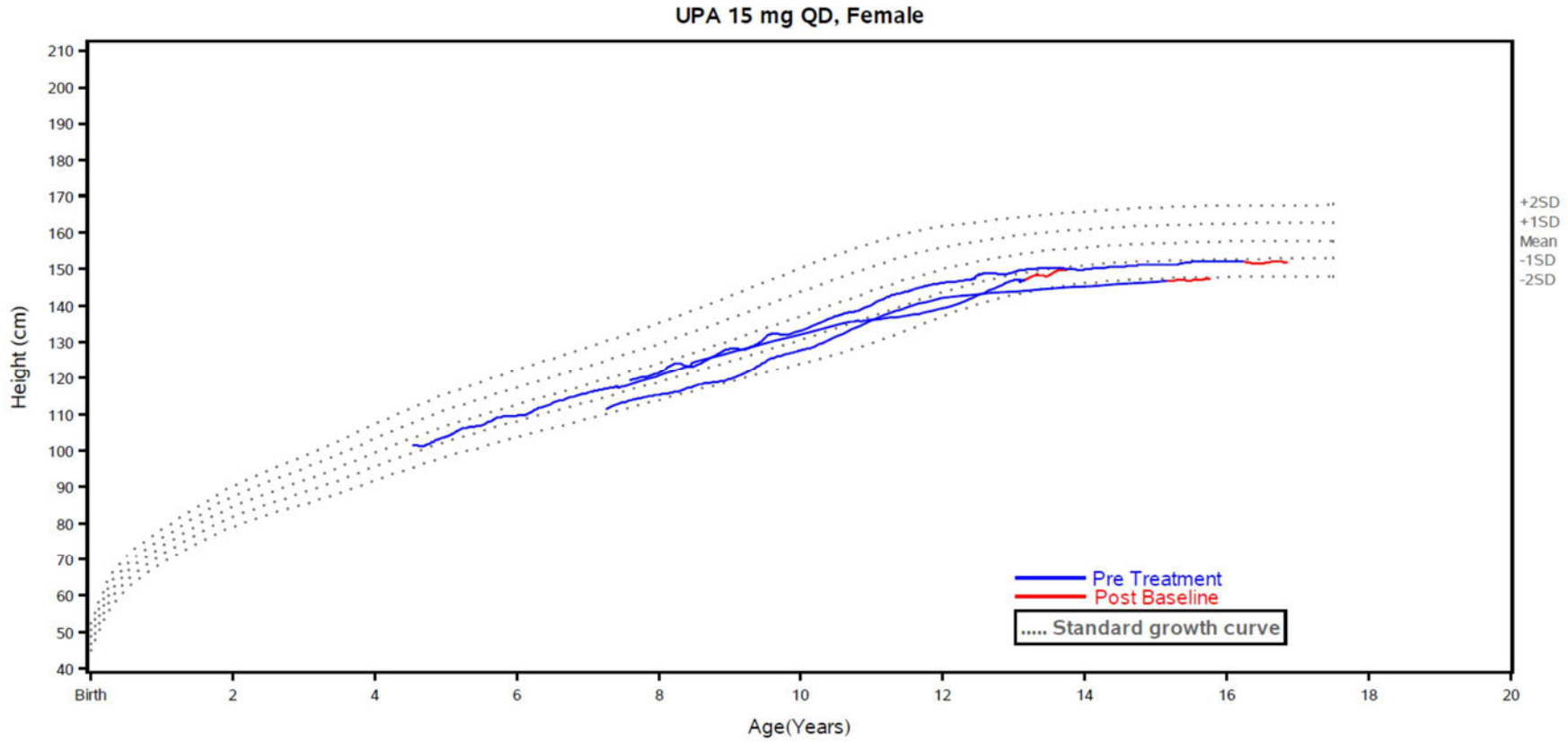
相互参照：M17-377 CSR W24 Table 14.3　6.1.3

図 2.7.4-1. 投与 24 週時データカットオフまでの青少年被験者集団の成長（身長）（Safety_A 集団）：M17-377 試験

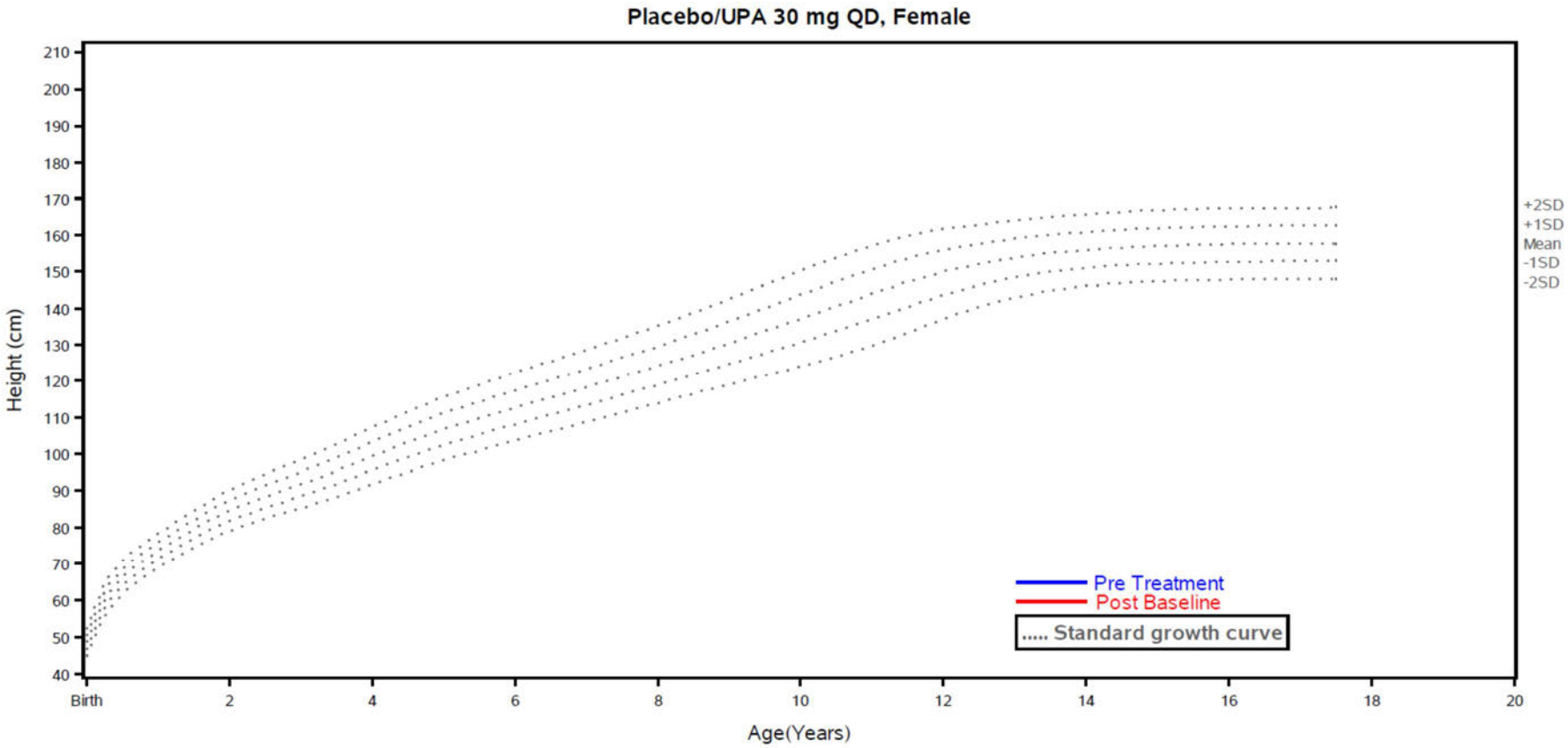


UPA 30 mg: Subjects who received Upadacitinib 30 mg in DB period.

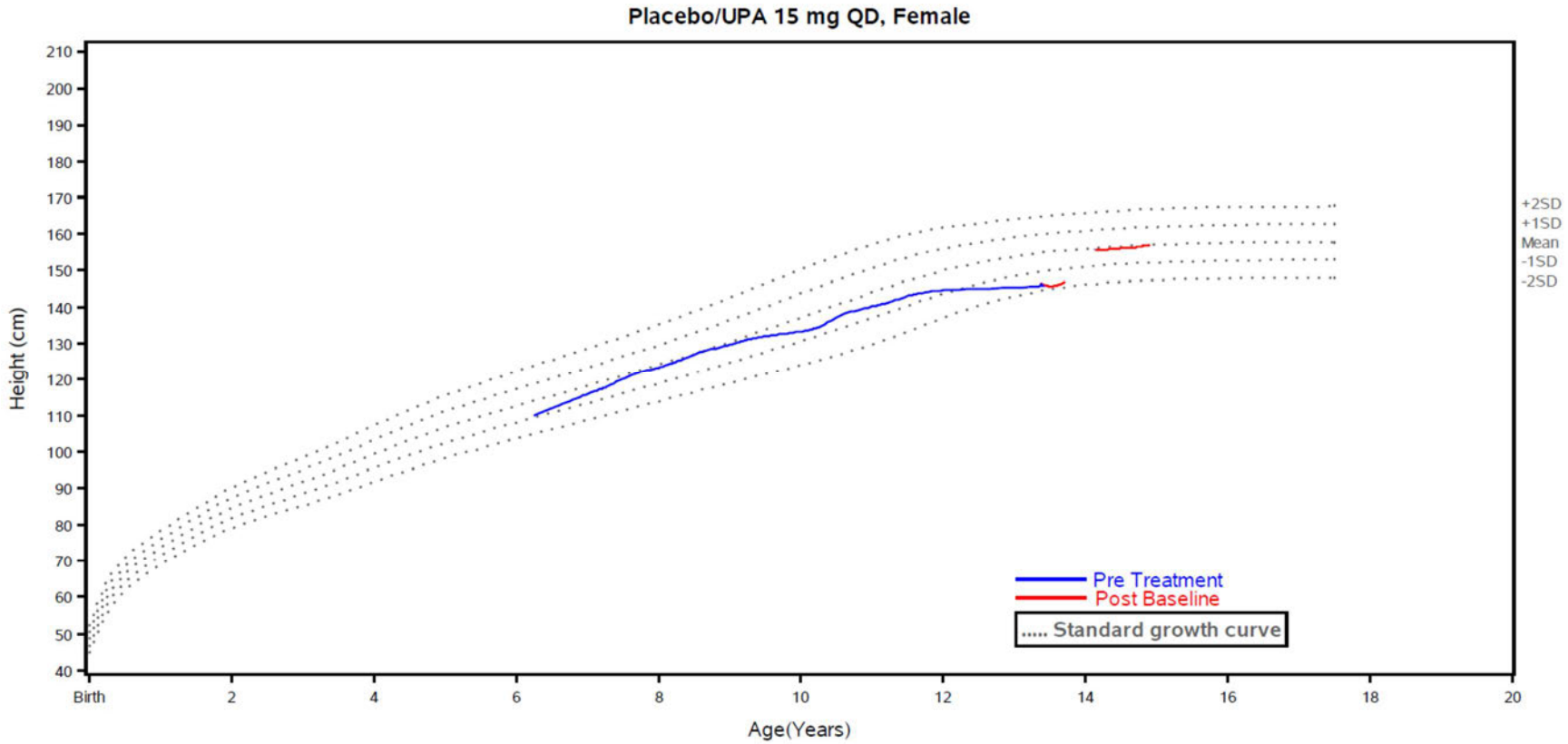
521



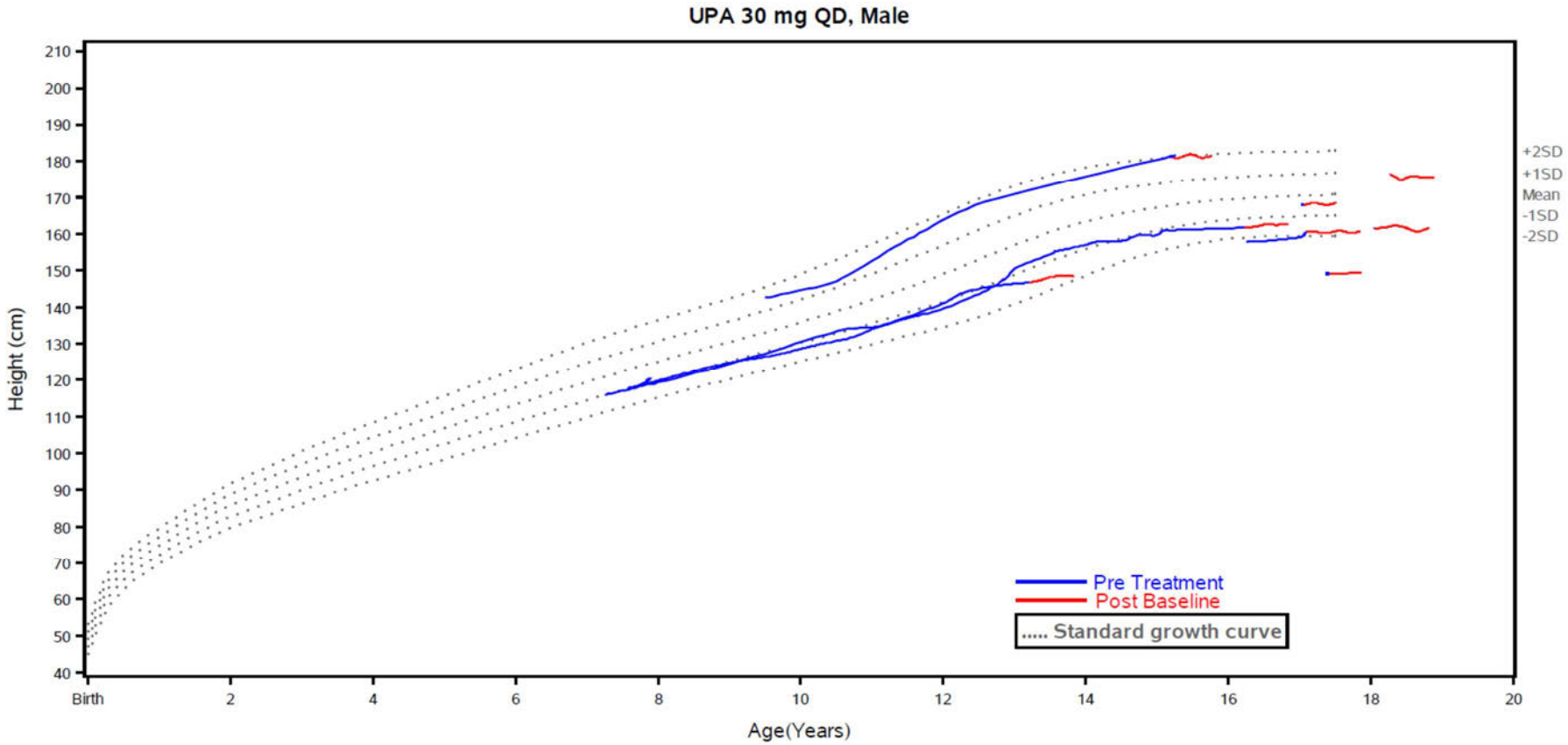
UPA 15 mg: Subjects who received Upadacitinib 15 mg in DB period.



PBO / UPA 30 mg: Subjects who received placebo in DB period and receive Upadacitinib 30 mg in BE and/or OL period.

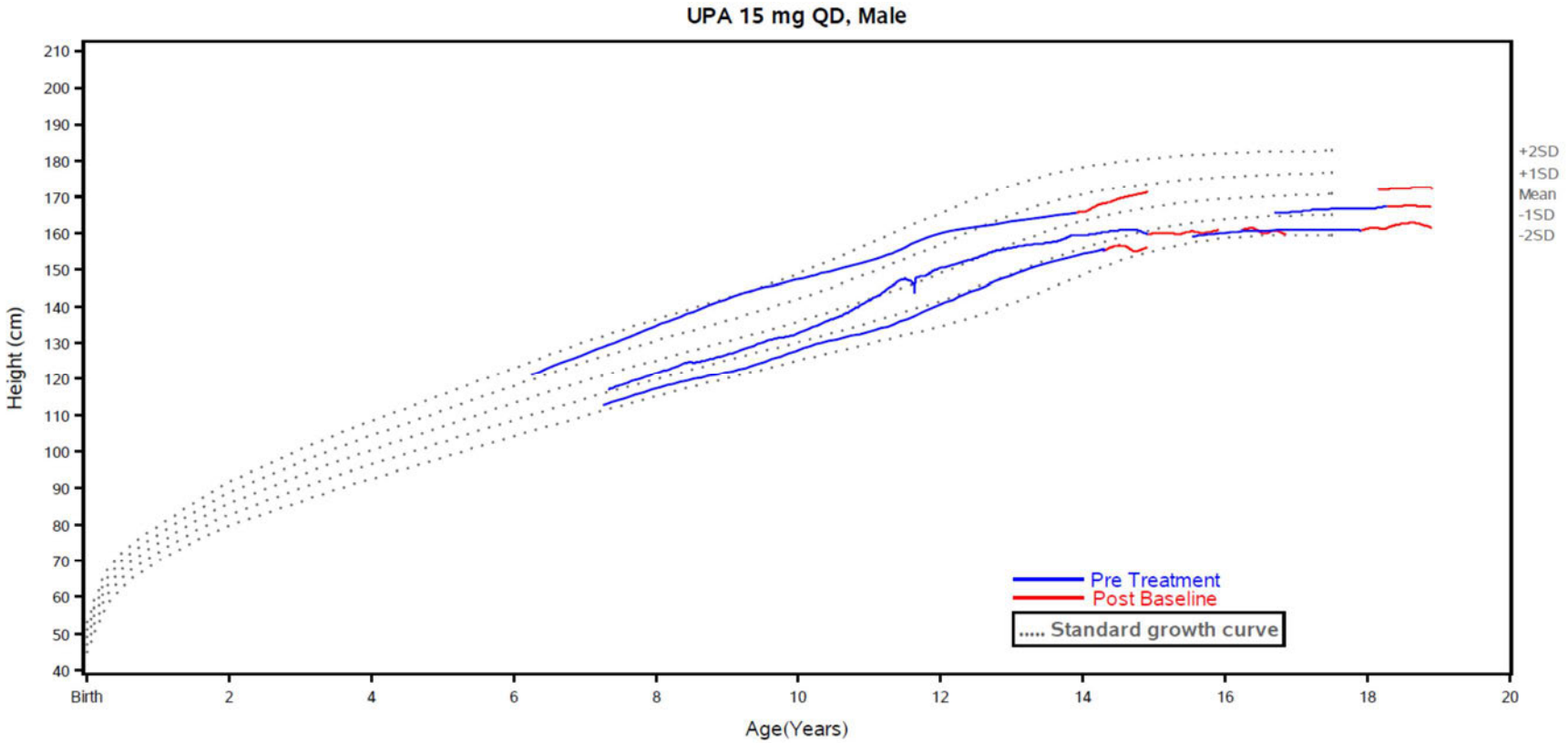


PBO / UPA 15 mg: Subjects who received placebo in DB period and receive Upadacitinib 15 mg in BE and/or OL period. Or subjects who received placebo in DB period and discontinued the study in DB period

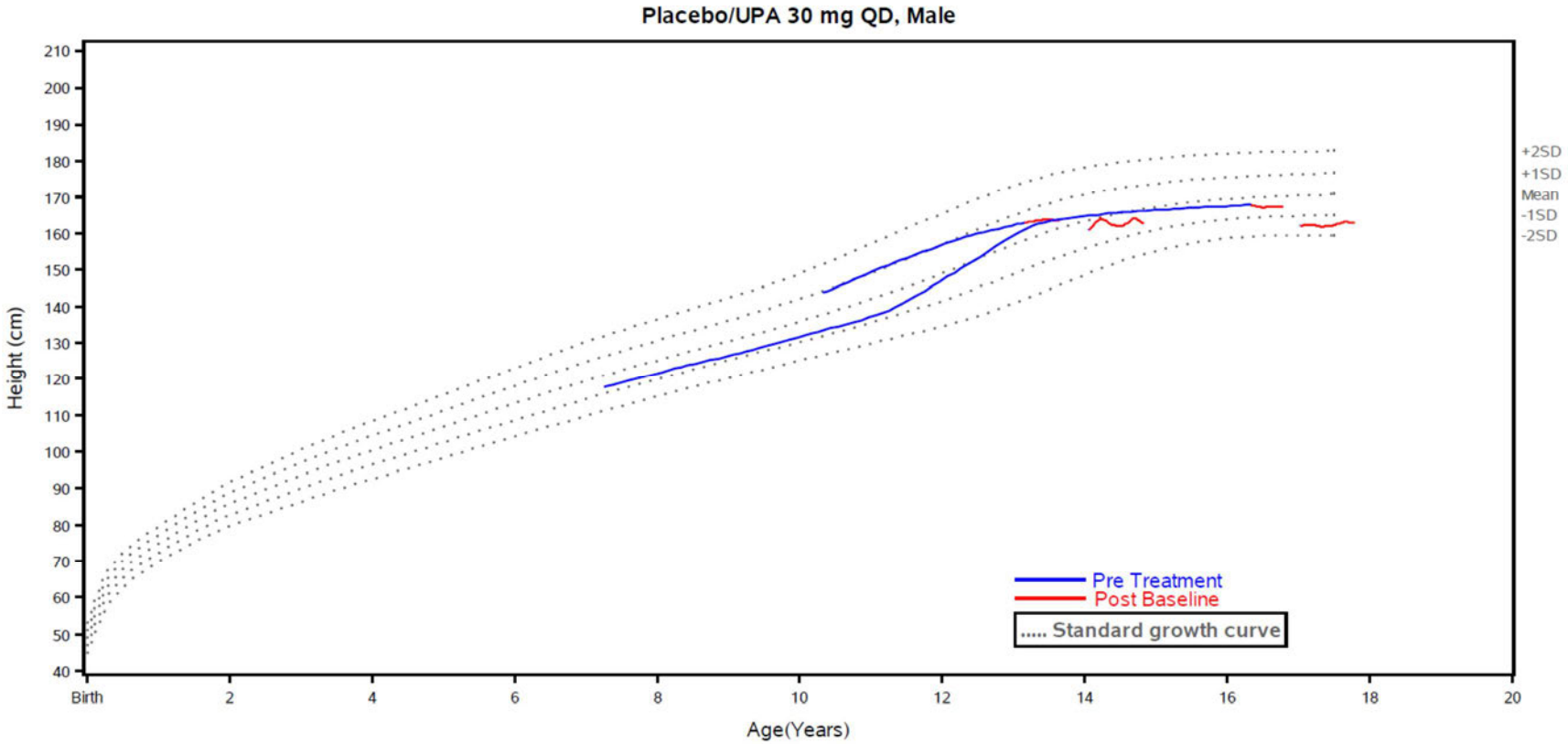


UPA 30 mg: Subjects who received Upadacitinib 30 mg in DB period.

525

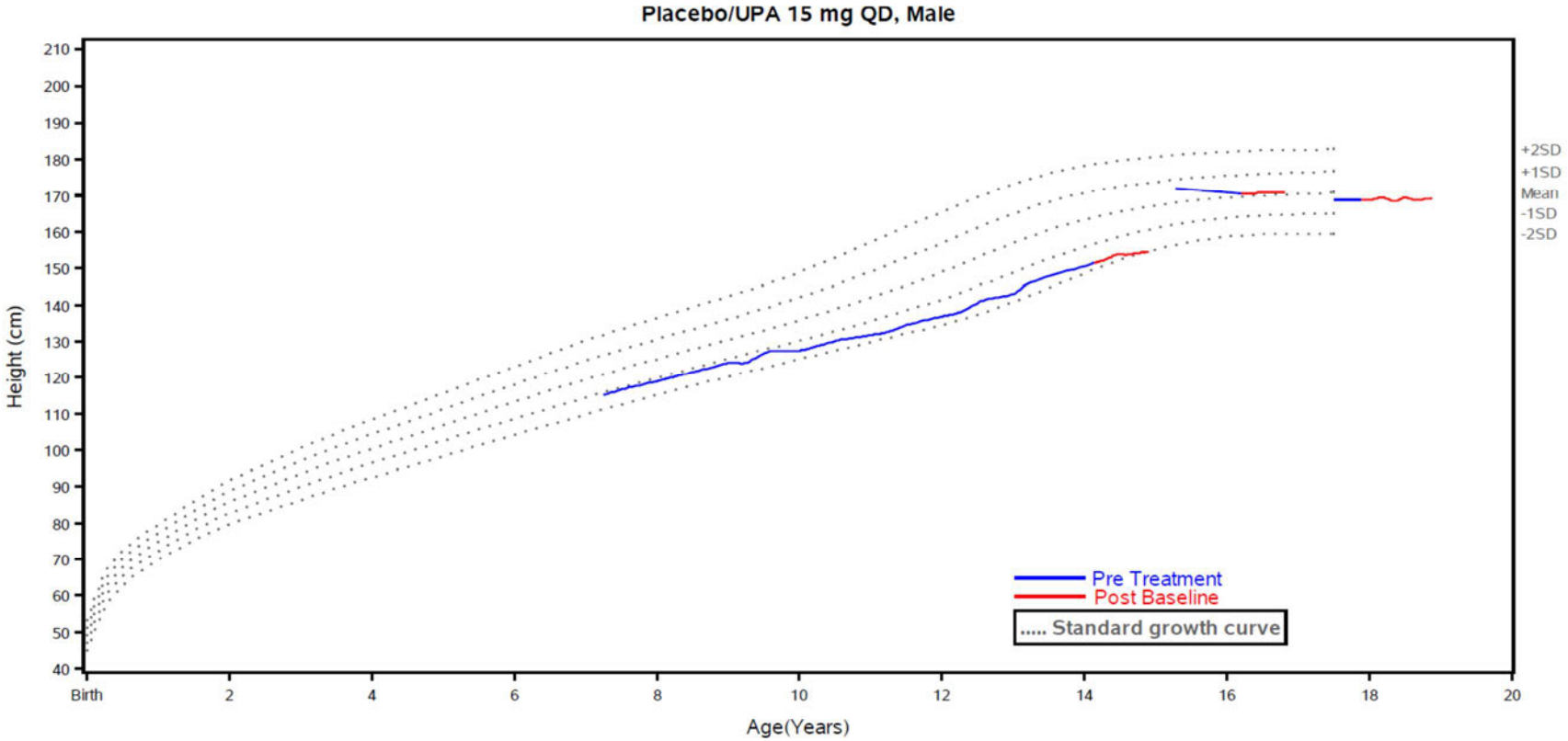


UPA 15 mg: Subjects who received Upadacitinib 15 mg in DB period.



PBO / UPA 30 mg: Subjects who received placebo in DB period and receive Upadacitinib 30 mg in BE and/or OL period.

527



PBO / UPA 15 mg: Subjects who received placebo in DB period and receive Upadacitinib 15 mg in BE and/or OL period. Or subjects who received placebo in DB period and discontinued the study in DB period

BE = blind extention, CI = confidential interval, DB = double-blind, QD = once daily, OL = open-label, PBO = placebo, SD = standard deviation, UPA = upadacitinib.

相互参照：M17-377 CSR W24 Figure 14.3　6

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

M17-377 試験の投与 52 週時データカットオフまでの青少年被験者集団の身長のベースラインからの変化を表 2.7.4-189 及び図 2.7.4-2 に示す。

ウパダシチニブの投与が成長に悪影響を与えたと思われる症例は認められず，投与 24 週時カットオフデータと同様に，成長に対する影響は認められなかった。

表 2.7.4-189. 投与 52 週時データカットオフまでの青少年被験者集団の身長のベースラインからの変化（ALL UPA 集団）：M17-377 試験

Variable (unit) Time Point Treatment	Nx	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group Change from Baseline LS Mean	[95% CI]	SE
HEIGHT (CM)						
Baseline						
UPA 15 mg QD	14		159.8			
UPA 30 mg QD	14		161.5			
Week 8						
UPA 15 mg QD	14	159.8	160.1	0.3	[-0.10, 0.61]	0.17
UPA 30 mg QD	14	161.5	161.6	0.1	[-0.25, 0.46]	0.17
Week 16						
UPA 15 mg QD	14	159.8	160.2	0.4	[-0.04, 0.78]	0.20
UPA 30 mg QD	13	161.3	161.8	0.5	[0.06, 0.91]	0.21
Week 20						
UPA 15 mg QD	14	159.8	160.5	0.6	[0.17, 1.12]	0.23
UPA 30 mg QD	13	161.3	161.6	0.4	[-0.14, 0.85]	0.24
Week 32						
UPA 15 mg QD	14	159.8	160.7	0.9	[0.19, 1.53]	0.32
UPA 30 mg QD	12	160.7	161.1	0.4	[-0.32, 1.12]	0.35
Week 44						
UPA 15 mg QD	13	160.8	162.1	1.3	[0.57, 2.03]	0.35
UPA 30 mg QD	11	160.1	160.6	0.5	[-0.26, 1.32]	0.38
Week 56						
UPA 15 mg QD	10	161.0	162.3	1.3	[0.06, 2.48]	0.57
UPA 30 mg QD	8	157.0	157.5	0.6	[-0.81, 1.91]	0.64
Week 68						
UPA 15 mg QD	7	159.8	161.8	2.0	[0.16, 3.86]	0.83
UPA 30 mg QD	5	155.6	156.8	1.1	[-1.05, 3.33]	0.98
Week 80						
UPA 15 mg QD	3	162.0	165.2	3.2	[-6.30, 12.70]	2.21

529

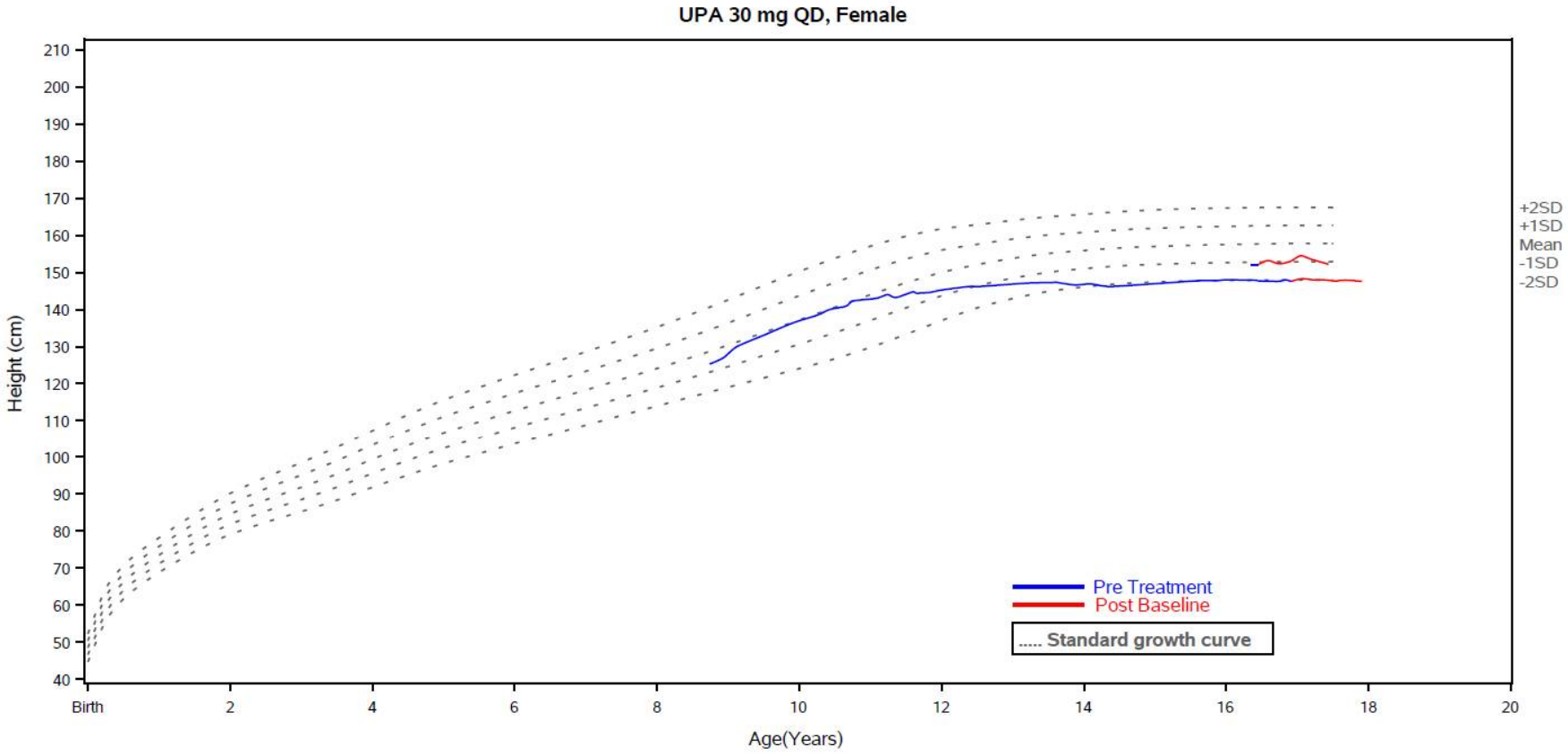
Variable (unit) Time Point Treatment	Nx	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group ---------- Change from Baseline ---------- LS Mean	[95% CI]	SE
UPA 30 mg QD	1	147.6	147.7	0.1	[-16.35, 16.55]	3.82
FINAL VISIT						
UPA 15 mg QD	14	159.8	161.4	1.5	[0.58, 2.47]	0.46
UPA 30 mg QD	14	161.5	161.9	0.5	[-0.47, 1.42]	0.46

CI = confidential interval, LS = least square, QD = once daily, SE = standard error, UPA = upadacitinib.

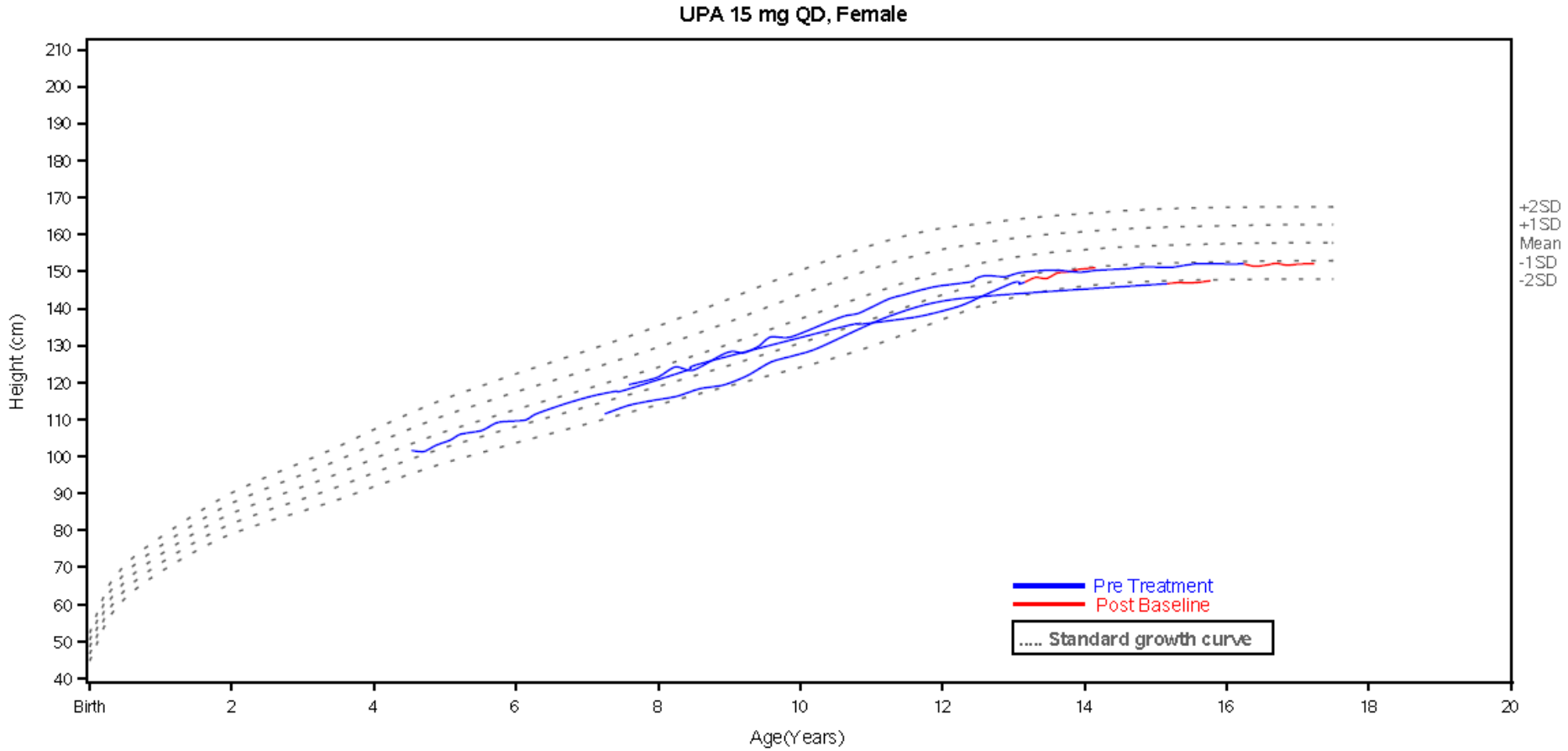
Note: Baseline means include subjects with non-missing baseline and at least one post-baseline value.
Nx = number of patients within each treatment subgroup and have at least one value.

相互参照：M17-377 CSR W52 Table 14.3　6.1.3

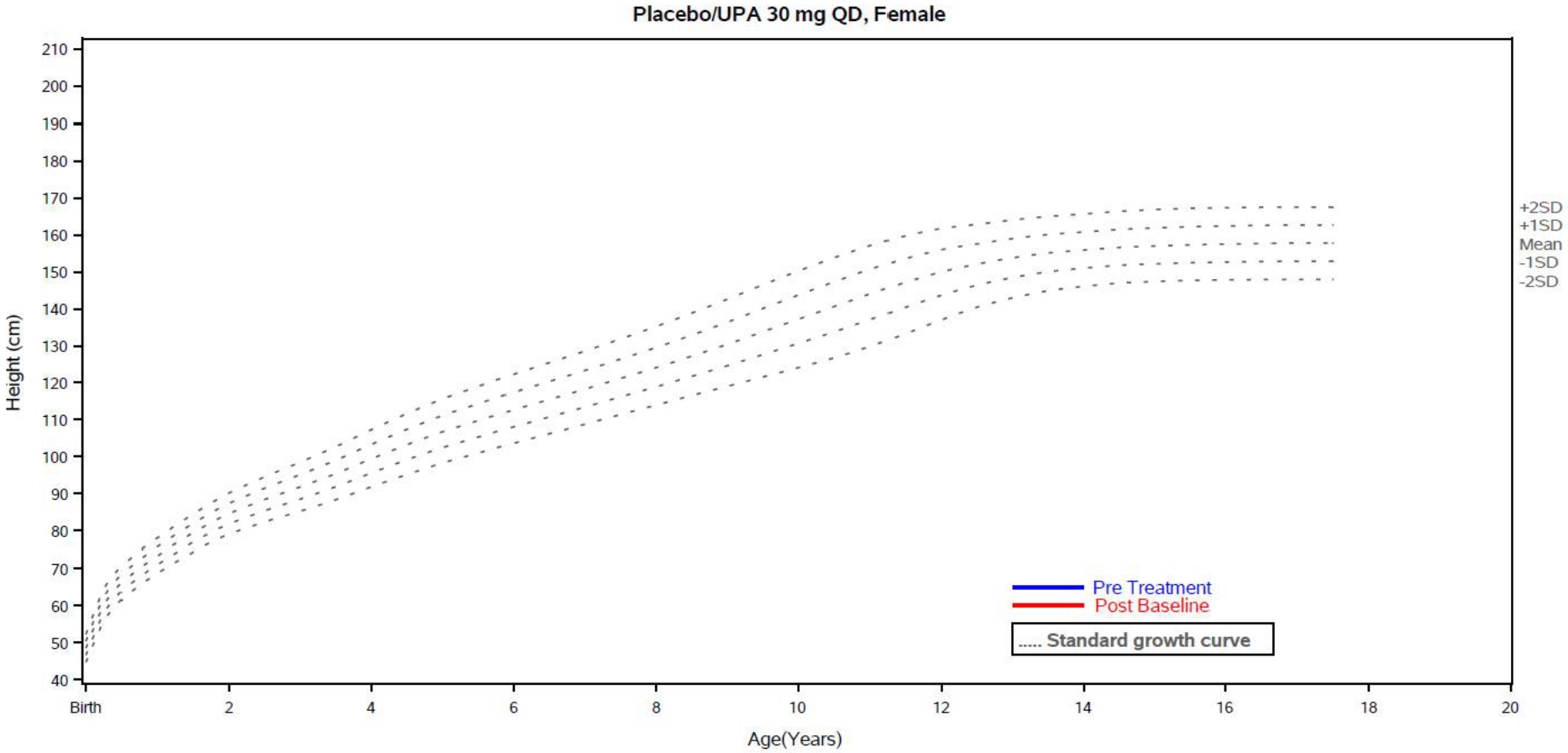
図 2.7.4-2. 投与 52 週時データカットオフまでの青少年被験者集団の成長（身長）（Safety_A 集団）：M17-377 試験



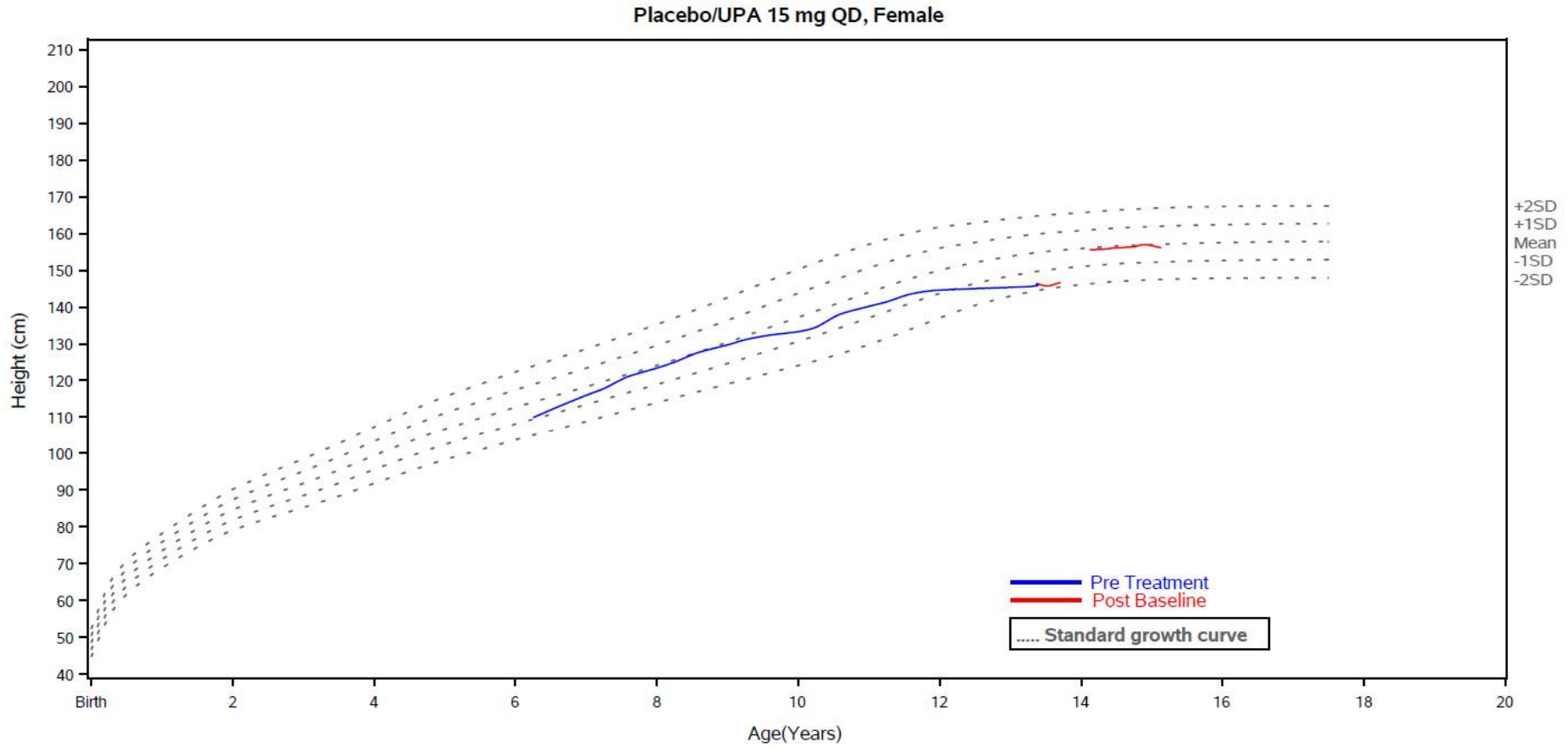
UPA 30 mg: Subjects who receive Upadacitinib 30 mg in DB period.
UPA 15 mg: Subjects who receive Upadacitinib 15 mg in DB period.
PBO/UPA 30 mg: Subjects who receive placebo in DB period and receive Upadacitinib 30 mg in BE and/or OL period.
PBO/UPA 15 mg: Subjects who receive placebo in DB period and receive Upadacitinib 15 mg in BE and/or OL period. Or subjects who receive placebo in DB period and discontinued the study in DB period



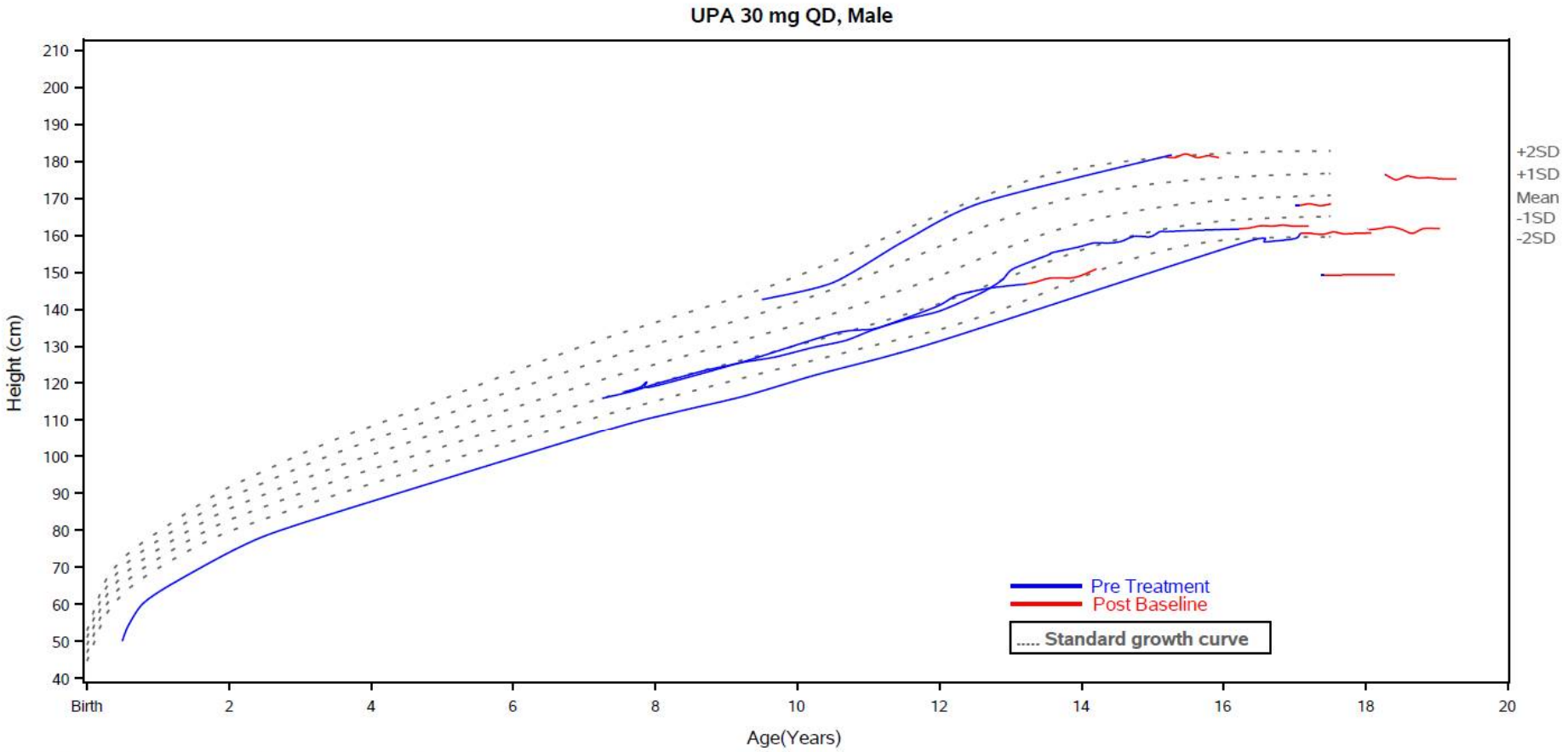
UPA 30 mg: Subjects who receive Upadacitinib 30 mg in DB period.
UPA 15 mg: Subjects who receive Upadacitinib 15 mg in DB period.
PBO/UPA 30 mg: Subjects who receive placebo in DB period and receive Upadacitinib 30 mg in BE and/or OL period.
PBO/UPA 15 mg: Subjects who receive placebo in DB period and receive Upadacitinib 15 mg in BE and/or OL period. Or subjects who receive placebo in DB period and discontinued the study in DB period



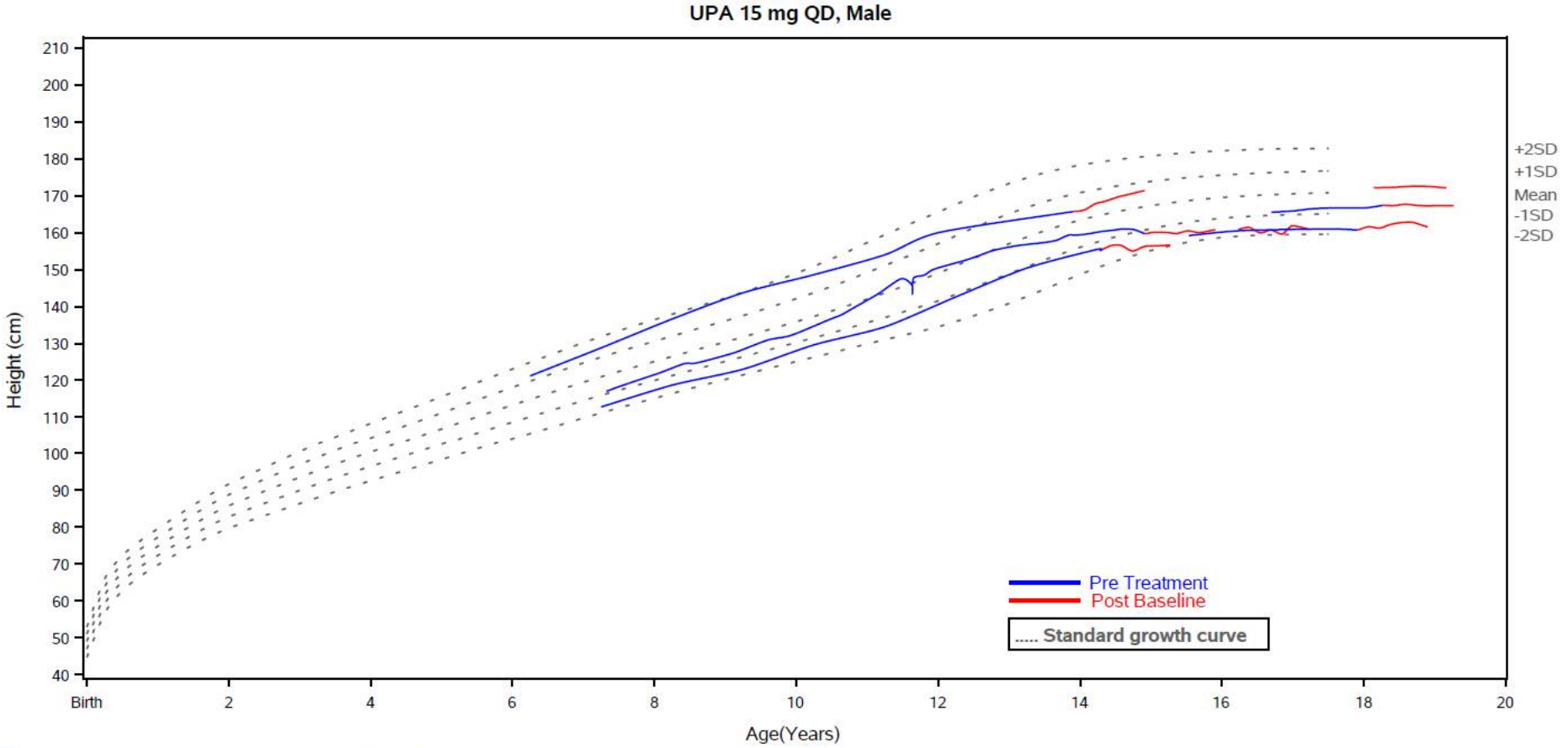
UPA 30 mg: Subjects who receive Upadacitinib 30 mg in DB period.
UPA 15 mg: Subjects who receive Upadacitinib 15 mg in DB period.
PBO/UPA 30 mg: Subjects who receive placebo in DB period and receive Upadacitinib 30 mg in BE and/or OL period.
PBO/UPA 15 mg: Subjects who receive placebo in DB period and receive Upadacitinib 15 mg in BE and/or OL period. Or subjects who receive placebo in DB period and discontinued the study in DB period



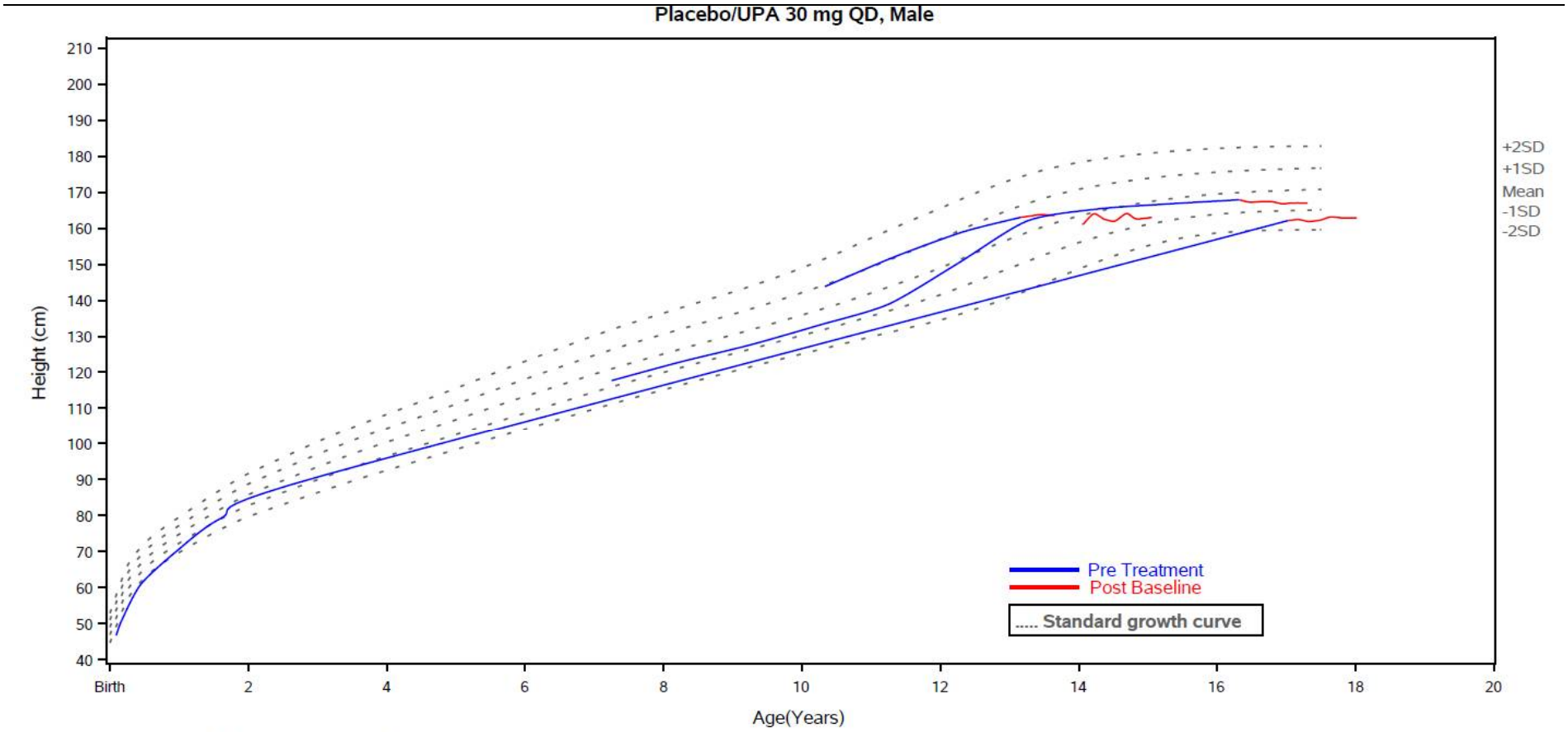
UPA 30 mg: Subjects who receive Upadacitinib 30 mg in DB period.
UPA 15 mg: Subjects who receive Upadacitinib 15 mg in DB period.
PBO/UPA 30 mg: Subjects who receive placebo in DB period and receive Upadacitinib 30 mg in BE and/or OL period.
PBO/UPA 15 mg: Subjects who receive placebo in DB period and receive Upadacitinib 15 mg in BE and/or OL period. Or subjects who receive placebo in DB period and discontinued the study in DB period



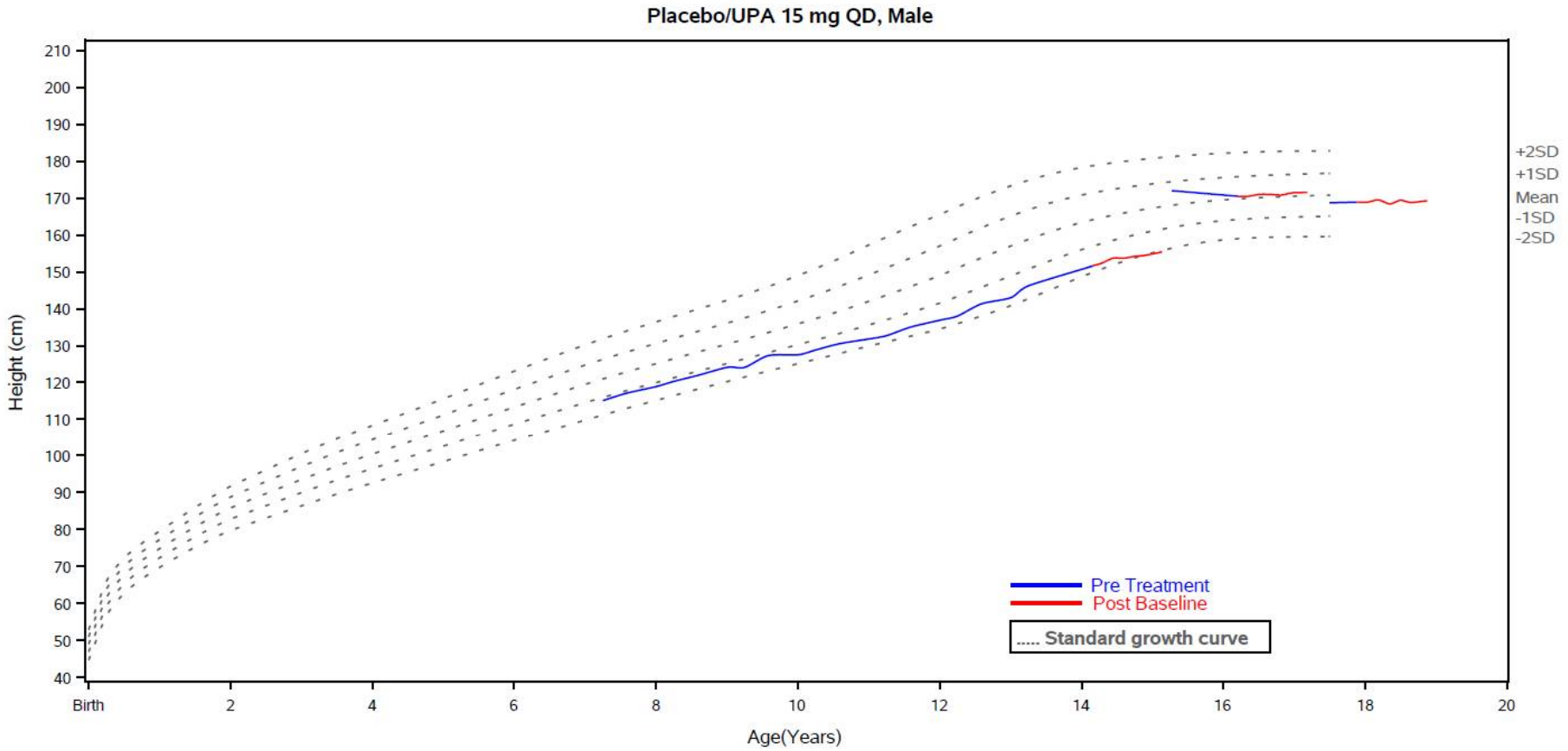
UPA 30 mg: Subjects who receive Upadacitinib 30 mg in DB period.
UPA 15 mg: Subjects who receive Upadacitinib 15 mg in DB period.
PBO/UPA 30 mg: Subjects who receive placebo in DB period and receive Upadacitinib 30 mg in BE and/or OL period.
PBO/UPA 15 mg: Subjects who receive placebo in DB period and receive Upadacitinib 15 mg in BE and/or OL period. Or subjects who receive placebo in DB period and discontinued the study in DB period



UPA 30 mg: Subjects who receive Upadacitinib 30 mg in DB period.
UPA 15 mg: Subjects who receive Upadacitinib 15 mg in DB period.
PBO/UPA 30 mg: Subjects who receive placebo in DB period and receive Upadacitinib 30 mg in BE and/or OL period.
PBO/UPA 15 mg: Subjects who receive placebo in DB period and receive Upadacitinib 15 mg in BE and/or OL period. Or subjects who receive placebo in DB period and discontinued the study in DB period



UPA 30 mg: Subjects who receive Upadacitinib 30 mg in DB period.
UPA 15 mg: Subjects who receive Upadacitinib 15 mg in DB period.
PBO/UPA 30 mg: Subjects who receive placebo in DB period and receive Upadacitinib 30 mg in BE and/or OL period.
PBO/UPA 15 mg: Subjects who receive placebo in DB period and receive Upadacitinib 15 mg in BE and/or OL period. Or subjects who receive placebo in DB period and discontinued the study in DB period



UPA 30 mg: Subjects who receive Upadacitinib 30 mg in DB period.
UPA 15 mg: Subjects who receive Upadacitinib 15 mg in DB period.
PBO/UPA 30 mg: Subjects who receive placebo in DB period and receive Upadacitinib 30 mg in BE and/or OL period.
PBO/UPA 15 mg: Subjects who receive placebo in DB period and receive Upadacitinib 15 mg in BE and/or OL period. Or subjects who receive placebo in DB period and discontinued the study in DB period

相互参照：M17-377 CSR W52 Figure 14.3　6

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 日本人患者の結果

本項では，日本人を含む国際共同試験である M16-045 試験及び M16-047 試験について，日本人集団解析結果を示す。

2.7.4.5.1.1 M16-045 試験

人口統計学的及びその他の基準値の特性と被験者内訳は 2.7.3.3.3.1.1.1 項に示した。

2.7.4.5.1.1.1 全般的な曝露状況

投与 16 週時までの日本人集団の曝露状況を付録 表 2.7.4.7-113 に，投与 52 週時データカットオフまでの日本人集団の曝露状況を M16-045 試験の日本人集団解析結果（52 週時）付録 表 2.7.4.7-114 に示した。

投与 16 週時までの全体集団の曝露状況を表 2.7.4-31 に，投与 52 週時データカットオフまでの全体集団の曝露状況を表 2.7.4-34 に示した。

投与 16 週時

日本人集団では，投与 16 週時までの曝露期間の平均値は，UPA 15 mg 群 112.1 日，UPA 30 mg 群 102.6 日及び PBO 群 73.6 日であった。

日本人集団では，PBO 群の曝露期間の平均値が全体集団と比較してやや短かったものの，UPA 投与群では全体集団と同様であった。

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

日本人集団では，投与 52 週時データカットオフまでの曝露期間の平均値は，UPA 15 mg 群 584.9 日及び UPA 30 mg 群 596.2 日であった。

2.7.4.5.1.1.2 有害事象

2.7.4.5.1.1.2.1 有害事象の概要及び比較的よく見られる有害事象

投与 16 週時までの有害事象の概要の全体集団及び日本人集団の比較を表 2.7.4-190 に，投与 52 週時データカットオフまでの有害事象の概要の全体集団及び日本人集団の比較及び 100 人年あたりの有害事象の概要の全体集団及び日本人集団の比較を表 2.7.4-191 及び表 2.7.4-192 に示す。

日本人集団については，投与 16 週時までの全有害事象の発現割合を付録 表 2.7.4.7-115，治験薬と関連ありの有害事象の発現割合を付録 表 2.7.4.7-116，重症度別の有害事象の発現割合を付

539

録 表 2.7.4.7-117 に示し，投与 52 週時データカットオフまでの全有害事象の発現割合及び 100 人年あたりの全有害事象の発現率を M16-045 試験の日本人集団解析結果（52 週時）付録 表 2.7.4.7-118 及び付録 表 2.7.4.7-119，治験薬と関連ありの有害事象の発現割合及び 100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率を M16-045 試験の日本人集団解析結果（52 週時）付録 表 2.7.4.7-120 及び付録 表 2.7.4.7-121，重症度別の有害事象の発現割合及び 100 人年あたりの重症度別の有害事象の発現率を M16-045 試験の日本人集団解析結果（52 週時）付録 表 2.7.4.7-122 及び付録 表 2.7.4.7-123 に示した。ざ瘡の発現状況の詳細は M16-045 試験の日本人集団解析結果（52 週時）Table 14.3　2.21.1.1 J 及び Table 14.3　2.21.2.1 J に示した。

なお，全体集団については，投与 16 週時までの発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）の基本語別の発現割合を表 2.7.4-97，治験薬と関連ありの有害事象の発現割合を 2.7.6 項，重症度別の有害事象の発現割合を付録 表 2.7.4.7-28 に示し，投与 52 週時データカットオフまでの発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）の基本語別の発現割合を表 2.7.4-100，治験薬と関連ありの有害事象の発現割合及び 100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率を更新時の 2.7.6 項，重症度別の有害事象の発現割合及び 100 人年あたりの重症度別の有害事象の発現率を M16-045 試験総括報告書（52 週時）Table 14.3　1.9.1 及び Table 14.3　1.9.2 に示した。ざ瘡の発現状況の詳細は M16-045 試験総括報告書（52 週時）Table 14.3　2.21.1.1～Table 14.3　2.21.2.3 及び Table 14.3　2.25.3.17 に示した。また，M16-045 試験の全有害事象の集計表は更新時の 2.7.6 項に示した。

投与 16 週時

日本人集団では，有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 66.7%（10 / 15 名），UPA 30 mg 群 75.0%（12 / 16 名）及び PBO 群 64.3%（9 / 14 名）であった。発現割合が最も高かった有害事象（いずれかの投与群で 3 名以上に発現）は，上咽頭炎（UPA 15 mg 群：20.0%［3 / 15 名］，UPA 30 mg 群：43.8%［7 / 16 名］，PBO 群：7.1%［1 / 14 名］，以下同順），ざ瘡（6.7%［1 / 15 名］，25.0%［4 / 16 名］，7.1%［1 / 14 名］）及びアトピー性皮膚炎（13.3%［2 / 15 名］，0%［0 / 16 名］，42.9%［6 / 14 名］）であった。日本人集団で発現割合が最も高かった SOC は，UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg 群では「感染症および寄生虫症」であり，発現割合はそれぞれ 53.3%（8 / 15 名）及び 56.3%（9 / 16 名）と同程度であった。PBO 群では，「皮膚および皮下組織障害」の発現割合が最も高く，64.3%（9 / 14 名）であった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 20.0%（3 / 15 名），UPA 30 mg 群 37.5%（6 / 16 名）及び PBO 群 21.4%（3 / 14 名）であった。Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現割合は，UPA 30 mg 群 6.3%（1 / 16 名）及び PBO 群 14.3%（2 / 14 名）であり，UPA 15 mg 群では Grade 3 以上の有害事象は報告されなかった。

PBO 群では Grade 3 以上の有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合が高かったが，被験者数が少ないため，解釈には注意が必要であるものの日本人集団の安全性プロファイルに全体集団と大きく異なる点はなかった。

表 2.7.4-190. 投与 16 週時までの有害事象の概要の全体集団及び日本人集団の比較（Safety_DB_M 集団，全体集団及び日本人集団）：M16-045 試験

	全体集団				日本人集団			
	Placebo (N=281)	UPA 15 mg QD (N=281)	UPA 30 mg QD (N=285)	UPA Total (N=566)	Placebo (N=14)	UPA 15 mg QD (N=15)	UPA 30 mg QD (N=16)	UPA Total (N=31)
Subjects with:	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Any AE	166 (59.1)	176 (62.6)	209 (73.3)	385 (68.0)	9 (64.3)	10 (66.7)	12 (75.0)	22 (71.0)
Any AE with reasonable possibility of being drug related[a]	55 (19.6)	86 (30.6)	123 (43.2)	209 (36.9)	3 (21.4)	3 (20.0)	6 (37.5)	9 (29.0)
Any severe AE	14 (5.0)	16 (5.7)	21 (7.4)	37 (6.5)	2 (14.3)	0	1 (6.3)	1 (3.2)
Any SAE	8 (2.8)	6 (2.1)	8 (2.8)	14 (2.5)	1 (7.1)	0	1 (6.3)	1 (3.2)
Any SAE with reasonable possibility of being drug related[a]	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)	0	0	0	0
Any AE leading to discontinuation of study drug	12 (4.3)	4 (1.4)	11 (3.9)	15 (2.7)	4 (28.6)	0	1 (6.3)	1 (3.2)
Any AE leading to death	0	0	0	0	0	0	0	0
All Deaths	0	0	0	0	0	0	0	0

AE = adverse event, BE = blind extension, CTCAE = Common Terminology Criteria Adverse Events, DB = double-blind, QD = once daily, SAE = serious adverse event, UPA = upadacitinib.

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly. Severe adverse events are defined as events with grade 3 or above based on the Common Terminology Criteria Adverse Events (CTCAE) version 5.0. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

a. As assessed by investigator.

相互参照：M16-045 試験 CSR W16 Table 14.3 1.1.1.1, M16-045 試験 W16 Japan Study Data Table 14.3 1.1.1.1 J

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

日本人集団では，有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 95.0%（19 / 20 名）及び UPA 30 mg 群 94.7%（18 / 19 名）であった。発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で 3 名以上に発現）は，アトピー性皮膚炎（UPA 15 mg 群：55.0%［11 / 20 名］，UPA 30 mg 群：31.6%［6 / 19 名］，以下同順），上咽頭炎（30.0%［6 / 20 名］，36.8%［7 / 19 名］），ざ瘡（10.0%［2 / 20 名］，26.3%［5 / 19 名］），カポジ水痘様発疹（10.0%［2 / 20 名］，21.1%［4 / 19 名］），毛包炎（5.0%［1 / 20 名］，21.1%［4 / 19 名］），単純ヘルペス（10.0%［2 / 20 名］，15.8%［3 / 19 名］），帯状疱疹（15.0%［3 / 20 名］，10.5%［2 / 19 名］）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（0%［0 / 20 名］，15.8%［3 / 19 名］）であった。日本人集団で発現割合が最も高かった SOC は，UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg 群で「感染症および寄生虫症」であり，発現割合はそれぞれ 70.0%（14 / 20 名）及び 73.7%（14 / 19 名）と同程度であった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 50.0%（10 / 20 名）及び UPA 30 mg 群 68.4%（13 / 19 名）であった。Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現割合は，UPA 15 mg 群 10.0%（2 / 20 名）及び UPA 30 mg 群 10.5%（2 / 19 名）であった。

日本人集団では，有害事象の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 群 206.1 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 364.4 件 / 100 人年であった。100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかの投与群で 10 件 / 100 人年超）は，アトピー性皮膚炎（UPA 15 mg 群：34.3 件 / 100 人年，UPA 30 mg 群：19.3 件 / 100 人年，以下同順），上咽頭炎（18.7 件 / 100 人年，29.0 件 / 100 人年），ざ瘡（6.2 件 / 100 人年，19.3 件 / 100 人年），単純ヘルペス及びカポジ水痘様発疹（各 6.2 件 / 100 人年，16.1 件 / 100 人年），毛包炎（3.1 件 / 100 人年，12.9 件 / 100 人年），並びにヘルペス眼感染及び扁桃炎（各 0 件 / 100 人年，12.9 件 / 100 人年）であった。日本人集団で 100 人年あたりの発現率が最も高かった SOC は，UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg 群で「感染症および寄生虫症」であり，100 人年あたりの発現率はそれぞれ 74.9 件 / 100 人年及び 161.2 件 / 100 人年であった。治験薬と関連ありの有害事象の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 群 56.2 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 87.1 件 / 100 人年であった。Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 群 9.4 件 / 100 人年及び UPA 30 mg 群 9.7 件 / 100 人年であった。

表 2.7.4-191.　投与 52 週時データカットオフまでの有害事象の概要の全体集団及び日本人集団の比較（ALL_UPA_M 集団，全体集団及び日本人集団）：M16-045 試験

	全体集団			日本人集団		
	UPA 15 mg QD (N=401)	UPA 30 mg QD (N=408)	Total (N=809)	UPA 15 mg QD (N=20)	UPA 30 mg QD (N=19)	Total (N=39)
Subjects with:	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Any AE	304 (75.8)	344 (84.3)	648 (80.1)	19 (95.0)	18 (94.7)	37 (94.9)
Any AE with reasonable possibility of being drug related[a]	157 (39.2)	227 (55.6)	384 (47.5)	10 (50.0)	13 (68.4)	23 (59.0)
Any severe AE	46 (11.5)	71 (17.4)	117 (14.5)	2 (10.0)	2 (10.5)	4 (10.3)
Any SAE	26 (6.5)	34 (8.3)	60 (7.4)	2 (10.0)	1 (5.3)	3 (7.7)
Any SAE with reasonable possibility of being drug related[a]	12 (3.0)	11 (2.7)	23 (2.8)	1 (5.0)	0	1 (2.6)
Any AE leading to discontinuation of study drug	18 (4.5)	29 (7.1)	47 (5.8)	3 (15.0)	3 (15.8)	6 (15.4)
Any AE leading to death	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
All Deaths	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
Occurring <= 30 days after the last dose	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
Occurring > 30 days after the last dose	0	0	0	0	0	0

AE = adverse event, CTCAE = Common Terminology Criteria Adverse Events, QD = once daily, SAE = serious adverse event, UPA = upadacitinib.

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study. Severe adverse events are defined as events with grade 3 or above based on the Common Terminology Criteria Adverse Events (CTCAE) version 5.0. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

a. As assessed by investigator.

相互参照：M16-045 試験 CSR W52 Table 14.3　1.1.1.1，M16-045 試験 W52 Japan Study Data Table 14.3　1.1.1.1 J

543

表 2.7.4-192.　投与 52 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの有害事象の概要の全体集団及び日本人集団の比較（ALL_UPA_M 集団，全体集団及び日本人集団）：M16-045 試験

	全体集団			日本人集団		
	UPA 15 mg QD (N=401) (PYS=490.9) Events (E/100PY)	UPA 30 mg QD (N=408) (PYS=501.0) Events (E/100PY)	Total (N=809) (PYS=991.9) Events (E/100PY)	UPA 15 mg QD (N=20) (PYS=32.0) Events (E/100PY)	UPA 30 mg QD (N=19) (PYS=31.0) Events (E/100PY)	Total (N=39) (PYS=63.0) Events (E/100PY)
Any AE	1288 (262.4)	1658 (330.9)	2946 (297.0)	66 (206.1)	113 (364.4)	179 (284.0)
Any AE with reasonable possibility of being drug related[a]	418 (85.2)	632 (126.1)	1050 (105.9)	18 (56.2)	27 (87.1)	45 (71.4)
Any severe AE	65 (13.2)	104 (20.8)	169 (17.0)	3 (9.4)	3 (9.7)	6 (9.5)
Any SAE	32 (6.5)	50 (10.0)	82 (8.3)	3 (9.4)	1 (3.2)	4 (6.3)
Any SAE with reasonable possibility of being drug related[a]	13 (2.6)	13 (2.6)	26 (2.6)	2 (6.2)	0	2 (3.2)
Any AE leading to discontinuation of study drug	22 (4.5)	39 (7.8)	61 (6.1)	4 (12.5)	4 (12.9)	8 (12.7)
Any AE leading to death	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
All Deaths	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
Occurring <= 30 days after the last dose	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
Occurring > 30 days after the last dose	0	0	0	0	0	0

AE = adverse event, CTCAE = Common Terminology Criteria Adverse Events, QD = once daily, SAE = serious adverse event, UPA = upadacitinib.

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study. Severe adverse events are defined as events with grade 3 or above based on the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0.
E/100PY = Events per 100 patient-years.
a. As assessed by investigator.

相互参照：M16-045 試験 CSR W52 Table 14.3　1.1.2.1，M16-045 試験 W52 Japan Study Data Table 14.3　1.1.2.1_J

544

2.7.4.5.1.1.2.2 死亡

全体集団と同様に，日本人集団でも投与 16 週時までに死亡は認められなかった（M16-045 試験総括報告書［16 週時］Table 14.3　2.24.5）。

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

日本人集団では投与 52 週時データカットオフまでに死亡した被験者はいなかった（M16-045 試験の日本人集団解析結果［52 週時］Table 14.3　2.4.1_J 及び Table 14.3　2.4.2_J）。

2.7.4.5.1.1.2.3 その他の重篤な有害事象

日本人集団については，投与 16 週時までの重篤な有害事象の発現割合を表 2.7.4-193 に，投与 52 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の発現割合及び 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率を表 2.7.4-194 及び表 2.7.4-195 に示した。

なお，全体集団については，投与 16 週時までの重篤な有害事象の発現割合を表 2.7.4-130 に示した。また，投与 52 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の発現割合及び 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率を表 2.7.4-133 及び表 2.7.4-136 に示した。投与 52 週時までの重篤な有害事象の詳細は更新時の 2.7.6 項に示した。

投与 16 週時

日本人集団では，重篤な有害事象の発現割合は，UPA 30 mg 群 6.3%（1 / 16 名）及び PBO 群 7.1%（1 / 14 名）であり，UPA 15 mg 群では重篤な有害事象は報告されなかった。2 名以上に発現した重篤な有害事象はなかった。いずれの重篤な有害事象も治験責任（担当）医師により治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。PBO 群の 1 名で治験薬の投与中止が報告された（Grade 3 のアトピー性皮膚炎）。

全体として，全体集団と日本人集団の結果は一貫していた。

表 2.7.4-193. 投与 16 週時までの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（Safety_DB_M 集団，日本人集団）：M16-045 試験

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=14) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=15) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=16) n (%)	Active Total (N=31) n (%)
Any adverse event	1 (7.1)	0	1 (6.3)	1 (3.2)
皮膚および皮下組織障害	1 (7.1)	0	1 (6.3)	1 (3.2)
アトピー性皮膚炎	1 (7.1)	0	0	0
接触皮膚炎	0	0	1 (6.3)	1 (3.2)

BE = blind extension, DB = double-blind, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, QD = once daily, UPA = upadacitinib.

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

相互参照：M16-045 試験 W16 Japan Study Data Table 14.3 2.1.1.1 J

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

日本人集団では，重篤な有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 10.0%（2 / 20 名）及び UPA 30 mg 群 5.3%（1 / 19 名）であった。2 名以上に発現した重篤な有害事象はなかった。UPA 15 mg 群の 1 例に認められた乳癌及び結腸癌は，治験責任（担当）医師により治験薬との因果関係を「関連あり」と判断された。その他の重篤な有害事象は，治験責任（担当）医師により治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。

546

表 2.7.4-194. 投与 52 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（ALL_UPA_M 集団，日本人集団）：M16-045 試験

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD (N=20) n (%)	UPA 30 mg QD (N=19) n (%)	Total (N=39) n (%)
Any adverse event	2 (10.0)	1 (5.3)	3 (7.7)
眼障害	1 (5.0)	0	1 (2.6)
網膜剥離	1 (5.0)	0	1 (2.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (5.0)	0	1 (2.6)
乳癌	1 (5.0)	0	1 (2.6)
結腸癌	1 (5.0)	0	1 (2.6)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (5.3)	1 (2.6)
接触皮膚炎	0	1 (5.3)	1 (2.6)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, QD = once daily, UPA = upadacitinib.

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

相互参照：M16-045 試験 W52 Japan Study Data Table 14.3 2.1.1.1 J

表 2.7.4-195. 投与 52 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（ALL_UPA_M 集団，日本人集団）：M16-045 試験

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD (N=20) (PYS=32.0) Events (E/100PY)	UPA 30 mg QD (N=19) (PYS=31.0) Events (E/100PY)	Total (N=39) (PYS=63.0) Events (E/100PY)
Any adverse event	3 (9.4)	1 (3.2)	4 (6.3)
眼障害	1 (3.1)	0	1 (1.6)
網膜剥離	1 (3.1)	0	1 (1.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (6.2)	0	2 (3.2)
乳癌	1 (3.1)	0	1 (1.6)
結腸癌	1 (3.1)	0	1 (1.6)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (3.2)	1 (1.6)
接触皮膚炎	0	1 (3.2)	1 (1.6)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, QD = once daily, UPA = upadacitinib.

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study. E/100PY = Events per 100 patient-years.

相互参照：M16-045 試験 W52 Japan Study Data Table 14.3 2.1.2.1 J

2.7.4.5.1.1.2.4 その他の重要な有害事象

本項では，治験薬投与中止に至った有害事象の結果を示す。

日本人集団については，投与 16 週時までの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合を付録 表 2.7.4.7-124 に示した。また，投与 52 週時データカットオフまでの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合及び 100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率を M16-045 試験の日本人集団解析結果（52 週時）付録 表 2.7.4.7-125 及び付録 表 2.7.4.7-126 に示した。

なお，全体集団については，投与 16 週時までの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合を付録 表 2.7.4.7-51 に示した。また，投与 52 週時データカットオフまでの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合及び 100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率を付録 表 2.7.4.7-52 及び付録 表 2.7.4.7-53 に示した。

548

投与 16 週時

日本人集団では，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，UPA 30 mg 群 6.3%（1 / 16 名）及び PBO 群 28.6%（4 / 14 名）であり，UPA 15 mg 群では治験薬の投与中止に至った有害事象は報告されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は，顔面浮腫（UPA 30 mg 群 1 名），アトピー性皮膚炎（PBO 群 3 名）及び紅斑（UPA 30 mg 群 1 名，PBO 群 1 名）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の大部分は，治験責任（担当）医師により治験薬との因果関係「関連あり」と判断され，また Grade 2 であると判断された。

日本人集団では，PBO 群の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合が全体集団と比較して高かったものの，UPA 投与群では全体集団と同程度であった。

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

日本人集団では，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 15.0%（3 / 20 名）及び UPA 30 mg 群 15.8%（3 / 19 名）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は，顔面浮腫，肝機能異常及び紅斑（UPA 30 mg 群各 1 名），乳癌，睡眠障害及びそう痒症（UPA 15 mg 群各 1 名），並びにアトピー性皮膚炎（UPA 15 mg 群 1 名，UPA 30 mg 群 1 名）であった。

2.7.4.5.1.2 M16-047 試験

人口統計学的及びその他の基準値の特性と被験者内訳は 2.7.3.3.3.1.2.1 項に示した。

2.7.4.5.1.2.1 全般的な曝露状況

投与 16 週時までの日本人集団の曝露状況を付録 表 2.7.4.7-127 に，投与 52 週時データカットオフまでの日本人集団の曝露状況を M16-047 試験の日本人集団解析結果（52 週時）付録 表 2.7.4.7-128 に示した。

投与 16 週時までの全体集団の曝露状況を表 2.7.4-37 に，投与 52 週時データカットオフまでの全体集団の曝露状況を表 2.7.4-40 に示した。

投与 16 週時

日本人集団では，投与 16 週時までの曝露期間の平均値は，UPA 15 mg 群 111.9 日，UPA 30 mg 群 111.5 日及び PBO 群 111.8 日であった。

日本人集団と全体集団の投与 16 週時までの曝露期間の平均値は同様であった。

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

日本人集団では，投与 52 週時データカットオフまでの曝露期間の平均値は，UPA 15 mg 群 643.1 日及び UPA 30 mg 群 667.8 日であった。

2.7.4.5.1.2.2 有害事象

2.7.4.5.1.2.2.1 有害事象の概要及び比較的よく見られる有害事象

投与 16 週時までの日本人集団の有害事象の概要を表 2.7.4-196 に，投与 52 週時データカットオフまでの有害事象の概要の全体集団及び日本人集団の比較及び 100 人年あたりの有害事象の概要の全体集団及び日本人集団の比較を表 2.7.4-197 及び表 2.7.4-198 に示す。

日本人集団については，投与 16 週時までの全有害事象の発現割合を付録 表 2.7.4.7-129，治験薬と関連ありの有害事象の発現割合を付録 表 2.7.4.7-130，重症度別の有害事象の発現割合を付録 表 2.7.4.7-131 に示し，投与 52 週時データカットオフまでの全有害事象の発現割合及び 100 人年あたりの全有害事象の発現率を M16-047 試験の日本人集団解析結果（52 週時）付録 表 2.7.4.7-132 及び付録 表 2.7.4.7-133，治験薬と関連ありの有害事象の発現割合及び 100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率を M16-047 試験の日本人集団解析結果（52 週時）付録 表 2.7.4.7-134 及び付録 表 2.7.4.7-135，重症度別の有害事象の発現割合及び 100 人年あたりの重症度別の有害事象の発現率を M16-047 試験の日本人集団解析結果（52 週時）付録 表 2.7.4.7-136 及び付録 表 2.7.4.7-137 に示した。ざ瘡の発現状況の詳細は M16-047 試験の日本人集団解析結果（52 週時）Table 14.3　2.21.1.1 J 及び Table 14.3　2.21.2.1 J に示した。

なお，全体集団については，投与 16 週時までの発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）の基本語別の発現割合を表 2.7.4-103，治験薬と関連ありの有害事象の発現割合を 2.7.6 項，重症度別の有害事象の発現割合を付録 表 2.7.4.7-29 に示し，投与 52 週時データカットオフまでの発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）の基本語別の発現割合を表 2.7.4-106，治験薬と関連ありの有害事象の発現割合及び 100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の発現率を更新時の 2.7.6 項，重症度別の有害事象の発現割合及び 100 人年あたりの重症度別の有害事象の発現率を M16-047 試験総括報告書（52 週時）Table 14.3　1.10.1 及び Table 14.3　1.10.2 に示した。ざ瘡の発現状況の詳細は M16-047 試験総括報告書（52 週時）Table 14.3　2.21.1.1～Table 14.3　2.21.2.3 及び Table 14.3　2.25.3.17 に示した。また，M16-047 試験の全有害事象の集計表は更新時の 2.7.6 項に示した。

投与 16 週時

日本人集団では，有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 62.5%（10 / 16 名），UPA 30 mg 群 47.1%（8 / 17 名）及び PBO 群 55.6%（10 / 18 名）であった。発現割合が最も高かった有害事象（いずれかの投与群で 3 名以上に発現）は，上咽頭炎（UPA 15 mg 群：37.5%［6 / 16 名］，UPA 30 mg 群：11.8%［2 / 17 名］，PBO 群：0%［0 / 18 名］，以下同順），インフルエンザ（25.0%［4 / 16 名］，11.8%［2 / 17 名］，5.6%［1 / 18 名］）及びざ瘡（0%［0 / 16 名］，17.6%［3 / 17 名］，11.1%［2 / 18 名］）であった。日本人集団で発現割合が最も高かった SOC は，いずれの投与群でも「感染症および寄生虫症」であり，発現割合はそれぞれ 56.3%（9 / 16 名），35.3%（6 / 17 名）及び 38.9%（7 / 18 名）であった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 18.8%（3 / 16 名），UPA 30 mg 群 29.4%（5 / 17 名）及び PBO 群 5.6%

（1 / 18 名）であった。Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現割合は，PBO 群 5.6%（1 / 18 名）であり，UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg 群では Grade 3 以上の有害事象は報告されなかった。

被験者数が少ないため，解釈には注意が必要であるものの日本人集団の安全性プロファイルに全体集団と大きく異なる点はなかった。

表 2.7.4-196. 投与 16 週時までの有害事象の概要の全体集団及び日本人集団の比較（Safety_DB_M 集団，全体集団及び日本人集団）：M16-047 試験

	全体集団				日本人集団			
	Placebo + TCS (N=303)	UPA 15 mg QD + TCS (N=300)	UPA 30 mg QD + TCS (N=297)	UPA Total (N=597)	Placebo + TCS (N=18)	UPA 15 mg QD + TCS (N=16)	UPA 30 mg QD + TCS (N=17)	UPA Total (N=33)
Subjects with:	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Any AE	190 (62.7)	200 (66.7)	215 (72.4)	415 (69.5)	10 (55.6)	10 (62.5)	8 (47.1)	18 (54.5)
Any AE with reasonable possibility of being drug related[a]	66 (21.8)	112 (37.3)	129 (43.4)	241 (40.4)	1 (5.6)	3 (18.8)	5 (29.4)	8 (24.2)
Any severe AE	15 (5.0)	16 (5.3)	10 (3.4)	26 (4.4)	1 (5.6)	0	0	0
Any SAE	9 (3.0)	7 (2.3)	4 (1.3)	11 (1.8)	1 (5.6)	0	0	0
Any SAE with reasonable possibility of being drug related[a]	1 (0.3)	4 (1.3)	0	4 (0.7)	0	0	0	0
Any AE leading to discontinuation of study drug	7 (2.3)	4 (1.3)	4 (1.3)	8 (1.3)	1 (5.6)	0	0	0
Any AE leading to death	0	0	0	0	0	0	0	0
All Deaths	0	0	0	0	0	0	0	0

AE = adverse event, BE = blind extension, CTCAE = Common Terminology Criteria Adverse Events, DB = double-blind, QD = once daily, SAE = serious adverse event, TCS = topical corticosteroids, UPA = upadacitinib.

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly. Severe adverse events are defined as events with grade 3 or above based on the Common Terminology Criteria Adverse Events (CTCAE) version 5.0. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

a. As assessed by investigator.

相互参照：M16-047 試験 CSR W16 Table 14.3 1.1.1.1，M16-047 試験 W16 Japan Study Data Table 14.3 1.1.1.1 J

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

日本人集団では，有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 87.5%（21 / 24 名）及び UPA 30 mg 群 84.6%（22 / 26 名）であった。発現割合が高かった有害事象（いずれかの投与群で 3 名以上に発現）は，上咽頭炎（UPA 15 mg 群：54.2%［13 / 24 名］，UPA 30 mg 群：26.9%［7 / 26 名］，以下同順），ざ瘡（33.3%［8 / 24 名］，30.8%［8 / 26 名］），帯状疱疹（12.5%［3 / 24 名］，19.2%［5 / 26 名］），インフルエンザ（16.7%［4 / 24 名］，15.4%［4 / 26 名］），毛包炎（16.7%［4 / 24 名］，7.7%［2 / 26 名］），アトピー性皮膚炎（20.8%［5 / 24 名］，3.8%［1 / 26 名］），齲歯（12.5%［3 / 24 名］，3.8%［1 / 26 名］）及び足部白癬（4.2%［1 / 24 名］，11.5%［3 / 26 名］）であった。日本人集団で発現割合が最も高かった SOC は，いずれの投与群でも「感染症および寄生虫症」であり，発現割合はそれぞれ 79.2%（19 / 24 名）及び 76.9%（20 / 26 名）であった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 50.0%（12 / 24 名）及び UPA 30 mg 群 42.3%（11 / 26 名）であった。Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の発現割合は，UPA 15 mg 群 8.3%（2 / 24 名）及び UPA 30 mg 群 3.8%（1 / 26 名）であった。

日本人集団では，有害事象の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 群 293.4 件/100 人年及び UPA 30 mg 群 159.9 件/100 人年であった。100 人年あたりの発現率が高かった有害事象（いずれかの投与群で 10 件/100 人年超）は，上咽頭炎（UPA 15 mg 群：63.9 件/100 人年，UPA 30 mg 群：14.7 件/100 人年，以下同順），ざ瘡（18.9 件/100 人年，21.0 件/100 人年），インフルエンザ（11.8 件/100 人年，8.4 件/100 人年），帯状疱疹（7.1 件/100 人年，10.5 件/100 人年）及びアトピー性皮膚炎（11.8 件/100 人年，2.1 件/100 人年）であった。日本人集団で 100 人年あたりの発現率が最も高かった SOC は，UPA 15 mg 群及び UPA 30 mg 群で「感染症および寄生虫症」であり，100 人年あたりの発現率はそれぞれ 134.9 件/100 人年及び 77.8 件/100 人年であった。治験薬と関連ありの有害事象の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 群 42.6 件/100 人年及び UPA 30 mg 群 37.9 件/100 人年であった。Grade 3 以上の有害事象（Grade が不明又は生命を脅かす事象を含む）の 100 人年あたりの発現率は，UPA 15 mg 群 9.5 件/100 人年及び UPA 30 mg 群 2.1 件/100 人年であった。

表 2.7.4-197.　投与 52 週時データカットオフまでの有害事象の概要の全体集団及び日本人集団の比較（ALL_UPA_M 集団，全体集団及び日本人集団）：M16-047 試験

	全体集団			日本人集団		
	UPA 15 mg QD + TCS (N=443)	UPA 30 mg QD + TCS (N=436)	Total (N=879)	UPA 15 mg QD + TCS (N=24)	UPA 30 mg QD + TCS (N=26)	Total (N=50)
Subjects with:	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Any AE	356 (80.4)	375 (86.0)	731 (83.2)	21 (87.5)	22 (84.6)	43 (86.0)
Any AE with reasonable possibility of being drug related[a]	207 (46.7)	239 (54.8)	446 (50.7)	12 (50.0)	11 (42.3)	23 (46.0)
Any severe AE	49 (11.1)	50 (11.5)	99 (11.3)	2 (8.3)	1 (3.8)	3 (6.0)
Any SAE	25 (5.6)	27 (6.2)	52 (5.9)	2 (8.3)	1 (3.8)	3 (6.0)
Any SAE with reasonable possibility of being drug related[a]	10 (2.3)	7 (1.6)	17 (1.9)	1 (4.2)	1 (3.8)	2 (4.0)
Any AE leading to discontinuation of study drug	18 (4.1)	16 (3.7)	34 (3.9)	0	0	0
Any AE leading to death	0	0	0	0	0	0
All Deaths	0	0	0	0	0	0

AE = adverse event, CTCAE = Common Terminology Criteria Adverse Events, QD = once daily, SAE = serious adverse event, TCS = topical corticosteroids,UPA = upadacitinib.

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study. Severe adverse events are defined as events with grade 3 or above based on the Common Terminology Criteria Adverse Events (CTCAE) version 5.0. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

a. As assessed by investigator.

相互参照：M16-047 試験 CSR W52 Table 14.3　1.1.1.1，M16-047 試験 W52 Japan Study Data Table 14.3　1.1.1.1 J

表 2.7.4-198.　投与 52 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの有害事象の概要の全体集団及び日本人集団の比較（ALL_UPA_M 集団，全体集団及び日本人集団）：M16-047 試験

	全体集団			日本人集団		
	UPA 15 mg QD + TCS (N=443) (PYS=511.9) Events (E/100PY)	UPA 30 mg QD + TCS (N=436) (PYS=533.1) Events (E/100PY)	Total (N=879) (PYS=1045.0) Events (E/100PY)	UPA 15 mg QD + TCS (N=24) (PYS=42.3) Events (E/100PY)	UPA 30 mg QD + TCS (N=26) (PYS=47.5) Events (E/100PY)	Total (N=50) (PYS=89.8) Events (E/100PY)
Any AE	1730 (338.0)	1848 (346.6)	3578 (342.4)	124 (293.4)	76 (159.9)	200 (222.7)
Any AE with reasonable possibility of being drug related[a]	635 (124.0)	722 (135.4)	1357 (129.9)	18 (42.6)	18 (37.9)	36 (40.1)
Any severe AE	67 (13.1)	71 (13.3)	138 (13.2)	4 (9.5)	1 (2.1)	5 (5.6)
Any SAE	41 (8.0)	43 (8.1)	84 (8.0)	4 (9.5)	1 (2.1)	5 (5.6)
Any SAE with reasonable possibility of being drug related[a]	11 (2.1)	8 (1.5)	19 (1.8)	1 (2.4)	1 (2.1)	2 (2.2)
Any AE leading to discontinuation of study drug	20 (3.9)	20 (3.8)	40 (3.8)	0	0	0
Any AE leading to death	0	0	0	0	0	0
All Deaths	0	0	0	0	0	0

AE = adverse event, CTCAE = Common Terminology Criteria Adverse Events, QD = once daily, SAE = serious adverse event, TCS = topical corticosteroids, UPA = upadacitinib.

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study. Severe adverse events are defined as events with grade 3 or above based on the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0.
E/100PY = Events per 100 patient-years.
a. As assessed by investigator.

相互参照：M16-047 試験 CSR W52 Table 14.3　1.1.2.1，M16-047 試験 W52 Japan Study Data Table 14.3　1.1.2.1_J

555

2.7.4.5.1.2.2.2 死亡

全体集団と同様に，日本人集団でも投与 16 週時までに死亡は認められなかった（M16-047 試験総括報告書［16 週時］Table 14.3　2.24.5）。

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

全体集団と同様に，日本人集団でも投与 52 週時データカットオフまでに死亡した被験者はいなかった（M16-047 試験総括報告書［52 週時］Table 14.3　2.25.5）。

2.7.4.5.1.2.2.3 その他の重篤な有害事象

日本人集団については，投与 16 週時までの重篤な有害事象の発現割合を表 2.7.4-199 に，投与 52 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の発現割合及び 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率を表 2.7.4-200 及び表 2.7.4-201 に示した。

なお，全体集団については，投与 16 週時までの重篤な有害事象の発現割合を表 2.7.4-139 に示した。また，投与 52 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の発現割合及び 100 人年あたりの重篤な有害事象の発現率を表 2.7.4-141 及び表 2.7.4-144 に示した。投与 52 週時までの重篤な有害事象の詳細は更新時の 2.7.6 項に示した。

投与 16 週時

日本人集団では，重篤な有害事象の発現割合は PBO 群 5.6%（1 / 18 名）であり，UPA 投与群では重篤な有害事象はなかった。発現した重篤な有害事象は PBO 群で報告された Grade 3 の裂孔原性網膜剥離のみであり，治験責任（担当）医師により治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。

表 2.7.4-199. 投与 16 週時までの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（Safety_DB_M 集団，日本人集団）：M16-047 試験

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Placebo + TCS (N=18) n (%)	Active: UPA 15 mg QD + TCS (N=16) n (%)	Active: UPA 30 mg QD + TCS (N=17) n (%)	Total (N=33) n (%)
Any adverse event	1 (5.6)	0	0	0
眼障害	1 (5.6)	0	0	0
裂孔原性網膜剥離	1 (5.6)	0	0	0

BE = blind extension, DB = double-blind, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, QD = once daily, TCS = topical corticosteroids, UPA = upadacitinib.

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

相互参照：M16-047 試験 W16 Japan Study Data Table 14.3 2.1.1.1 J

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

日本人集団では，重篤な有害事象の発現割合は，UPA 15 mg 群 8.3%（2 / 24 名）及び UPA 30 mg 群 3.8%（1 / 26 名）であった。2 名以上に発現した重篤な有害事象はなかった。

表 2.7.4-200. 投与 52 週時データカットオフまでの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（ALL_UPA_M 集団，日本人集団）：M16-047 試験

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD + TCS (N=24) n (%)	UPA 30 mg QD + TCS (N=26) n (%)	Total (N=50) n (%)
Any adverse event	2 (8.3)	1 (3.8)	3 (6.0)
感染症および寄生虫症	1 (4.2)	1 (3.8)	2 (4.0)
帯状疱疹	0	1 (3.8)	1 (2.0)
皮膚播種性帯状疱疹	1 (4.2)	0	1 (2.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (4.2)	0	1 (2.0)
靭帯損傷	1 (4.2)	0	1 (2.0)
神経系障害	1 (4.2)	0	1 (2.0)
末梢神経不全麻痺	1 (4.2)	0	1 (2.0)
足根管症候群	1 (4.2)	0	1 (2.0)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, QD = once daily, TCS = topical corticosteroids, UPA = upadacitinib.

Note: Treatment emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

相互参照：M16-047 試験 W52 Japan Study Data Table 14.3 2.1.1.1 J

表 2.7.4-201. 投与 52 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの重篤な有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（ALL_UPA_M 集団，日本人集団）：M16-047 試験

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD + TCS (N=24) (PYS=42.3) Events (E/100PY)	UPA 30 mg QD + TCS (N=26) (PYS=47.5) Events (E/100PY)	Total (N=50) (PYS=89.8) Events (E/100PY)
Any adverse event	4 (9.5)	1 (2.1)	5 (5.6)
感染症および寄生虫症	1 (2.4)	1 (2.1)	2 (2.2)
帯状疱疹	0	1 (2.1)	1 (1.1)
皮膚播種性帯状疱疹	1 (2.4)	0	1 (1.1)
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.4)	0	1 (1.1)
靭帯損傷	1 (2.4)	0	1 (1.1)
神経系障害	2 (4.7)	0	2 (2.2)
末梢神経不全麻痺	1 (2.4)	0	1 (1.1)
足根管症候群	1 (2.4)	0	1 (1.1)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, QD = once daily, TCS = topical corticosteroids, UPA = upadacitinib.

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study. E/100PY = Events per 100 patient-years.

相互参照：M16-047 試験 W52 Japan Study Data Table 14.3 2.1.2.1 J

2.7.4.5.1.2.2.4 その他の重要な有害事象

本項では，治験薬投与中止に至った有害事象の結果を示す。

日本人集団については，投与 16 週時までの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合を付録 表 2.7.4.7-138 に示した。また，投与 52 週時データカットオフまでの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合及び 100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率を M16-047 試験の日本人集団解析結果（52 週時）Table 14.3 2.3.1 J 及び Table 14.3 2.3.2 J に示した。

なお，全体集団については，投与 16 週時までの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合を付録 表 2.7.4.7-54 に示した。また，投与 52 週時データカットオフまでの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合及び 100 人年あたりの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率を付録 表 2.7.4.7-55 及び付録 表 2.7.4.7-56 に示した。

559

投与 16 週時

日本人集団では，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，PBO 群 5.6%（1 / 18 名）であり，UPA 投与群では治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は PBO 群で報告された Grade 2 の心内膜炎のみであり，治験責任（担当）医師により治験薬との因果関係「関連なし」と判断された。

更新時（投与 52 週時データカットオフ）

日本人集団の UPA 投与群では治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

2.7.4.5.2 部分集団における結果の比較

有害事象の概要及び有害事象の発現割合（SOC 及び基本語別）について，プラセボ対照併合解析集団及び長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団を用いて，以下を因子カテゴリーとした部分集団解析を実施した。日本人部分集団では，年齢及び体重別の部分集団解析を実施した。なお，帯状疱疹についての部分集団解析の結果は，2.7.4.2.1.5.4 項に示す。

人種：	白人
	白人以外
年齢（グループ 1）：	18 歳未満
	18 歳以上 40 歳未満
	40 歳以上 65 歳未満
	65 歳以上
年齢（グループ 2）：	65 歳未満
	65 歳以上 75 歳以下
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
体重：	60 kg 未満
	60 kg 以上 100 kg 以下
	100 kg 超
スクリーニング時の推定糸球体濾過率：	90 mL/min/1.73 m^2 以上
	60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満
	40 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満
	40 mL/min/1.73 m^2 未満 [a]
併用薬：	単独投与

併用投与

a. 組入れなし

2.7.4.5.2.1 内因性要因

本項では，安全性併合解析の部分集団（内因性要因）の結果を示す。

プラセボ対照併合解析集団（16 週）の有害事象の概要（発現割合）を ISS Table 2.4 1.4.1（人種別），ISS Table 2.4 1.4.2（年齢別，グループ 1），ISS Table 2.4 1.4.3（年齢別，グループ 2），ISS Table 2.4 1.4.4（男女別），ISS Table 2.4 1.4.5（BMI 別），ISS Table 2.4 1.4.6.1（体重別），ISS Table 2.4 1.4.6.2（体重別，ベースライン時に 40 kg 未満），ISS Table 2.4 1.4.7（スクリーニング時の推定糸球体濾過率別）に，有害事象の発現割合（SOC 及び基本語別）を ISS Table 2.4 1.5.1（人種別），ISS Table 2.4 1.5.2（年齢別，グループ 1），ISS Table 2.4 1.5.3（年齢別，グループ 2），ISS Table 2.4 1.5.4（男女別），ISS Table 2.4 1.5.5（BMI 別），ISS Table 2.4 1.5.6.1（体重別），ISS Table 2.4 1.5.6.2（体重別，ベースライン時に 40 kg 未満），ISS Table 2.4 1.5.7（スクリーニング時の推定糸球体濾過率別）に示した。

日本人集団の有害事象の概要（発現割合）を ISS Table 2.4 1.4.2 J（年齢別，グループ 1），ISS Table 2.4 1.4.3 J（年齢別，グループ 2），ISS Table 2.4 1.4.6.1 J（体重別）に，有害事象の発現割合（SOC 及び基本語別）を ISS Table 2.4 1.5.2 J（年齢別，グループ 1），ISS Table 2.4 1.5.3 J（年齢別，グループ 2），ISS Table 2.4 1.5.6.1 J（体重別）に示した。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の有害事象の概要（100 人年あたりの発現率）を ISS Table 2.4 2.5.1（人種別），ISS Table 2.4 2.5.2（年齢別，グループ 1），ISS Table 2.4 2.5.3（年齢別，グループ 2），ISS Table 2.4 2.5.4（男女別），ISS Table 2.4 2.5.5（BMI 別），ISS Table 2.4 2.5.6.1（体重別），Table 2.4 2.5.6.2（体重別，ベースライン時に 40 kg 未満），Table 2.4 2.5.6.3（体重別，ベースライン時又はそれ以降に 40 kg 未満），ISS Table 2.4 2.5.7（スクリーニング時の推定糸球体濾過率別）に，100 人年あたりの有害事象の発現率（SOC 及び基本語別）を，ISS Table 2.4 2.5.15（人種別），ISS Table 2.4 2.5.16（年齢別，グループ 1），ISS Table 2.4 2.5.17（年齢別，グループ 2），ISS Table 2.4 2.5.18（男女別），ISS Table 2.4 2.5.19（BMI 別），ISS Table 2.4 2.5.20.1（体重別），Table 2.4 2.5.20.2（体重別，ベースライン時に 40 kg 未満），ISS Table 2.4 2.5.20.3（体重別，ベースライン時又はそれ以降に 40 kg 未満），ISS Table 2.4 2.5.21（スクリーニング時の推定糸球体濾過率別）に示した。

日本人集団の有害事象の概要（100 人年あたりの発現率）を ISS Table 2.4 2.5.2（年齢別，グループ 1），Table 2.4 2.5.3（年齢別，グループ 2），ISS Table 2.4 2.5.6.1（体重別）に，100 人年あたりの有害事象の発現率（SOC 及び基本語別）を，ISS Table 2.4 2.5.16（年齢別，グループ 1），ISS Table 2.4 2.5.17（年齢別，グループ 2），ISS Table 2.4 2.5.20.1（体重別）に示した。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の有害事象の概要（100 人年あたりの発現率）を Updated ISS Table 2.4 2.5.1（人種別），Updated ISS Table 2.4 2.5.2（年齢別，グループ 1），Updated ISS Table 2.4 2.5.3（年齢別，グループ 2），Updated ISS Table 2.4 2.5.4（男女

別），Updated ISS Table 2.4　2.5.5（BMI 別），Updated ISS Table 2.4　2.5.6.1（体重別），Table 2.4　2.5.6.2（体重別，ベースライン時に 40 kg 未満），Table 2.4　2.5.6.3（体重別，ベースライン時又はそれ以降に 40 kg 未満），Updated ISS Table 2.4　2.5.7（スクリーニング時の推定糸球体濾過率別）に，100 人年あたりの有害事象の発現率（SOC 及び基本語別）を，Updated ISS Table 2.4　2.5.15（人種別），Updated ISS Table 2.4　2.5.16（年齢別，グループ 1），Updated ISS Table 2.4　2.5.17（年齢別，グループ 2），Updated ISS Table 2.4　2.5.18（男女別），Updated ISS Table 2.4　2.5.19（BMI 別），Updated ISS Table 2.4　2.5.20.1（体重別），Table 2.4　2.5.20.2（体重別，ベースライン時に 40 kg 未満），Table 2.4　2.5.20.3（体重別，ベースライン時又はそれ以降に 40 kg 未満），Updated ISS Table 2.4　2.5.21（スクリーニング時の推定糸球体濾過率別）に示した。

日本人集団の有害事象の概要（100 人年あたりの発現率）を Updated ISS Table 2.4　2.5.2（年齢別，グループ 1），Updated ISS Table 2.4　2.5.3（年齢別，グループ 2），Updated ISS Table 2.4　2.5.6.1（体重別）に，100 人年あたりの有害事象の発現率（SOC 及び基本語別）を，Updated ISS Table 2.4　2.5.16（年齢別，グループ 1），Updated ISS Table 2.4　2.5.17（年齢別，グループ 2），Updated ISS Table 2.4　2.5.20.1（体重別）に示した。

2.7.4.5.2.1.1　人種

本部分集団解析では，大多数（約 60%）の被験者は白人であり，アジア人は約 30%であった。白人以外の被験者は白人と比較して少なかったため，結果の解釈には注意が必要である。

プラセボ対照併合解析集団の各 UPA 併合群で，有害事象及び治験薬と関連ありの有害事象の発現率（件 / 100 人年）は，いずれの人種（白人，白人以外）でもおおむね同程度であった。長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団では，各 UPA 併合群の有害事象及び UPA 15 mg 併合群の治験薬と関連ありの有害事象の発現率（件 / 100 人年）は，白人が白人以外と比較して高かった。また，プラセボ対照併合解析集団及び長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団で，治験薬の投与中止に至った有害事象，重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現割合及び発現率（件 / 100 人年）は，いずれの UPA 併合群でも，白人以外と比較して白人の方が一貫して高かった（ただし，プラセボ対照併合解析集団での UPA 15 mg 併合群の重篤な有害事象の発現割合は同程度であった）（ISS Table 2.4　1.4.1 及び Table 2.4　2.5.1）。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団で，有害事象，治験薬と関連ありの有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現率（件 / 100 人年）は，UPA30 mg 併合群の治験薬と関連ありの有害事象で差がほとんどなかったこと（白人で 122.9 件 / 100 人年及び白人以外で 121.9 件 / 100 人年）を除き，いずれの UPA 併合群でも，白人以外と比較して白人の方が一貫して高かった（Updated ISS Table 2.4　2.5.1）。

有害事象及び特に注目すべき有害事象は，いずれの解析集団でも人種による違いが認められた。いずれの解析集団でも UPA 併合群での悪性腫瘍，非黒色腫皮膚癌，及び非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現割合及び発現率（名 / 100 人年）は，白人以外と比較して白人の方が高かった（ただし，非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍及びリンパ腫は，UPA 15 mg 併合群では，いずれの人種でも認められなかった）。一方，好中球減少症及び帯状疱疹の発現割合及び発現率（件 / 100 人年），並びに長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団での薬剤に関連する肝障害はウパダシチニブ用量依存性があり，白人と比較して白人以外の方が高かった。また日和見感染も白人以外で高い傾向が認められた。その他は，人種間で特筆すべき差は認められなかった（ISS Table 2.4　1.4.15 及び Table 2.4　2.5.8）。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団で UPA 併合群での悪性腫瘍，非黒色腫皮膚癌，及び非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率（名 / 100 人年）は，白人以外と比較して白人の方が高かった。一方，好中球減少症，帯状疱疹及び薬剤に関連する肝障害の発現率（件 / 100 人年）はウパダシチニブ用量依存性があり，白人と比較して白人以外の方が高かった。また，日和見感染も白人以外で高い傾向が認められた。その他は，人種間で特筆すべき差は認められなかった（Updated ISS Table 2.4　2.5.8）。

2.7.4.5.2.1.2　　年齢

18 歳未満の被験者数は，18 歳以上の被験者数と比較して少なかったため，結果の解釈には注意が必要である。また，65 歳以上 75 歳以下の被験者数についても 65 歳未満の被験者数と比較して少なかったため，結果の解釈には注意が必要である。

プラセボ対照併合解析集団では，年齢に関して，65 歳未満のすべての部分集団の有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び Grade 3 以上の有害事象に一貫した傾向は認められなかった（ISS Table 2.4　1.4.2）。65 歳未満の部分集団と 65 歳以上 75 歳以下の部分集団を比較したところ，重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，UPA 併合群及び PBO 併合群とも 65 歳以上 75 歳以下の部分集団の方が高かった（ISS Table 2.4.　1.4.3）。長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団でも同様の傾向が認められた（ISS Table 2.4　2.5.2 及び Table 2.4　2.5.3）。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団では，65 歳未満のすべての部分集団の有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び Grade 3 以上の有害事象に一貫した傾向は認められなかった。65 歳未満の部分集団と 65 歳以上 75 歳以下の部分集団を比較したところ，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現率（件 / 100 人年）は，65 歳以上 75 歳以下の部分集団の方が高かった。また，重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は 65 歳未満の部分集団ではウパダシチニブの両群で発現率がおおむね同程度であったが，65 歳以上 75 歳以下の部分集団では，30 mg 併合群で発現率が高かった（Updated ISS Table 2.4　2.5.2 及び Table 2.4　2.5.3）。

プラセボ対照併合解析集団及び長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の UPA 併合群では，非黒色腫皮膚癌を含む悪性腫瘍，及び非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍は，いずれも 40 歳以上の成人で認められ，40 歳未満の成人又は青年の部分集団では認められなかった。PBO 併合群では，いずれの部分集団でも悪性腫瘍は認められなかった（ISS Table 2.4 1.4.16 及び Table 2.4 2.5.9）。好中球減少症はすべての年齢の部分集団で用量依存的に認められ，青少年被験者の UPA 30 mg 併合群で発現割合及び発現率（件 / 100 人年）が高かった。好中球減少症以外には，一貫したパターンや傾向のある有害事象は認められなかった（ISS Table 2.4 1.4.16，Table 2.4 1.4.17，Table 2.4 2.5.9 及び Table 2.4 2.5.10）。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の UPA 併合群では，非黒色腫皮膚癌を含む悪性腫瘍，及び非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍は，いずれも 40 歳以上の成人で認められ，40 歳未満の成人又は青年の部分集団では認められなかった。また，65 歳未満の部分集団と 65 歳以上 75 歳以下の部分集団を比較したところ，クレアチンホスホキナーゼ増加の発現率は，ウパダシチニブの両投与群で 65 歳未満の被験者の方が 65 歳以上の被験者より高く，一方，重篤な感染症，貧血，悪性腫瘍は，65 歳以上 75 歳以下の部分集団で UPA 30 mg 群の発現率が高かった。悪性腫瘍は，投与開始から発生までの時間が短く本剤との関連性が否定された事象であったか，同種の悪性腫瘍の既往を有する事象であった。その他の注目すべき有害事象については，65 歳未満の集団と高齢者集団で一貫した傾向は認められなかったが，結果の解釈には 65 歳以上の被験者数が少ないことを考慮する必要があった。好中球減少症はすべての年齢の部分集団で用量依存的に認められ，青少年被験者の UPA 30 mg 併合群で発現率（件 / 100 人年）が高かった。青少年被験者では好中球減少症以外には，一貫したパターンや傾向のある有害事象は認められなかった（Updated ISS Table 2.4 2.5.9 及び Table 2.4 2.5.10）。

2.7.4.5.2.1.3 性別

プラセボ対照併合解析集団の UPA 併合群では，有害事象，重篤な有害事象，Grade 3 以上の有害事象，及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，男性と女性でおおむね同程度であった（ISS Table 2.4 1.4.4）。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率（件 / 100 人年）は UPA 15 mg 併合群のみで女性が高かった。有害事象，重篤な有害事象，及び Grade 3 以上の有害事象の発現率（件 / 100 人年）は，男性と女性でおおむね同程度であった（ISS Table Table 2.4 2.5.4）。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団でも申請時と同様の傾向が認められた（Updated ISS Table 2.4 2.5.4）。

プラセボ対照併合解析集団及び長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の各 UPA 併合群では，特に注目すべき有害事象のほとんどについて，男性と女性で発現割合及び発現率（件 / 100 人年）はおおむね同程度であった（ISS Table 2.4 1.4.18 及び Table 2.4 2.5.11）。

いずれの UPA 併合群でも，クレアチンホスホキナーゼ増加及び薬剤に関連する肝障害の発現率（件 / 100 人年）は，女性と比較して男性で高かった（ISS Table 2.4 1.4.18 及び Table 2.4 2.5.11）。

悪心，ざ瘡，単純ヘルペスの発現割合及び発現率（件 / 100 人年）は，いずれの UPA 併合群でも女性の方が高い傾向があった（ISS Table 2.4 1.5.4 及び Table 2.4 2.5.18）。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団でも申請時と同様の傾向が認められた（Updated ISS Table 2.4 2.5.11 及び Table 2.4 2.5.18）。

2.7.4.5.2.1.4 BMI

プラセボ対照併合解析集団では，有害事象，重篤な有害事象，Grade 3 以上の有害事象，及び治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は，BMI による部分集団間でおおむね同程度であった（ISS Table 2.4 1.4.5）。長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団では，BMI による部分集団間で有害事象に関して一貫したパターンは認められなかった（ISS Table 2.4 2.5.5）。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団で一貫したパターンは認められなかった（Updated ISS Table 2.4 2.5.5）。

プラセボ対照併合解析集団及び長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の UPA 併合群では，BMI による部分集団間で有害事象及び特に注目すべき有害事象の種類について，一貫したパターンは認められなかった（ISS Table 2.4 1.4.19，Table 2.4 2.5.5 及び Table 2.4 2.5.12）。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の UPA 併合群でも一貫したパターンは認められなかった（Updated ISS Table 2.4 2.5.12 及び Table 2.4 2.5.19）

2.7.4.5.2.1.5 体重

プラセボ対照併合解析集団では，有害事象，重篤な有害事象，Grade 3 以上の有害事象，及び治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は，体重による部分集団間でおおむね同程度であった（<60 kg，60～100 kg，>100 kg）（ISS Tale 2.4 1.4.6.1）。長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団では，体重による部分集団間で有害事象について一貫したパターンは認められなかった（ISS Table 2.4 2.5.6.1）。

プラセボ対照併合解析集団及び長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団で，ベースライン時に 40 kg 未満であった集団についても解析を行ったが，被験者数が合計 6 名であったことから，結論を得ることはできなかった（ISS Table 2.4 1.4.6.2 及び Table 2.4 2.5.6.2）。また，長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団で，ベースライン時又は投与開始後の時点で 40 kg 未満であった被験者について，解析を行った結果，UPA 15 mg 併合群で，有害事象の発現について多い傾向が認められたが，被験者数が少なかったため（UPA 15 mg 併合群 9 名，UPA 30 mg 併合群 7 名），結論を得ることはできなかった（ISS Table 2.4 2.5.6.3）。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団では，体重による部分集団間で有害事象について一貫したパターンは認められなかった（Updated ISS Table 2.4　2.5.6.1，Table 2.4　2.5.6.2 及び Table 2.4　2.5.6.3）。

プラセボ対照併合解析集団及び長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の UPA 併合群では，体重による部分集団間で有害事象及び特に注目すべき有害事象の種類について一貫したパターンは認められなかった（ISS Table 2.4　1.4.6.1，Table 2.4　1.4.20.1，Table 2.4　2.5.6.1 及び Table 2.4　2.5.13.1）。
更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の UPA 併合群では，体重による部分集団間で特に注目すべき有害事象について一貫したパターンは認められなかった（Updated ISS Table 2.4　2.5.13.1）。

2.7.4.5.2.1.6　スクリーニング時の推定糸球体濾過率

ベースライン時に推定糸球体濾過率（以下「eGFR」）（単位：mL/min/1.73 m^2）が 40 以上 60 未満（中等度の腎機能障害）の部分集団の被験者は著しく少なかったため，その他の部分集団との比較は行わなかった。以下には，eGFR（単位：mL/min/1.73 m^2）が 60 以上 90 未満（軽度な腎機能障害）及び 90 以上（正常の腎機能）の結果を示す。

プラセボ対照併合解析集団では，有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，及び Grade 3 以上の有害事象の発現割合について，軽度な腎機能障害の部分集団と正常な腎機能の部分集団に一貫したパターンは認められなかった（ISS Table 2.4　1.4.7）。特に注目すべき有害事象の大部分は発現被験者数が少なかったため，スクリーニング時の推定糸球体濾過率別に比較することは困難であった（ISS Table 2.4　1.4.21）。重篤な感染症，日和見感染（結核及び帯状疱疹は除く）及び帯状疱疹の発現被験者数については，2 つの UPA 併合群とも，正常な腎機能の部分集団と比較して，軽度な腎機能障害の部分集団の方が数値的にわずかに少なかった。しかしながら，悪性腫瘍は中等度の腎機能障害の部分集団で 1 名発現したことを除き，いずれも軽度な腎機能障害の部分集団で認められた。
長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団では，有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，及び Grade 3 以上の有害事象の発現率（件 / 100 人年）について，軽度な腎機能障害の部分集団及び正常な腎機能の部分集団に一貫したパターンは認められなかった（ISS Table 2.4　2.5.7）。特に注目すべき有害事象の大部分は発現被験者数が限られていたが（ISS Table 2.4　2.5.14），重篤な感染症，日和見感染（結核及び帯状疱疹は除く）及び帯状疱疹の発現率（件 / 100 人年）については，いずれの UPA 併合群でも発現率（件 / 100 人年）は，正常な腎機能の部分集団と比較して，軽度な腎機能障害の部分集団の方が数値的にわずかに低く，その傾向はプラセボ対照併合集団の結果と同様であった。しかし，貧血の発現率（件 / 100 人年）は，正常な腎機能の部分集団と比較して，軽度な腎機能障害の部分集団の方が高かった。

また，悪性腫瘍のほとんどは，軽度な腎機能障害の部分集団で認められた（ISS Table 2.4　2.5.14）。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団では，有害事象発現の傾向は長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団と同様であった。すなわち有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，及び Grade 3 以上の有害事象の発現率（件 / 100 人年）について，軽度の腎機能障害の部分集団及び正常な腎機能の部分集団に一貫したパターンは認められなかった（Updated ISS Table 2.4　2.5.7）。特に注目すべき有害事象の大部分は発現被験者数が限られていたが（Updated ISS Table 2.4　2.5.14），重篤な感染症，日和見感染（結核及び帯状疱疹は除く）及び帯状疱疹の発現率（件 / 100 人年）については，いずれの UPA 併合群でも発現率（件 / 100 人年）は，正常な腎機能の部分集団と比較して，軽度な腎機能障害の部分集団の方が数値的にわずかに低く，その傾向はプラセボ対照併合集団の結果と同様であった。しかし，貧血の発現率（件 / 100 人年）は，正常な腎機能の部分集団と比較して，軽度の腎機能障害の部分集団の方が高かった。また，悪性腫瘍のほとんどは，軽度な腎機能障害の部分集団で認められた（Updated ISS Table 2.4　2.5.14）。

2.7.4.5.2.2　外因性要因

本項では，安全性併合解析の部分集団（外因性要因）の結果を示す。

プラセボ対照併合解析集団（16 週，M16-045 試験，M16-047 試験，M17-377 試験，M16-048 試験及び M18-891 試験）の併用薬の有無別の有害事象の概要（発現割合）を ISS Table 2.4　1.8.1 に，有害事象の発現割合（SOC 及び基本語別）を ISS Table 2.4　1.8.5 に示した。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の併用薬の有無別の有害事象の概要（100 人年あたりの発現率）を ISS Table 2.4　2.10.1 に，100 人年あたりの有害事象の発現率（SOC 及び基本語別）を ISS Table 2.4　2.10.3 に示した。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の併用薬の有無別の有害事象の概要（100 人年あたりの発現率）を Updated ISS Table 2.4　2.10.1 に，100 人年あたりの有害事象の発現率（SOC 及び基本語別）を Updated ISS Table 2.4　2.10.3 に示した。

2.7.4.5.2.2.1　副腎皮質ステロイド外用薬併用療法

プラセボ対照併合解析集団及び長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団，並びに各 UPA 併合群で，有害事象，重篤な有害事象，Grade 3 以上の有害事象，及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合及び発現率（件 / 100 人年）は，副腎皮質ステロイド外用薬との併用投与の各 UPA 併合群で長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の有害事象の発現率（件 / 100 人年）が高い傾向が認められたことを除き，ウパダシチニブ単独投与と副腎皮質ステロイド外用薬との併用投与でおおむね同程度であった（ISS Table 2.4　1.8.1 及び Table 2.4　2.10.1）。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団では，有害事象，重篤な有害事象，Grade 3 以上の有害事象の発現率（件 / 100 人年）は，ウパダシチニブ単独投与と副腎皮質ステロイド外用薬との併用投与でおおむね同程度であった。

ざ瘡

プラセボ対照併合解析集団及び長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団，並びに各 UPA 併合群で，ざ瘡の発現割合は，ウパダシチニブ単独投与と副腎皮質ステロイド外用薬との併用投与で同程度であった（ISS Table 2.4　1.8.10.3 及び Table 2.4　2.10.8.3）。すべての UPA 併合群で，ざ瘡を発現したほとんどすべての被験者は，顔に発現しており，これらの被験者の約 3 分の 1 は体幹にも発現した。各 UPA 併合群では，ざ瘡は，おもに炎症性の丘疹，膿疱，面皰であった。UPA 併合群の少数の被験者はざ瘡の瘢痕が認められたが，その発現割合は PBO 併合群の割合と同程度かそれよりも低かった（ISS Table 2.4　1.8.10.1 及び Table 2.4　2.10.8.1）。

ざ瘡の危険因子（例：病歴，家族歴）のある被験者の全体的な発現割合は，すべての UPA 併合群で，ウパダシチニブ単独投与と副腎皮質ステロイド外用薬との併用投与でおおむね同程度であった（ISS Table 2.4　2.10.8.2）。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団で，ざ瘡の発現割合は，ざ瘡の発現部位・形態及びざ瘡の危険因子（例：病歴，家族歴）について，ウパダシチニブ単独投与と副腎皮質ステロイド外用薬との併用投与で申請時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団と同様の傾向が認められた（Updated ISS Table 2.4　2.10.8.1，Table 2.4　2.10.8.2 及び Table 2.4　2.10.8.3）。

ヘルペス性状湿疹

ヘルペス性状湿疹を発現した被験者は，いずれの UPA 併合群でも少なかったので，結論は慎重に解釈されるべきである。

プラセボ対照併合解析集団及び長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団，並びに各 UPA 併合群では，ヘルペス性状湿疹の発現割合及び発現率（件 / 100 人年）は，おおむね同程度であり，ウパダシチニブ単独投与と副腎皮質ステロイド外用薬との併用投与の各併合群間で用量依存性は認められなかった（ISS Table 2.4　1.8.10.4 及び Table 2.4　2.10.8.4）。

更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団で，ヘルペス性状湿疹の発現傾向は申請時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団と同様であった（Updated ISS Table 2.4　2.10.8.4）。

特に注目すべき有害事象

プラセボ対照併合解析集団の特に注目すべき有害事象の発現割合は，ウパダシチニブ単独投与及び副腎皮質ステロイド外用薬との併用投与のすべての UPA 併合群で，おおむね同程度とみ

られたが，各併合群で報告された発現件数が少なかったため明確な結論を出すことはできなかった（ISS Table 2.4　1.8.3.1）。

長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の特に注目すべき有害事象の発現率（件 / 100 人年）は，各併合群で，おおむね同程度とみられた（ISS Table 2.4　2.10.2.2）。
更新時の長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団の特に注目すべき有害事象の発現率（件 / 100 人年）は，各併合群で，おおむね同程度であった（Updated ISS Table 2.4　2.10.2.2）。

2.7.4.5.3　薬物相互作用

ウパダシチニブと一般に用いられる併用薬及びチトクロム P450（以下「CYP」）酵素のプローブ基質との薬物相互作用の可能性を複数の第 I 相試験により評価した。これらの試験結果から，以下が示された。CYP3A の強力な誘導剤（リファンピン）は，ウパダシチニブの血漿中曝露量を約半分に減少させる。CYP3A の強力な阻害剤（ケトコナゾール）は，ウパダシチニブの血漿中濃度－時間曲線下面積（以下「AUC」）を 75%，最高血漿中濃度（以下「C_{max}」）を 70%増加させる。強力な CYP2D6 阻害剤，OATP1B 阻害剤，メトトレキサート（以下「MTX」），胃 pH 調整剤，又はスタチンを併用しても，ウパダシチニブの血漿中曝露量に影響を及ぼさない。ウパダシチニブは，MTX，エチニルエストラジオール，レボノルゲストレル，スタチン，又は CYP1A2，CYP2B6，CYP2D6，CYP2C19，CYP2C9 若しくは CYP3A の基質として代謝される薬剤の血漿中曝露量に対して臨床的に意義のある影響を及ぼさない。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

背景

アトピー性皮膚炎は，よく見られる炎症性の皮膚疾患であり，出産年齢である青少年期から若年成人期の女性に多く認められる [82]。アトピー性疾患（喘息，アトピー性皮膚炎及びアレルギー性鼻炎結膜炎を含む）は，妊娠中の女性に最も多く見られる慢性疾患であるが [83]，その一方でアトピー性皮膚炎患者の妊娠転帰を評価した試験は少ない。
慢性炎症性関節炎と妊娠の転帰に関する全体的な観点から、関節リウマチの女性では，関節リウマチのない女性と比較して，早産及び在胎不当過小児を出産するリスクが増加することが報告されている [84, 85, 86]。しかし、アトピー性皮膚炎と妊娠に関する文献は限られているものの、有害な妊娠転帰のリスク増加は示されていない。
ノルウェーの全出生医療データ登録では，アトピー性疾患の有無による女性の出産転帰を評価するため，出産，妊娠及び母体の健康に関するデータを収集した。母体が喘息を罹患していると妊娠転帰に悪影響を及ぼすが，母体のアトピー性疾患罹患が，対照と比較して早産，死産及び新生児死亡のリスク低減に関連するという結果が得られた [87]。他の小規模試験からも，アトピー性皮膚炎を有する女性におけるこれらの結果は支持されている。これらの試験 [87, 88] から確定的な結論を導くことは非常に難しいが，アトピーの免疫学的特徴が妊娠に対する試験結果の

一貫性に好影響を与えている可能性がある。アトピー性皮膚炎が死産に影響するというエビデンスは得られていないが，アトピー性皮膚炎に伴う重複感染（母体のヘルペス性湿疹と胎児の単純ヘルペス感染の同時感染など）が妊娠転帰に悪影響を及ぼす可能性はある。

ウパダシチニブと妊娠

非臨床の胚・胎児発生試験の結果から，ウパダシチニブがラット及びウサギで催奇形性を有することが示されている。ウパダシチニブ投与により，ラットでは母体毒性を伴わない骨格奇形が現れ，ウサギでは母体毒性を伴う心奇形が現れた。ラットの出生前及び出生後の発生試験では，ウパダシチニブは，母体若しくは生殖パラメータ，又は出生児の発育に影響を及ぼさなかった。

ウパダシチニブ臨床開発プログラムでは，授乳中又は妊娠中の女性を試験対象から除外し，すべての妊娠可能な女性被験者が治験実施計画書での規定した避妊法を講じることとした。試験期間中に妊娠が判明した女性被験者では，治験薬の投与を直ちに中止した。試験期間中に報告されたすべての妊娠症例に対して，妊娠及び胎児の転帰の関するデータを要求した。

主要な結果

- M16-045 試験では，投与 16 週時データカットオフまでに 3 名に 4 件（UPA 15 mg 群 1 名 2 件，UPA 30 mg 群 2 名 2 件）の妊娠が報告された。いずれの被験者も，スクリーニング検査時の妊娠検査では陰性を確認しており，妊娠検査で陽性を確認後直ちに治験薬の投与を中止し，人工妊娠中絶を選択した。うち 1 名では選択的人工妊娠中絶の後に再度妊娠が報告され，受胎日は治験薬の最終投与後 22 日又は中絶後 1 週間以降と推定された。被験者は妊娠 39 週目に自然分娩にて出産した。出生児に先天異常はなく，出産時に軽度の高ビリルビン血症が認められた。投与 52 週時データカットオフまでに，新たに 3 例 3 件（UPA 15 mg 群 1 名 1 件，UPA 30 mg 群 2 名 2 件）が妊娠中であると報告されている。UPA 15 mg 群 1 名及び UPA 30 mg 群 1 名は，妊娠期間中に薬剤曝露を受けている。日本人被験者では，妊娠の報告はなかった。
- M16-047 試験では，投与 16 週時データカットオフまでに 3 名（UPA 30 mg 群 2 名，PBO 群 1 名）の妊娠が報告された。UPA 30 mg 群の被験者は，治験薬投与 225 日目に妊娠検査で陽性を確認し，人工妊娠中絶を選択した。被験者は治験薬の投与を中止した。他の UPA 30 mg 群の被験者は，妊娠が確認された治験薬投与 83 日目に治験薬の投与を中止した。出生児に先天異常はなく，出産時及び出産後の合併症は報告されなかった。PBO 群の被験者は，妊娠により治験薬投与 77 日目に治験薬投与を中止した。出生児に先天異常はなく，出産時及び出産後の合併症は報告されなかった。投与 52 週時データカットオフまでに，新たに 3 例 3 件（いずれも UPA 30 mg 群）の妊娠が報告された。1 名は治験薬投与 277 日目に，妊娠初期に自然流産した。被験者は治験薬の投与を中止した。他の 2 名は，妊娠が確認された時点で治験薬の投与を中止し，妊娠継続中である。日本人被験者では，妊娠の報告はなかった。
- M17-377 試験（投与 52 週時データカットオフまで）及び M16-048 試験では，妊娠の報告はなかった。

- 臨床試験による授乳に関する報告はなかった。

2.7.4.5.5 過量投与

ウパダシチニブの偶発的過量投与 1 件が報告された（ISS Table 2.4　2.3.1）。

- 被験者番号 [redacted]（M16-045 試験 UPA 30mg 群）：以前に短期記憶喪失が報告されていた 4[redacted] 歳の女性が，治験薬投与開始 163 日目に誤ってウパダシチニブ 30mg を 2 錠服用した。過量投与は非重篤であり，過量投与に続発する有害事象は認められなかった。その後，本被験者は試験を中止した。

過量投与（基本語）は被験者番号 [redacted]（M16-047 試験，UPA 15mg 群）でも報告されたが，アッヴィ社が再評価した結果，企図的過量投与であったことが判明した。本事象は 2.7.4.2.1.4.1.2.1 項にも記載した。申請以降に新たな過量投与の報告はなかった。

過量投与が起きた場合，副作用の徴候及び症状がないか患者をモニタリングすることが推奨される。副作用を発現した患者には適切な治療を行う必要がある。

2.7.4.5.6 薬物乱用

いずれの臨床試験でも，薬物乱用，薬物依存，又は薬物乱用に関連するその他の情報の報告はなかった。

ウパダシチニブ投与に伴う薬物乱用の根拠及び危惧はない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

アトピー性皮膚炎を対象としたウパダシチニブ臨床開発プログラムのいずれの臨床試験でも離脱症状及び反跳現象の報告はない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

マウス，ラット及びイヌを用いたウパダシチニブの反復投与一般毒性試験，並びに臨床試験により，ウパダシチニブを評価した。ウパダシチニブを 3 種の動物に反復投与したときの平均血漿 C_{max} は，0.0103～13.5 μg/mL であった。これは，アトピー性皮膚炎患者での推奨用量である 15 mg（1 日 1 回）を投与したときの定常状態 C_{max}（0.0376 μg/mL）の 0.27～360 倍である（又は，アトピー性皮膚炎患者に 30 mg［1 日 1 回］を投与したときの定常状態 C_{max}［0.074 μg/mL］の 0.14～180 倍）。これらの試験はいずれも関節リウマチに対するウパダシチニブの承認申請時に提示済みであり，臨床観察所見は中枢神経系作用と関連しないと考えられるもの，又は高用量ウパダシチニブに関連するもの（致死量若しくは致死量に近い用量でのみ生じる一般異常状態の一部）であった。

SOC 別で「神経系障害」及び「精神障害」に属する有害事象を検討したところ，投与 16 週時までの発現割合にウパダシチニブ 15 mg，30 mg 及びプラセボの間で差は認められなかった。

ウパダシチニブが自動車運転及び機械操作に影響を及ぼす，又は精神機能に障害を生じさせる根拠及び危惧はない。

2.7.4.6 市販後データ

2019 年 8 月 16 日（国際誕生日），米国で関節リウマチに対するウパダシチニブ 15 mg の 1 日 1 回投与が初めて承認された。2020 年 7 月 31 日時点で，ウパダシチニブは 50 ヵ国で承認されており，推定累積市販後曝露数は 21838 人年であった。本邦においても 2020 年 1 月 23 日に関節リウマチに対するウパダシチニブ 7.5 mg 及び 15 mg の 1 日 1 回投与が承認された。アッヴィ社は，通常の医薬品安全性監視を通して，新たな潜在的安全性シグナルのモニタリングを継続している。この調査には，市販後報告，すべての情報源（文献を含む）からの重篤及び非重篤な事象の報告，並びに臨床試験で発現した重篤な有害事象の週 1 回の評価，米国食品医薬品局有害事象報告システムデータベースから得られたデータマイニングスコアの四半期ごとの評価，特に注目すべき有害事象の結果を要約した項を含む規定期間ごとの定期報告（定期的安全性最新報告，治験安全性最新報告，定期副作用報告等）及び市販後調査が含まれる。

ウパダシチニブ 15 mg の 1 日 1 回投与の安全性は，2019 年 8 月 16 日から 2020 年 8 月 15 日までに収集した市販後報告（自発報告，非自発的な報告及び文献）をもとに評価した。アッヴィ社のグローバル安全性データベースを検索し，13239 件の報告情報を得た。報告の 91%は非重篤な事象であり，97%は非自発的な報告からの情報であった。当該時点までに得られたウパダシチニブ市販後安全性データの評価から，関節リウマチを対象とした臨床試験と同様の安全性プロファイルが得られた。最も発現割合が高かった MedDRA の SOC は一般・全身障害および投与部位の状態，並びに筋骨格系および結合組織障害であった。最も発現割合が高かった重篤な感染症は肺炎であった。

市販後報告から安全性を評価した結果，ウパダシチニブの投与で新たな安全性リスクは認められなかった。

参考文献

1. Thyssen JP, Skov L, Egeberg A. Cause-specific mortality in adults with atopic dermatitis. J Am Acad Dermatolol. 2018;78(3):506-10.
2. Silverwood RJ, Forbes HJ, Abuabara K, et al. Severe and predominantly active atopic eczema in adulthood and long term risk of cardiovascular disease: population based cohort study. BMJ. 2018;361:k1786.
3. Egeberg A, Skov L, Andersen YMF, et al. Ten-year mortality is increased after hospitalization for atopic dermatitis compared with the general population, but reduced compared with psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2017;76(1):98-105.
4. Xie Q, Dai W, Tang X, et al. Risk of Mental Disorders in Children and Adolescents With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Psychol. 2019; 10:1773.
5. Lee S, Shin A. Association of atopic dermatitis with depressive symptoms and suicidal behaviors among adolescents in Korea: the 2013 Korean youth risk behavior survey. BMC Psychiatry. 2017;17(1):3.
6. Kauppi S, Jokelainen J, Timonen M, et al. Adult Patients with Atopic Eczema have a High Burden of Psychiatric Disease: A Finnish Nationwide Registry Study. Acta Derm Venereol. 2019; 99(7):647-51.
7. Patel KR, Immaneni S, Singam V, et al. Association between atopic dermatitis, depression, and suicidal ideation: A systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol. 2019;80(2):402-10.
8. Sandhu JK, Wu KK, Bui TL, et al. Association Between Atopic Dermatitis and Suicidality: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Dermatol. 2019;155(2):178-87.
9. Kimata H. "Prevalence of suicidal ideation in patients with atopic dermatitis."Suicide Life Threat Behav. 2006;36(1):120-4.
10. Ronnstad AT, Halling-Overgaard AS, Hamann CR, et al. Association of atopic dermatitis with depression, anxiety, and suicidal ideation in children and adults: A systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol. 2018;79(3):448-56.e30.
11. Singhal A, Ross J, Seminog O, Hawton K, Goldacre MJ. Risk of self-harm and suicide in people with specific psychiatric and physical disorders: comparisons between disorders using English national record linkage. J R Soc Med. 2014;107(5):194-204.
12. Kuo WH, Gallo JJ, Tien AY. Incidence of suicide ideation and attempts in adults: the 13-year follow-up of a community sample in Baltimore, Maryland. Psychol Med. 2001;31(7):1181-91.

13. Rich LF, Hanifin JM. Ocular complication of atopic dermatitis and other eczemas. Int Ophthalmol Clin. 1985;25(1):61-76.
14. Pietruszyńska M, Zawadzka-Krajewska A, Duda P, et al. Ophthalmic manifestations of atopic dermatitis. Postepy Dermatol Alergol. 2020;37(2):174-9.
15. Fong AH, Yip PP, Kwok TY, Tsang CW. A 12-year review on the aetiology and surgical outcomes of paediatric rhegmatogenous retinal detachments in Hong Kong. Eye (Lond). 2016;30(3):355-61.
16. Haug SJ, Bhisitkul RB. Risk factors for retinal detachment following cataract surgery. Curr Opin Ophthalmol. 2012;23(1):7-11.
17. Van de Put MAJ, Hooymans JM, Los LI, et al. The incidence of rhegmatogenous retinal detachment in The Netherlands. Ophthalmology. 2013;120(3):616-22.
18. Sasoh M, Mizutani H, Matsubara H, et al. Incidence of retinal detachment associated with atopic dermatitis in Japan: review of cases from 1992 to 2011. Clin Ophthalmol. 2015;9:1129-34.
19. Yoneda K, Okamoto H, Wada Y, et al. Atopic retinal detachment. Report of four cases and a review of the literature. Br J Dermatol. 1995;133(4):586-91.
20. Takahashi M, Suzuma K, Inaba I, et al. Retinal detachment associated with atopic dermatitis. Br J Ophthalmol. 1996;80(1):54-7.
21. Uchio E, Miyakawa K, Ikezawa Z, et al. Systemic and local immunological features of atopic dermatitis patients with ocular complications. Br J Ophthalmol. 1998;82(1):82-7.
22. Ong PY, Leung DYM. The infectious aspects of atopic dermatitis. Immunol Allergy Clin N Am. 2010;30(3):309-21.
23. Patel D, Jahnke MN. Serious complications from Staphylococcal aureus in atopic dermatitis. Pediatr Dermatol. 2015;32(6):792-6.
24. Langan SM, Abuabara K, Henrickson SE, et al. Increased risk of cutaneous and systemic infections in atopic dermatitis-a cohort study. J Invest Dermatol. 2017;137(6):1375-7.
25. Jung JA, Kita H, Yawn BP, et al. Increased risk of serious pneumococcal disease in patients with atopic conditions other than asthma. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(1): 217–21.
26. Serrano L, Patel KR and Silverberg JI. Association between atopic dermatitis and extracutaneous bacterial and mycobacterial infections: A systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol. 2019;80(4):904-12.
27. Strom MA, Silverberg JI. Association between atopic dermatitis and extracutaneous infections in US adults. Br J Dermatol. 2017;176(2):495-7.

28. Ong PY, Leung DYM. Bacterial and Viral Infections in Atopic Dermatitis: a Comprehensive Review. Clin Rev Allergy Immunol. 2016;51(3):329-37.
29. Liaw FY, Huang CF, Hsueh JT, et al. Eczema herpeticum :A medical emergency. Can Fam Physician. 2012; 58(12):1358–61.
30. Narla S, Silverberg JI. Association between atopic dermatitis and serious cutaneous, multiorgan and systemic infections in US adults. Ann Allergy Asthma Immunol. 2018;120(1):66-72.
31. Wollenberg A, Zoch C, Wetzel S, et al. Predisposing factors and clinical features of eczema herpeticum: a retrospective analysis of 100 cases. J Am Acad Dermatol. 2003;49(2):198-205.
32. Hsu DY, Shinkai K, Silverberg JI. Epidemiology of Eczema Herpeticum in Hospitalized U.S. Children: Analysis of a Nationwide Cohort. J Invest Dermatol. 2018;138(2):265-72.
33. Beck LA, Boguniewicz M, Hata T, et al. Phenotype of atopic dermatitis subjects with a history of eczema herpeticum. J Allergy Clin Immunol. 2009;124(2):260-9.
34. Eichenfield LF, Bieber T, Beck LA, et al. Infections in dupilumab clinical trials in atopic dermatitis: a comprehensive pooled analysis. Am J Clin Dermatol. 2019;20:443-356.
35. Winthrop KL, Novosad SA, Baddley JW, et al. Opportunistic infections and biologic therapies in immune-mediated inflammatory diseases: consensus recommendations for infection reporting during clinical trials and postmarketing surveillance. Ann Rheum Dis. 2015;74(12):2107-16.
36. WHO 2019 Report. Available from: https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.（添付せず）
37. Yun H, Yang S, Chen L, et al. Risk of herpes zoster in autoimmune and inflammatory diseases: implications for vaccination. Arthritis Rheumatol. 2016;68(9):2328-37.
38. Silverberg JI. Atopic Dermatitis in Adults. Med Clin North Am. 2020;104(1):157-76.
39. Winthrop KL, Curtis JR, Lindsey S, et al. Herpes zoster and tofacitinib: clinical outcomes and the risk of concomitant therapy. Arthritis Rheumatol. 2017;69(10):1960-8.
40. Hagströmer L, Ye W, Nyrén O, et al. Incidence of cancer among patients with atopic dermatitis. Arch Dermatol. 2005;141(9):1123-7.
41. Arana A, Wentworth CE, Fernández-Vidaurre C, et al. Incidence of cancer in the general population and in patients with or without atopic dermatitis in the U.K [published correction appears in Br J Dermatol. 2011;164(1):230]. Br J Dermatol. 2010;163(5):1036-43.
42. Chou W, Lai P, Hu J, et al. Association between atopic dermatitis and colorectal cancer risk :a nationwide cohort study. Medicine. 2020; 99(1):e18530.

43. Juan C, Shen J, Lin C, et al. Increased risk of lung cancer in patients with eczema: a nationwide cohort study in Taiwan. J Dtsch Dermatol Ges. 2016;14(9):924-31.
44. Mansfield KE, Schmidt SJ, Darvalics B, et al. Association between atopic eczema and cancer in England and Denmark. JAMA Dermatol. 2020;e201948
45. Ruff S, Egeberg A, Andersen YMF, et al. Prevalence of cancer in adult patients with atopic dermatitis: a nationwide study. Acta Derm Venereol. 2017; 97(9):1127-9.
46. Rogers HW, Weinstock MA, Feldman SR, et al. Incidence Estimate of Nonmelanoma Skin Cancer (Keratinocyte Carcinomas) in the U.S. Population, 2012. JAMA Dermatol. 2015;151(10):1081-6.
47. Perera E, Gnaneswaran N, Staines C, et al. Incidence and prevalence of non-melanoma skin cancer in Australia: A systematic review. Australas J Dermatol. 2015;56(4):258-67.
48. Muzic JG, Schmitt AR, Wright AC, et al. Incidence and Trends of Basal Cell Carcinoma and Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Population-Based Study in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. Mayo Clin Proc. 2017;92(6):890-8.
49. Dacosta Byfield S, Chen D, Yim YM, et al. Age distribution of patients with advanced non-melanoma skin cancer in the United States. Arch Dermatol Res. 2013 Nov;305(9):845-50.
50. Leiter U, Keim U, Eigentler T, et al. Incidence, Mortality, and Trends of Nonmelanoma Skin Cancer in Germany. J Invest Dermatol. 2017;137(9):1860-7.
51. Anselmo Lima C, Sampaio Lima M, Maria Da Silva A, et al. Do cancer registries play a role in determining the incidence of non-melanoma skin cancers? Eur J Dermatol. 2018;28(2):169-76.
52. Callens J, Van Eycken L, Henau K, Garmyn M. Epidemiology of basal and squamous cell carcinoma in Belgium: the need for a uniform and compulsory registration. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016;30(11):1912-8.
53. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. Br J Dermatol. 2012;166(5):1069-80.
54. Newlands C, Currie R, Memon A, et al. Non-melanoma skin cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. J Laryngol Otol. 2016;130(S2):S125-32.
55. Videnović G, Miljuš D, Ilić D, et al. Nonmelanoma Skin Cancer in the Population of the City of Belgrade in the Period 1999-2011. Srp Arh Celok Lek. 2015;143(5-6):290-5.
56. Deckert S, Kopkow C, Schmitt J. Nonallergic comorbidities of atopic eczema: an overview of systemic reviews. Allergy 2014; 69: 37-45.

57. Olesen AB, Engholm G, Storm HH, et al. The risk of cancer among patients previously hospitalized for atopic dermatitis. J Invest Dermatol. 2005; 125:445-9.
58. Cho JM, Davie DMR, Wetter DA, et al. Association between atopic dermatitis and squamous cell carcinoma: a case-control study. Int J Dermatol. 2018; 57:313-6.
59. Garritsen F, Van Der Schaft J, Van Den Reek J, et al. Risk of Non-melanoma Skin Cancer in Patients with Atopic Dermatitis Treated with Oral Immunosuppressive Drugs. Acta Derm Venereol. 2017; 97(6): 724-30.
60. Naylor M, Elmets C, Jaracz E, et al. Non‐melanoma skin cancer in patients with atopic dermatitis treated with topical tacrolimus, J Dermatolog Treat. 2005;16(3):149-53.
61. Willemze R. Cutaneous T-cell lymphoma: epidemiology, etiology, and classification. Leuk Lymphoma. 2003;44(Suppl 3):S49-S54.
62. Criscione VD, Weinstock MA. Incidence of Cutaneous T-Cell Lymphoma in the United States, 1973-2002. Arch Dermatol. 2007;143(7):854-9.
63. Legendre L, Barnetche T, Mazereeuw-Hautier J, et al. Risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis and the role of topical treatment: A systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol. 2015;72(6), 992-1002.
64. Quaglino P, Pimpinelli N, Berti E, et al. Time course, clinical pathways, and long-term hazards risk trends of disease progression in patients with classic mycosis fungoides: a multicenter, retrospective follow-up study from the Italian Group of Cutaneous Lymphomas. Cancer. 2012;118(23):5830-9.
65. Silverberg JI. Adult-Onset atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(1):28-33.
66. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. J Clin Oncol. 2011;29(18):2598-607.
67. Xie F, Yun H, Bernatsky S, et al. Brief report: risk of gastrointestinal perforation among rheumatoid arthritis patients receiving tofacitinib, tocilizumab, or other biologic treatments. Arthritis Rheumatol. 2016;68(11):2612-7.

68. Strangfeld A, Richter A, Siegmund B, et al. Risk for lower intestinal perforations in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in comparison to treatment with other biologic or conventional synthetic DMARDs. Ann Rheum Dis. 2017;76(3):504-10.
69. Kuhn KA, Manieri NA, Liu TC, et al. IL-6 stimulates intestinal epithelial proliferation and repair after injury. PloS one,2014:9(12):e114195.
70. Drury KE, Schaeffer M, Silverberg JI. Association Between Atopic Disease and Anemia in US Children. JAMA Pediatr. 2016;170(1):29-34.
71. Symmons DP, Farr M, Salmon M, et al. Lymphopenia in rheumatoid arthritis. J R Soc Med. 1989;82(8):462-3.
72. Schulze-Koops H. Lymphopenia and autoimmune diseases. Arthritis Res Ther. 2004;6(4):178-80.
73. Furumoto Y, Gadina M. The arrival of JAK inhibitors: advancing the treatment of immune and hematologic disorders. BioDrugs. 2013;27(5):431-8.
74. Olumiant® (baricitinib) tablets, for oral use [Prescribing Information]. Indianapolis, IN; Eli Lilly and Company. 2018.
75. Xeljanz (tofacitinib) tablets, for oral use XELJANZ® XR (tofacitinib) extended-release tablets, for oral use [package insert]. New York, NY; US Pfizer Laboratories, 2018.
76. Anjara P, Jiang M, Mundae M. Symptomatic elevation creatine kinase following treatment of rheumatoid arthritis with baricitinib. Clin Rheumatol. 2020;39(2):613-4.
77. Ascott A, Mulick A, Yu AM, et al. Atopic eczema and major cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis of population-based studies. J Allergy Clin Immunol. 2019;143(5):1821-9.
78. Calzavara Pinton P, Cristaudo A, Foti C, et al. Diagnosis and management of moderate to severe adult atopic dermatitis: a Consensus by the Italian Society of Dermatology and Venereology (SIDeMaST), the Italian Association of Hospital Dermatologists (ADOI), the Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAIC), and the Italian Society of Allergological, Environmental and Occupational Dermatology (SIDAPA). G Ital Dermatol Venereol. 2018;153(2):133-45.
79. Brunner PM, Silverberg JI, Guttman-Yassky E, et al. Increasing comorbidities suggest that atopic dermatitis is a systemic disorder. J Invest Dermatol. 2017;137(1):18-25.
80. Food and Drug Administration. Medical review(s): Dupixent (dupilumab). Application number: 761055Org1s000. US Food and Drug Administration., Center for Drug Evaluation and Research;

2016. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/761055Orig1s000MedR.pdf.（添付せず）.

81. Shaheen MS, Silverberg JI. Association of inflammatory skin diseases with venous thromboembolism in US adults. Arch Dermatol Res. s00403-020-02099-6.
82. Vestergaard C, Wollenberg A, Barbarot S, et al. European task force on atopic dermatitis position paper: treatment of parental atopic dermatitis during preconception, pregnancy and lactation period [published correction appears in J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 Feb;34(2):426-7]. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33(9):1644-59.
83. Koutroulis I, Papoutsis J, Kroumpouzos G. Atopic Dermatitis in Pregnancy: Current Status and Challenges. Obstet Gynecol Surv. 2011;66(10):654-63.
84. Reed SD, Vollan TA, Svec MA. Pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis in Washington State. Matern Child Health J. 2006;10(4):361-6.
85. Norgaard M, Larsson H, Pedersen L, et al. Rheumatoid arthritis and birth outcomes: a Danish and Swedish nationwide prevalence study. J Intern Med. 2010;268(4):329-37.
86. Smith CJ, Förger F, Bandoli G, et al. Factors associated with preterm delivery among women with rheumatoid arthritis and women with juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2019;71(8):1019-27.
87. Trønnes H, Wilcox AJ, Markestad T, et al. Associations of maternal atopic diseases with adverse pregnancy outcomes: a national cohort study. Paediatr Perinat Epidemiol. 2014;28(6):489-97.
88. Seeger JD, Lanza LL, West WA, et al. Pregnancy and pregnancy outcome among women with inflammatory skin diseases. Dermatology. 2007;214(1):32-9.

2.7.4.7 付録

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7-1. プラセボ対照併合解析集団（16 週，M16-045 試験，M16-047 試験，M17-377 試験，M16-048 試験及び M18-891 試験）の被験者の内訳（全体集団）

	Overall		
		Active	
	Placebo (N=992) n (%)	UPA 15 mg QD (N=990) n (%)	UPA 30 mg QD (N=997) n (%)
Overall			
Completed Study Drug during Placebo-Controlled Period	869 (87.6)	947 (95.7)	951 (95.4)
Prematurely Discontinued Study Drug	119 (12.0)	42 (4.2)	46 (4.6)
Adverse Event (AE)	21 (2.1)	15 (1.5)	16 (1.6)
Withdrew Consent	29 (2.9)	7 (0.7)	13 (1.3)
Lost to Follow-Up	10 (1.0)	5 (0.5)	4 (0.4)
Lack of Efficacy	38 (3.8)	9 (0.9)	1 (0.1)
EASI Score - Worsening of 25% Criteria Was Met	3 (0.3)	0	1 (0.1)
Protocol-Mandated Discontinuation Due to Systemic Rescue	5 (0.5)	1 (0.1)	2 (0.2)
Other	13 (1.3)	5 (0.5)	9 (0.9)

Note: The primary reason of study drug discontinuation is displayed in this table.

相互参照：ISS Table 2.1　1.1

表 2.7.4.7-2. プラセボ対照併合解析集団（16 週，M16-045 試験，M16-047 試験，M17-377 試験，M16-048 試験及び M18-891 試験）の被験者の内訳（日本人集団）

	Japan		
		Active	
	Placebo (N=124) n (%)	UPA 15 mg QD (N=125) n (%)	UPA 30 mg QD (N=127) n (%)
Overall			
Completed Study Drug during Placebo-Controlled Period	112 (90.3)	123 (98.4)	121 (95.3)
Prematurely Discontinued Study Drug	12 (9.7)	2 (1.6)	6 (4.7)
Adverse Event (AE)	3 (2.4)	2 (1.6)	1 (0.8)
Withdrew Consent	5 (4.0)	0	3 (2.4)
Lost to Follow-Up	0	0	0
Lack of Efficacy	2 (1.6)	0	0
EASI Score - Worsening of 25% Criteria Was Met	0	0	0
Protocol-Mandated Discontinuation Due to Systemic Rescue	1 (0.8)	0	0
Other	1 (0.8)	0	2 (1.6)

Note: The primary reason of study drug discontinuation is displayed in this table.

相互参照：ISS Table 2.1　1.1_J

表 2.7.4.7-3. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M16-045 試験，M16-047 試験，M17-377 試験及び M18-891 試験）の被験者の内訳（全体集団）

	Overall	
	UPA 15 mg QD (N=1371) n (%)	UPA 30 mg QD (N=1378) n (%)
Overall		
Subjects On-Going	1233 (89.9)	1264 (91.7)
Prematurely Discontinued Study Drug	138 (10.1)	114 (8.3)
Adverse Event (AE)	29 (2.1)	37 (2.7)
Withdrew Consent	33 (2.4)	29 (2.1)
Lost to Follow-Up	12 (0.9)	11 (0.8)
Lack of Efficacy	52 (3.8)	13 (0.9)
EASI Score - Worsening of 25% Criteria Was Met	1 (<0.1)	2 (0.1)
Protocol-Mandated Discontinuation Due to Systemic Rescue	1 (<0.1)	3 (0.2)
Other	10 (0.7)	19 (1.4)

Note: The primary reason of study drug discontinuation is displayed in this table.

相互参照：ISS Table 2.1　2.1

表 2.7.4.7-4. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M16-045 試験，M16-047 試験，M17-377 試験及び M18-891 試験）の被験者の内訳（日本人集団）

	Japan	
	UPA 15 mg QD (N=177) n (%)	UPA 30 mg QD (N=181) n (%)
Overall		
Subjects On-Going	168 (94.9)	171 (94.5)
Prematurely Discontinued Study Drug	9 (5.1)	10 (5.5)
Adverse Event (AE)	4 (2.3)	2 (1.1)
Withdrew Consent	2 (1.1)	7 (3.9)
Lost to Follow-Up	1 (0.6)	0
Lack of Efficacy	2 (1.1)	0
EASI Score - Worsening of 25% Criteria Was Met	0	0
Protocol-Mandated Discontinuation Due to Systemic Rescue	0	0
Other	0	1 (0.6)

Note: The primary reason of study drug discontinuation is displayed in this table.

相互参照：ISS Table 2.1　2.1_J

表 2.7.4.7-5. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M16-045 試験，M16-047 試験，M17-377 試験及び M18-891 試験）の被験者の内訳（全体集団，更新時）

	Overall	
	UPA 15 mg QD (N=1372) n (%)	UPA 30 mg QD (N=1380) n (%)
Overall		
Subjects On-Going	1167 (85.1)	1215 (88.0)
Prematurely Discontinued Study Drug	205 (14.9)	165 (12.0)
Adverse Event (AE)	41 (3.0)	49 (3.6)
Withdrew Consent	44 (3.2)	41 (3.0)
Lost to Follow-Up	24 (1.7)	15 (1.1)
Lack of Efficacy	72 (5.2)	28 (2.0)
EASI Score - Worsening of 25% Criteria Was Met	2 (0.1)	2 (0.1)
Protocol-Mandated Discontinuation Due to Systemic Rescue	2 (0.1)	4 (0.3)
Other	20 (1.5)	26 (1.9)

Note: The primary reason for study drug discontinuation is displayed in this table.

相互参照：Updated ISS Table 2.1　2.1

表 2.7.4.7-6. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M16-045 試験，M16-047 試験，M17-377 試験及び M18-891 試験）の被験者の内訳（日本人集団，更新時）

	Japan	
	UPA 15 mg QD (N=177) n (%)	UPA 30 mg QD (N=181) n (%)
Overall		
Subjects On-Going	163 (92.1)	164 (90.6)
Prematurely Discontinued Study Drug	14 (7.9)	17 (9.4)
Adverse Event (AE)	5 (2.8)	4 (2.2)
Withdrew Consent	6 (3.4)	8 (4.4)
Lost to Follow-Up	1 (0.6)	2 (1.1)
Lack of Efficacy	2 (1.1)	1 (0.6)
EASI Score - Worsening of 25% Criteria Was Met	0	0
Protocol-Mandated Discontinuation Due to Systemic Rescue	0	0
Other	0	2 (1.1)

Note: The primary reason for study drug discontinuation is displayed in this table.

相互参照：Updated ISS Table 2.1　2.1_J

表 2.7.4.7-7. プラセボ対照併合解析集団（16 週，M16-045 試験，M16-047 試験，M17-377 試験，M16-048 試験及び M18-891 試験）の人口統計学的特性（カテゴリカルデータ）（全体集団及び日本人集団）

	Japan			Overall		
		Active			Active	
Status	Placebo (N=124) n (%)	UPA 15 mg QD (N=125) n (%)	UPA 30 mg QD (N=127) n (%)	Placebo (N=992) n (%)	UPA 15 mg QD (N=990) n (%)	UPA 30 mg QD (N=997) n (%)
Sex						
Female	25 (20.2)	32 (25.6)	28 (22.0)	418 (42.1)	401 (40.5)	399 (40.0)
Male	99 (79.8)	93 (74.4)	99 (78.0)	574 (57.9)	589 (59.5)	598 (60.0)
Age (years)						
< 18	10 (8.1)	11 (8.8)	12 (9.4)	124 (12.5)	124 (12.5)	124 (12.4)
>= 18 - < 40	58 (46.8)	59 (47.2)	68 (53.5)	530 (53.4)	552 (55.8)	540 (54.2)
>= 40 - < 65	56 (45.2)	53 (42.4)	46 (36.2)	297 (29.9)	277 (28.0)	278 (27.9)
>= 65 - < 75	0	2 (1.6)	1 (0.8)	39 (3.9)	36 (3.6)	51 (5.1)
>= 75	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.4)
Race						
White	0	0	0	629 (63.4)	591 (59.7)	630 (63.2)
Black or African American	0	0	0	61 (6.1)	72 (7.3)	45 (4.5)
Asian	124 (100)	125 (100)	127 (100)	281 (28.3)	292 (29.5)	298 (29.9)
American Indian/Alaska Native	0	0	0	9 (0.9)	8 (0.8)	5 (0.5)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	2 (0.2)	7 (0.7)	2 (0.2)
Other	0	0	0	0	0	0
Multiple	0	0	0	10 (1.0)	20 (2.0)	17 (1.7)

Note: Percentages calculated on non-missing values.

Status	Japan Placebo (N=124) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=125) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=127) n (%)	Overall Placebo (N=992) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=990) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=997) n (%)
Geographic Region						
North America	0	0	0	372 (37.5)	370 (37.4)	376 (37.7)
Western Europe and Oceania	0	0	0	312 (31.5)	292 (29.5)	284 (28.5)
Latin America	0	0	0	14 (1.4)	11 (1.1)	22 (2.2)
Eastern Europe	0	0	0	89 (9.0)	104 (10.5)	92 (9.2)
Japan	124 (100)	125 (100)	127 (100)	124 (12.5)	125 (12.6)	127 (12.7)
Asia (excluding Japan)	0	0	0	72 (7.3)	80 (8.1)	86 (8.6)
Other	0	0	0	9 (0.9)	8 (0.8)	10 (1.0)
Ethnicity						
Hispanic or Latino	0	0	0	89 (9.0)	93 (9.4)	85 (8.5)
Not Hispanic or Latino	124 (100)	125 (100)	127 (100)	903 (91.0)	897 (90.6)	912 (91.5)
Weight (kg)						
< 60	40 (32.3)	50 (40.0)	42 (33.1)	216 (21.8)	238 (24.0)	228 (22.9)
>= 60 - < 100	84 (67.7)	74 (59.2)	82 (64.6)	677 (68.4)	661 (66.8)	686 (68.8)
>= 100	0	1 (0.8)	3 (2.4)	97 (9.8)	91 (9.2)	83 (8.3)
Missing	0	0	0	2	0	0

Note: Percentages calculated on non-missing values.

Status	Japan Placebo (N=124) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=125) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=127) n (%)	Overall Placebo (N=992) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=990) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=997) n (%)
Body Mass Index (kg/m^2)						
< 25	70 (56.5)	84 (67.2)	85 (66.9)	474 (48.2)	530 (53.6)	529 (53.3)
>= 25	54 (43.5)	41 (32.8)	42 (33.1)	510 (51.8)	458 (46.4)	464 (46.7)
Missing	0	0	0	8	2	4

Note: Percentages calculated on non-missing values.

相互参照：ISS Table 2.2　1.2.1

表 2.7.4.7-8. プラセボ対照併合解析集団（16 週，M16-045 試験，M16-047 試験，M17-377 試験，M16-048 試験及び M18-891 試験）の人口統計学的特性（連続データ）（全体集団）

			Overall				
Variable	Treatment	N	Mean	SD	Median	Min	Max
Age (years)	Placebo	992	34.5	15.07	31.0	12	75
	UPA 15 mg QD	990	33.7	15.01	29.0	12	75
	UPA 30 mg QD	997	34.7	15.60	30.0	12	75
Weight (kg)	Placebo	990	75.3	19.58	73.0	38.3	175.0
	UPA 15 mg QD	990	73.9	19.44	70.5	33.0	169.0
	UPA 30 mg QD	997	74.0	17.98	71.2	36.3	151.0
Body Mass Index (kg/m^2)	Placebo	984	26.1	5.81	25.1	15.7	58.6
	UPA 15 mg QD	988	25.6	5.91	24.4	15.3	55.4
	UPA 30 mg QD	993	25.7	5.62	24.5	15.6	55.7

相互参照：ISS Table 2.2　1.2.2

表 2.7.4.7-9. プラセボ対照併合解析集団（16 週，M16-045 試験，M16-047 試験，M17-377 試験，M16-048 試験及び M18-891 試験）の人口統計学的特性（連続データ）（日本人集団）

			Japan				
Variable	Treatment	N	Mean	SD	Median	Min	Max
Age (years)	Placebo	124	36.8	12.11	38.0	13	59
	UPA 15 mg QD	125	36.4	13.01	37.0	13	68
	UPA 30 mg QD	127	34.7	12.13	34.0	13	66
Weight (kg)	Placebo	124	67.6	12.44	65.8	43.7	98.0
	UPA 15 mg QD	125	64.8	13.12	64.1	36.1	105.0
	UPA 30 mg QD	127	66.0	14.12	64.5	40.6	103.4
Body Mass Index (kg/m^2)	Placebo	124	24.3	3.96	24.1	15.7	35.4
	UPA 15 mg QD	125	23.6	3.88	22.5	15.5	34.9
	UPA 30 mg QD	127	23.7	4.33	23.0	16.7	36.0

相互参照：ISS Table 2.2　1.2.2_J

表 2.7.4.7-10. プラセボ対照併合解析集団（16 週，M16-045 試験，M16-047 試験，M17-377 試験，M16-048 試験及び M18-891 試験）の青少年被験者の人口統計学的特性（カテゴリカルデータ）（全体集団及び日本人集団）

	---------- Japan ----------			---------- Overall ----------		
		-------Active-------			-------Active-------	
Status	Placebo (N=10) n (%)	UPA 15 mg QD (N=11) n (%)	UPA 30 mg QD (N=12) n (%)	Placebo (N=124) n (%)	UPA 15 mg QD (N=124) n (%)	UPA 30 mg QD (N=124) n (%)
Sex						
Female	2 (20.0)	3 (27.3)	2 (16.7)	68 (54.8)	60 (48.4)	51 (41.1)
Male	8 (80.0)	8 (72.7)	10 (83.3)	56 (45.2)	64 (51.6)	73 (58.9)
Age (years)						
< 18	10 (100)	11 (100)	12 (100)	124 (100)	124 (100)	124 (100)
>= 18	0	0	0	0	0	0
Race						
White	0	0	0	83 (66.9)	80 (64.5)	84 (67.7)
Black or African American	0	0	0	9 (7.3)	11 (8.9)	6 (4.8)
Asian	10 (100)	11 (100)	12 (100)	28 (22.6)	26 (21.0)	30 (24.2)
American Indian/Alaska Native	0	0	0	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	2 (1.6)	0
Other	0	0	0	0	0	0
Multiple	0	0	0	2 (1.6)	4 (3.2)	3 (2.4)

Note: Percentages calculated on non-missing values.

Status	Japan Placebo (N=10) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=11) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=12) n (%)	Overall Placebo (N=124) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=124) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=124) n (%)
Geographic Region						
North America	0	0	0	50 (40.3)	50 (40.3)	51 (41.1)
Western Europe and Oceania	0	0	0	30 (24.2)	29 (23.4)	23 (18.5)
Latin America	0	0	0	1 (0.8)	2 (1.6)	4 (3.2)
Eastern Europe	0	0	0	21 (16.9)	22 (17.7)	21 (16.9)
Japan	10 (100)	11 (100)	12 (100)	10 (8.1)	11 (8.9)	12 (9.7)
Asia (excluding Japan)	0	0	0	6 (4.8)	6 (4.8)	10 (8.1)
Other	0	0	0	6 (4.8)	4 (3.2)	3 (2.4)
Ethnicity						
Hispanic or Latino	0	0	0	14 (11.3)	20 (16.1)	14 (11.3)
Not Hispanic or Latino	10 (100)	11 (100)	12 (100)	110 (88.7)	104 (83.9)	110 (88.7)
Weight (kg)						
< 60	7 (70.0)	10 (90.9)	8 (66.7)	62 (50.0)	70 (56.5)	64 (51.6)
>= 60 - < 100	3 (30.0)	1 (9.1)	4 (33.3)	57 (46.0)	51 (41.1)	58 (46.8)
>= 100	0	0	0	5 (4.0)	3 (2.4)	2 (1.6)

Note: Percentages calculated on non-missing values.

Status	Japan Placebo (N=10) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=11) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=12) n (%)	Overall Placebo (N=124) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=124) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=124) n (%)
Body Mass Index (kg/m^2)						
< 25	6 (60.0)	11 (100)	8 (66.7)	83 (67.5)	97 (78.9)	92 (74.2)
>= 25	4 (40.0)	0	4 (33.3)	40 (32.5)	26 (21.1)	32 (25.8)
Missing	0	0	0	1	1	0

Note: Percentages calculated on non-missing values.

相互参照：ISS Table 2.2　1.3.1

表 2.7.4.7-11. プラセボ対照併合解析集団（16 週，M16-045 試験，M16-047 試験，M17-377 試験，M16-048 試験及び M18-891 試験）の青少年被験者の人口統計学的特性（連続データ）（全体集団）

			Overall				
Variable	Treatment	N	Mean	SD	Median	Min	Max
Age (years)	Placebo	124	15.3	1.69	15.5	12	18
	UPA 15 mg QD	124	15.5	1.76	16.0	12	18
	UPA 30 mg QD	124	15.7	1.74	16.0	12	18
Weight (kg)	Placebo	124	63.4	16.45	59.8	40.1	106.1
	UPA 15 mg QD	124	61.1	15.19	57.1	40.0	125.5
	UPA 30 mg QD	124	63.0	15.88	59.1	37.4	135.6
Body Mass Index (kg/m^2)	Placebo	123	23.5	5.19	22.0	16.3	40.0
	UPA 15 mg QD	123	22.6	4.77	21.2	16.2	41.5
	UPA 30 mg QD	124	22.7	4.58	21.5	15.8	38.9

相互参照：ISS Table 2.2　1.3.2

表 2.7.4.7-12. プラセボ対照併合解析集団（16 週，M16-045 試験，M16-047 試験，M17-377 試験，M16-048 試験及び M18-891 試験）の青少年被験者の人口統計学的特性（連続データ）（日本人集団）

			Japan				
Variable	Treatment	N	Mean	SD	Median	Min	Max
Age (years)	Placebo	10	15.2	1.81	15.0	13	18
	UPA 15 mg QD	11	15.5	1.86	16.0	13	18
	UPA 30 mg QD	12	16.6	1.51	17.0	13	18
Weight (kg)	Placebo	10	60.5	11.44	58.1	44.3	83.6
	UPA 15 mg QD	11	51.1	6.88	49.4	41.2	66.8
	UPA 30 mg QD	12	59.1	12.29	54.3	42.7	82.7
Body Mass Index (kg/m^2)	Placebo	10	23.4	4.53	21.5	18.1	31.8
	UPA 15 mg QD	11	20.2	1.58	19.7	17.9	22.6
	UPA 30 mg QD	12	22.7	3.74	21.5	16.7	29.3

相互参照：ISS Table 2.2　1.3.2_J

表 2.7.4.7-13. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M16-045 試験，M16-047 試験，M17-377 試験及び M18-891 試験）の人口統計学的特性（カテゴリカルデータ）（全体集団及び日本人集団，更新時）

	---------- Japan ----------		---------- Overall ----------	
Status	UPA 15 mg QD (N=177) n (%)	UPA 30 mg QD (N=181) n (%)	UPA 15 mg QD (N=1372) n (%)	UPA 30 mg QD (N=1380) n (%)
Sex				
Female	43 (24.3)	38 (21.0)	564 (41.1)	563 (40.8)
Male	134 (75.7)	143 (79.0)	808 (58.9)	817 (59.2)
Age (years)				
< 18	16 (9.0)	16 (8.8)	181 (13.2)	180 (13.0)
>= 18 - < 40	82 (46.3)	92 (50.8)	759 (55.3)	736 (53.3)
>= 40 - < 65	77 (43.5)	72 (39.8)	383 (27.9)	395 (28.6)
>= 65 - < 75	2 (1.1)	1 (0.6)	49 (3.6)	64 (4.6)
>= 75	0	0	0	5 (0.4)
Race				
White	0	0	837 (61.0)	876 (63.5)
Black or African American	0	0	89 (6.5)	58 (4.2)
Asian	177 (100)	181 (100)	405 (29.5)	409 (29.6)
American Indian/Alaska Native	0	0	9 (0.7)	11 (0.8)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	7 (0.5)	3 (0.2)
Other	0	0	0	0
Multiple	0	0	25 (1.8)	23 (1.7)

Note: Percentages calculated on non-missing values.

Status	Japan UPA 15 mg QD (N=177) n (%)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) n (%)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) n (%)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) n (%)
Geographic Region				
North America	0	0	491 (35.8)	502 (36.4)
Western Europe and Oceania	0	0	412 (30.0)	407 (29.5)
Latin America	0	0	21 (1.5)	26 (1.9)
Eastern Europe	0	0	141 (10.3)	138 (10.0)
Japan	177 (100)	181 (100)	177 (12.9)	181 (13.1)
Asia (excluding Japan)	0	0	116 (8.5)	113 (8.2)
Other	0	0	14 (1.0)	13 (0.9)
Ethnicity				
Hispanic or Latino	0	0	126 (9.2)	117 (8.5)
Not Hispanic or Latino	177 (100)	181 (100)	1246 (90.8)	1263 (91.5)
Weight (kg)				
< 60	65 (36.7)	59 (32.6)	331 (24.2)	309 (22.4)
>= 60 - < 100	111 (62.7)	119 (65.7)	911 (66.5)	955 (69.2)
>= 100	1 (0.6)	3 (1.7)	128 (9.3)	116 (8.4)
Missing	0	0	2	0

Note: Percentages calculated on non-missing values.

Status	Japan UPA 15 mg QD (N=177) n (%)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) n (%)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) n (%)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) n (%)
Body Mass Index (kg/m^2)				
< 25	111 (62.7)	117 (64.6)	723 (52.9)	704 (51.3)
>= 25	66 (37.3)	64 (35.4)	643 (47.1)	668 (48.7)
Missing	0	0	6	8

Note: Percentages calculated on non-missing values.

相互参照：Updated ISS Table 2.2　2.2.1

表 2.7.4.7-14. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M16-045 試験，M16-047 試験，M17-377 試験及び M18-891 試験）の人口統計学的特性（連続データ）（全体集団，更新時）

		---------- Overall ----------					
Variable	Treatment	N	Mean	SD	Median	Min	Max
Age (years)	UPA 15 mg QD	1372	33.5	14.88	29.0	12	74
	UPA 30 mg QD	1380	34.6	15.41	31.0	12	75
Weight (kg)	UPA 15 mg QD	1370	74.0	19.83	71.2	33.0	175.0
	UPA 30 mg QD	1380	74.3	18.00	72.0	36.3	151.0
Body Mass Index (kg/m^2)	UPA 15 mg QD	1366	25.7	5.95	24.5	15.3	58.6
	UPA 30 mg QD	1372	25.8	5.52	24.8	15.6	55.7

相互参照：Updated ISS Table 2.2　2.2.2

表 2.7.4.7-15. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M16-045 試験，M16-047 試験，M17-377 試験及び M18-891 試験）の人口統計学的特性（連続データ）（日本人集団，更新時）

			---------- Japan ----------				
Variable	Treatment	N	Mean	SD	Median	Min	Max
Age (years)	UPA 15 mg QD	177	36.8	13.05	37.0	13	68
	UPA 30 mg QD	181	35.4	11.92	35.0	13	66
Weight (kg)	UPA 15 mg QD	177	65.8	13.08	64.9	36.1	105.0
	UPA 30 mg QD	181	66.7	13.68	65.1	40.6	103.4
Body Mass Index (kg/m^2)	UPA 15 mg QD	177	23.8	3.95	23.3	15.5	35.2
	UPA 30 mg QD	181	24.0	4.25	23.3	16.7	36.0

相互参照：Updated ISS Table 2.2　2.2.2_J

表 2.7.4.7-16. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M16-045 試験，M16-047 試験，M17-377 試験及び M18-891 試験）の青少年被験者の人口統計学的特性（カテゴリカルデータ）（全体集団及び日本人集団，更新時）

	---------- Japan ----------		---------- Overall ----------	
Status	UPA 15 mg QD (N=16) n (%)	UPA 30 mg QD (N=16) n (%)	UPA 15 mg QD (N=181) n (%)	UPA 30 mg QD (N=180) n (%)
Sex				
Female	4 (25.0)	2 (12.5)	89 (49.2)	82 (45.6)
Male	12 (75.0)	14 (87.5)	92 (50.8)	98 (54.4)
Age (years)				
< 18	16 (100)	16 (100)	181 (100)	180 (100)
>= 18	0	0	0	0
Race				
White	0	0	119 (65.7)	120 (66.7)
Black or African American	0	0	17 (9.4)	8 (4.4)
Asian	16 (100)	16 (100)	38 (21.0)	44 (24.4)
American Indian/Alaska Native	0	0	1 (0.6)	2 (1.1)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	2 (1.1)	0
Other	0	0	0	0
Multiple	0	0	4 (2.2)	6 (3.3)

Note: Percentages calculated on non-missing values.

Status	Japan		Overall	
	UPA 15 mg QD (N=16) n (%)	UPA 30 mg QD (N=16) n (%)	UPA 15 mg QD (N=181) n (%)	UPA 30 mg QD (N=180) n (%)
Geographic Region				
North America	0	0	70 (38.7)	75 (41.7)
Western Europe and Oceania	0	0	43 (23.8)	35 (19.4)
Latin America	0	0	2 (1.1)	5 (2.8)
Eastern Europe	0	0	33 (18.2)	31 (17.2)
Japan	16 (100)	16 (100)	16 (8.8)	16 (8.9)
Asia (excluding Japan)	0	0	10 (5.5)	12 (6.7)
Other	0	0	7 (3.9)	6 (3.3)
Ethnicity				
Hispanic or Latino	0	0	25 (13.8)	19 (10.6)
Not Hispanic or Latino	16 (100)	16 (100)	156 (86.2)	161 (89.4)
Weight (kg)				
< 60	13 (81.3)	11 (68.8)	100 (55.2)	90 (50.0)
>= 60 - < 100	3 (18.8)	5 (31.3)	75 (41.4)	87 (48.3)
>= 100	0	0	6 (3.3)	3 (1.7)

Note: Percentages calculated on non-missing values.

Status	Japan UPA 15 mg QD (N=16) n (%)	Japan UPA 30 mg QD (N=16) n (%)	Overall UPA 15 mg QD (N=181) n (%)	Overall UPA 30 mg QD (N=180) n (%)
Body Mass Index (kg/m^2)				
< 25	14 (87.5)	11 (68.8)	137 (76.1)	128 (71.5)
>= 25	2 (12.5)	5 (31.3)	43 (23.9)	51 (28.5)
Missing	0	0	1	1

Note: Percentages calculated on non-missing values.

相互参照：Updated ISS Table 2.2　2.3.1

表 2.7.4.7-17. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M16-045 試験，M16-047 試験，M17-377 試験及び M18-891 試験）の青少年被験者の人口統計学的特性（連続データ）（全体集団，更新時）

		---------- Overall ----------					
Variable	Treatment	N	Mean	SD	Median	Min	Max
Age (years)	UPA 15 mg QD	181	15.4	1.75	16.0	12	18
	UPA 30 mg QD	180	15.7	1.72	16.0	12	18
Weight (kg)	UPA 15 mg QD	181	61.4	15.95	57.3	40.0	125.5
	UPA 30 mg QD	180	63.6	15.51	59.8	37.4	135.6
Body Mass Index (kg/m^2)	UPA 15 mg QD	180	22.8	5.06	21.8	16.2	41.5
	UPA 30 mg QD	179	23.0	4.56	21.7	15.8	38.9

相互参照：Updated ISS Table 2.2　2.3.2

表 2.7.4.7-18. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M16-045 試験，M16-047 試験，M17-377 試験及び M18-891 試験）の青少年被験者の人口統計学的特性（連続データ）（日本人集団，更新時）

		---------- Japan ----------					
Variable	Treatment	N	Mean	SD	Median	Min	Max
Age (years)	UPA 15 mg QD	16	15.6	1.78	16.0	13	18
	UPA 30 mg QD	16	16.2	1.68	16.5	13	18
Weight (kg)	UPA 15 mg QD	16	53.6	9.08	51.0	41.2	75.3
	UPA 30 mg QD	16	60.1	12.37	56.0	42.7	83.6
Body Mass Index (kg/m^2)	UPA 15 mg QD	16	20.9	2.83	20.2	17.9	28.0
	UPA 30 mg QD	16	22.9	4.07	21.5	16.7	31.8

相互参照：Updated ISS Table 2.2　2.3.2_J

表 2.7.4.7-19. プラセボ対照併合解析集団（16 週，M16-045 試験，M16-047 試験，M17-377 試験，M16-048 試験及び M18-891 試験）のベースライン特性（全体集団及び日本人集団）

Variable	Japan Placebo (N=124) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=125) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=127) n (%)	Overall Placebo (N=992) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=990) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=997) n (%)
Prior systemic immunomodulating therapy for AD						
Yes	42 (33.9)	49 (39.2)	40 (31.5)	483 (48.7)	478 (48.3)	467 (46.8)
No	82 (66.1)	76 (60.8)	87 (68.5)	509 (51.3)	512 (51.7)	530 (53.2)
Prior history of venous thrombosis						
Yes	0	0	0	5 (0.5)	1 (0.1)	3 (0.3)
No	124 (100)	125 (100)	127 (100)	987 (99.5)	989 (99.9)	994 (99.7)
Screening eGFR (mL/min/1.73 m^2)						
< 40	0	0	0	0	0	1 (0.1)
>= 40 - < 60	0	0	0	16 (1.8)	17 (1.9)	22 (2.4)
>= 60 - < 90	25 (20.2)	27 (21.8)	24 (19.2)	314 (35.1)	292 (32.6)	302 (33.3)
>= 90	99 (79.8)	97 (78.2)	101 (80.8)	565 (63.1)	587 (65.5)	581 (64.1)
Missing	0	1	2	97	94	91
Prior history of herpes zoster vaccination						
Yes	7 (5.6)	11 (8.8)	6 (4.7)	47 (4.7)	38 (3.8)	42 (4.2)
No	89 (71.8)	84 (67.2)	88 (69.3)	813 (82.0)	794 (80.2)	808 (81.1)
Unknown	28 (22.6)	30 (24.0)	33 (26.0)	132 (13.3)	158 (16.0)	146 (14.7)
Missing	0	0	0	0	0	1
Prior history of herpes zoster						
Yes	11 (8.9)	13 (10.4)	6 (4.7)	29 (2.9)	26 (2.6)	33 (3.3)
No	113 (91.1)	112 (89.6)	121 (95.3)	963 (97.1)	964 (97.4)	964 (96.7)
Combination therapy						
Yes	108 (88.5)	107 (87.7)	108 (87.1)	393 (41.3)	391 (41.2)	388 (40.6)
No	14 (11.5)	15 (12.3)	16 (12.9)	559 (58.7)	557 (58.8)	567 (59.4)

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.
Combination therapy subgroup limited to Phase 3 trials M16-045, M16-047, M18-891 and M17-377.

Variable	Japan Placebo (N=124) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=125) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=127) n (%)	Overall Placebo (N=992) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=990) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=997) n (%)
CV risk factors at baseline						
Baseline medical history of hypertension						
Yes	14 (11.3)	11 (8.8)	10 (7.9)	109 (11.0)	115 (11.6)	104 (10.4)
No	110 (88.7)	114 (91.2)	117 (92.1)	883 (89.0)	875 (88.4)	893 (89.6)
Diabetes mellitus						
Yes	5 (4.0)	3 (2.4)	4 (3.1)	26 (2.6)	20 (2.0)	23 (2.3)
No	119 (96.0)	122 (97.6)	123 (96.9)	966 (97.4)	970 (98.0)	974 (97.7)
Tobacco/Nicotine use$						
Current	35 (28.2)	27 (21.6)	30 (23.6)	226 (22.8)	197 (20.0)	194 (19.5)
Former	18 (14.5)	16 (12.8)	14 (11.0)	127 (12.8)	133 (13.5)	132 (13.3)
Never	71 (57.3)	82 (65.6)	83 (65.4)	638 (64.4)	657 (66.6)	670 (67.3)
Unknown	0	0	0	1	3	1
Elevated LDL-C						
Yes (>= 3.36 mmol/L)	35 (28.2)	29 (23.2)	35 (27.6)	217 (21.9)	239 (24.1)	216 (21.7)
No (< 3.36 mmol/L)	89 (71.8)	96 (76.8)	92 (72.4)	775 (78.1)	751 (75.9)	781 (78.3)

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.
Combination therapy subgroup limited to Phase 3 trials M16-045, M16-047, M18-891 and M17-377.

Variable	Japan Placebo (N=124) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=125) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=127) n (%)	Overall Placebo (N=992) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=990) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=997) n (%)
Low HDL-C						
Yes (< 1.03 mmol/L)	19 (15.3)	11 (8.8)	14 (11.0)	152 (15.3)	160 (16.2)	144 (14.4)
No (>= 1.03 mmol/L)	105 (84.7)	114 (91.2)	113 (89.0)	840 (84.7)	830 (83.8)	853 (85.6)
Statin use at baseline						
Yes	0	1 (0.8)	1 (0.8)	9 (0.9)	7 (0.7)	8 (0.8)
No	124 (100)	124 (99.2)	126 (99.2)	983 (99.1)	983 (99.3)	989 (99.2)
Hepatitis B Core Antibody testing at screening						
Positive	7 (5.6)	2 (1.6)	4 (3.1)	39 (3.9)	24 (2.4)	20 (2.0)
Negative	117 (94.4)	123 (98.4)	123 (96.9)	952 (96.1)	961 (97.6)	974 (98.0)
Missing	0	0	0	1	5	3
TB test results						
Positive	2 (3.0)	0	0	28 (3.1)	25 (2.8)	20 (2.2)
Negative	65 (97.0)	67 (100)	72 (100)	865 (96.6)	867 (96.9)	878 (97.2)
Indeterminate	0	0	0	2 (0.2)	3 (0.3)	5 (0.6)
Missing	57	58	55	97	95	94

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.
Combination therapy subgroup limited to Phase 3 trials M16-045, M16-047, M18-891 and M17-377.

Variable	Japan Placebo (N=124) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=125) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=127) n (%)	Overall Placebo (N=992) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=990) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=997) n (%)
Alcohol use$						
Current	81 (65.3)	79 (63.7)	87 (68.5)	532 (54.0)	511 (51.8)	556 (56.0)
Former	10 (8.1)	8 (6.5)	8 (6.3)	53 (5.4)	61 (6.2)	56 (5.6)
Never	33 (26.6)	37 (29.8)	32 (25.2)	401 (40.7)	414 (42.0)	380 (38.3)
Unknown	0	1	0	6	4	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.
Combination therapy subgroup limited to Phase 3 trials M16-045, M16-047, M18-891 and M17-377.

相互参照：ISS Table 2.2　1.2.3

表 2.7.4.7-20. プラセボ対照併合解析集団（16 週，M16-045 試験，M16-047 試験，M17-377 試験，M16-048 試験及び M18-891 試験）の青少年被験者のベースライン特性（全体集団及び日本人集団）

Variable	Japan Placebo (N=10) n (%)	Japan -------Active------- UPA 15 mg QD (N=11) n (%)	Japan -------Active------- UPA 30 mg QD (N=12) n (%)	Overall Placebo (N=124) n (%)	Overall -------Active------- UPA 15 mg QD (N=124) n (%)	Overall -------Active------- UPA 30 mg QD (N=124) n (%)
Prior systemic immunomodulating therapy for AD						
Yes	2 (20.0)	5 (45.5)	2 (16.7)	54 (43.5)	50 (40.3)	52 (41.9)
No	8 (80.0)	6 (54.5)	10 (83.3)	70 (56.5)	74 (59.7)	72 (58.1)
Prior history of venous thrombosis						
Yes	0	0	0	0	0	0
No	10 (100)	11 (100)	12 (100)	124 (100)	124 (100)	124 (100)
Screening eGFR (mL/min/1.73 m^2)						
>= 40 - < 60	0	0	0	0	0	0
>= 60 - < 90	0	0	0	1 (2.6)	2 (4.8)	2 (4.7)
>= 90	10 (100)	10 (100)	10 (100)	37 (97.4)	40 (95.2)	41 (95.3)
Missing	0	1	2	86	82	81
Prior history of herpes zoster vaccination						
Yes	2 (20.0)	4 (36.4)	1 (8.3)	6 (4.8)	10 (8.1)	3 (2.4)
No	7 (70.0)	3 (27.3)	9 (75.0)	106 (85.5)	97 (78.2)	105 (85.4)
Unknown	1 (10.0)	4 (36.4)	2 (16.7)	12 (9.7)	17 (13.7)	15 (12.2)
Missing	0	0	0	0	0	1
Prior history of herpes zoster						
Yes	0	1 (9.1)	1 (8.3)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.6)
No	10 (100)	10 (90.9)	11 (91.7)	123 (99.2)	123 (99.2)	122 (98.4)
Combination therapy						
Yes	9 (90.0)	10 (90.9)	10 (83.3)	48 (38.7)	49 (39.5)	47 (37.9)
No	1 (10.0)	1 (9.1)	2 (16.7)	76 (61.3)	75 (60.5)	77 (62.1)

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.
Combination therapy subgroup limited to Phase 3 trials M16-045, M16-047, M18-891 and M17-377.

Variable	Japan Placebo (N=10) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=11) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=12) n (%)	Overall Placebo (N=124) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=124) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=124) n (%)
CV risk factors at baseline						
Baseline medical history of hypertension						
Yes	0	0	0	0	0	1 (0.8)
No	10 (100)	11 (100)	12 (100)	124 (100)	124 (100)	123 (99.2)
Diabetes mellitus						
Yes	0	0	0	0	0	0
No	10 (100)	11 (100)	12 (100)	124 (100)	124 (100)	124 (100)
Tobacco/Nicotine use$						
Current	0	0	0	5 (4.0)	4 (3.3)	4 (3.2)
Former	0	0	0	5 (4.0)	3 (2.4)	1 (0.8)
Never	10 (100)	11 (100)	12 (100)	114 (91.9)	116 (94.3)	119 (96.0)
Unknown	0	0	0	0	1	0
Elevated LDL-C						
Yes (>= 3.36 mmol/L)	2 (20.0)	0	1 (8.3)	10 (8.1)	7 (5.6)	4 (3.2)
No (< 3.36 mmol/L)	8 (80.0)	11 (100)	11 (91.7)	114 (91.9)	117 (94.4)	120 (96.8)

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.
Combination therapy subgroup limited to Phase 3 trials M16-045, M16-047, M18-891 and M17-377.

Variable	Japan Placebo (N=10) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=11) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=12) n (%)	Overall Placebo (N=124) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=124) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=124) n (%)
Low HDL-C						
Yes (< 1.03 mmol/L)	2 (20.0)	0	0	27 (21.8)	28 (22.6)	17 (13.7)
No (>= 1.03 mmol/L)	8 (80.0)	11 (100)	12 (100)	97 (78.2)	96 (77.4)	107 (86.3)
Statin use at baseline						
Yes	0	0	0	0	0	0
No	10 (100)	11 (100)	12 (100)	124 (100)	124 (100)	124 (100)
Hepatitis B Core Antibody testing at screening						
Positive	0	0	0	2 (1.6)	0	0
Negative	10 (100)	11 (100)	12 (100)	122 (98.4)	124 (100)	124 (100)
TB test results						
Positive	0	0	0	1 (0.8)	2 (1.7)	5 (4.3)
Negative	6 (100)	2 (100)	5 (100)	118 (99.2)	112 (97.4)	111 (94.9)
Indeterminate	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
Missing	4	9	7	5	9	7

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.
Combination therapy subgroup limited to Phase 3 trials M16-045, M16-047, M18-891 and M17-377.

Variable	Japan Placebo (N=10) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=11) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=12) n (%)	Overall Placebo (N=124) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=124) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=124) n (%)
Alcohol use$						
Current	0	0	0	5 (4.1)	10 (8.2)	6 (4.9)
Former	0	0	0	3 (2.4)	4 (3.3)	1 (0.8)
Never	10 (100)	11 (100)	12 (100)	115 (93.5)	108 (88.5)	116 (94.3)
Unknown	0	0	0	1	2	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.
Combination therapy subgroup limited to Phase 3 trials M16-045, M16-047, M18-891 and M17-377.

相互参照：ISS Table 2.2　1.3.3

表 2.7.4.7-21. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M16-045 試験，M16-047 試験，M17-377 試験及び M18-891 試験）のベースライン特性（全体集団及び日本人集団，更新時）

Variable	Japan		Overall	
	UPA 15 mg QD (N=177) n (%)	UPA 30 mg QD (N=181) n (%)	UPA 15 mg QD (N=1372) n (%)	UPA 30 mg QD (N=1380) n (%)
Prior systemic immunomodulating therapy for AD				
Yes	69 (39.0)	56 (30.9)	702 (51.2)	666 (48.3)
No	108 (61.0)	125 (69.1)	670 (48.8)	714 (51.7)
Prior history of venous thrombosis				
Yes	0	0	4 (0.3)	5 (0.4)
No	177 (100)	181 (100)	1368 (99.7)	1375 (99.6)
Screening eGFR (mL/min/1.73 m^2)				
< 40	0	0	0	1 (<0.1)
>= 40 - < 60	0	0	19 (1.5)	28 (2.2)
>= 60 - < 90	39 (22.2)	33 (18.4)	416 (33.7)	416 (33.4)
>= 90	137 (77.8)	146 (81.6)	798 (64.7)	801 (64.3)
Missing	1	2	139	134
Prior history of herpes zoster vaccination				
Yes	15 (8.5)	9 (5.0)	54 (3.9)	63 (4.6)
No	118 (66.7)	125 (69.1)	1112 (81.0)	1121 (81.3)
Unknown	44 (24.9)	47 (26.0)	206 (15.0)	195 (14.1)
Missing	0	0	0	1
Prior history of herpes zoster				
Yes	19 (10.7)	13 (7.2)	36 (2.6)	48 (3.5)
No	158 (89.3)	168 (92.8)	1336 (97.4)	1332 (96.5)
Combination therapy				
Yes	157 (88.7)	162 (89.5)	576 (42.0)	572 (41.4)
No	20 (11.3)	19 (10.5)	796 (58.0)	808 (58.6)

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.

Variable	Japan UPA 15 mg QD (N=177) n (%)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) n (%)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) n (%)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) n (%)
CV risk factors at baseline				
Baseline medical history of hypertension				
Yes	18 (10.2)	16 (8.8)	160 (11.7)	135 (9.8)
No	159 (89.8)	165 (91.2)	1212 (88.3)	1245 (90.2)
Diabetes mellitus				
Yes	8 (4.5)	4 (2.2)	33 (2.4)	28 (2.0)
No	169 (95.5)	177 (97.8)	1339 (97.6)	1352 (98.0)
Tobacco/Nicotine use$				
Current	38 (21.5)	47 (26.0)	281 (20.5)	281 (20.4)
Former	27 (15.3)	20 (11.0)	181 (13.2)	178 (12.9)
Never	112 (63.3)	114 (63.0)	907 (66.3)	920 (66.7)
Unknown	0	0	3	1
Elevated LDL-C				
Yes (>= 3.36 mmol/L)	45 (25.4)	50 (27.6)	317 (23.1)	297 (21.5)
No (< 3.36 mmol/L)	132 (74.6)	131 (72.4)	1055 (76.9)	1083 (78.5)

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.

Variable	Japan UPA 15 mg QD (N=177) n (%)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) n (%)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) n (%)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) n (%)
Low HDL-C				
Yes (< 1.03 mmol/L)	20 (11.3)	23 (12.7)	221 (16.1)	200 (14.5)
No (>= 1.03 mmol/L)	157 (88.7)	158 (87.3)	1151 (83.9)	1180 (85.5)
Statin use at baseline				
Yes	1 (0.6)	1 (0.6)	12 (0.9)	10 (0.7)
No	176 (99.4)	180 (99.4)	1360 (99.1)	1370 (99.3)
Hepatitis B Core Antibody testing at screening				
Positive	4 (2.3)	8 (4.4)	38 (2.8)	39 (2.8)
Negative	173 (97.7)	173 (95.6)	1329 (97.2)	1338 (97.2)
Missing	0	0	5	3
TB test results				
Positive	2 (2.1)	0	39 (3.0)	27 (2.1)
Negative	95 (97.9)	99 (100)	1242 (96.6)	1262 (97.5)
Indeterminate	0	0	5 (0.4)	5 (0.4)
Missing	80	82	86	86

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.

Variable	Japan UPA 15 mg QD (N=177) n (%)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) n (%)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) n (%)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) n (%)
Alcohol use$				
Current	111 (63.1)	122 (67.4)	708 (51.9)	750 (54.6)
Former	11 (6.3)	12 (6.6)	75 (5.5)	74 (5.4)
Never	54 (30.7)	47 (26.0)	582 (42.6)	550 (40.0)
Unknown	1	0	7	6

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.

相互参照：Updated ISS Table 2.2　2.2.3

表 2.7.4.7-22. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M16-045 試験，M16-047 試験，M17-377 試験及び M18-891 試験）の青少年被験者のベースライン特性（全体集団及び日本人集団，更新時）

Variable	Japan UPA 15 mg QD (N=16) n (%)	Japan UPA 30 mg QD (N=16) n (%)	Overall UPA 15 mg QD (N=181) n (%)	Overall UPA 30 mg QD (N=180) n (%)
Prior systemic immunomodulating therapy for AD				
Yes	7 (43.8)	2 (12.5)	80 (44.2)	70 (38.9)
No	9 (56.3)	14 (87.5)	101 (55.8)	110 (61.1)
Prior history of venous thrombosis				
Yes	0	0	0	0
No	16 (100)	16 (100)	181 (100)	180 (100)
Screening eGFR (mL/min/1.73 m^2)				
>= 40 - < 60	0	0	0	0
>= 60 - < 90	0	0	2 (3.4)	2 (3.3)
>= 90	15 (100)	14 (100)	57 (96.6)	58 (96.7)
Missing	1	2	122	120
Prior history of herpes zoster vaccination				
Yes	6 (37.5)	1 (6.3)	13 (7.2)	6 (3.4)
No	5 (31.3)	13 (81.3)	146 (80.7)	154 (86.0)
Unknown	5 (31.3)	2 (12.5)	22 (12.2)	19 (10.6)
Missing	0	0	0	1
Prior history of herpes zoster				
Yes	1 (6.3)	1 (6.3)	1 (0.6)	3 (1.7)
No	15 (93.8)	15 (93.8)	180 (99.4)	177 (98.3)
Combination therapy				
Yes	14 (87.5)	14 (87.5)	72 (39.8)	68 (37.8)
No	2 (12.5)	2 (12.5)	109 (60.2)	112 (62.2)

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.

Variable	Japan UPA 15 mg QD (N=16) n (%)	Japan UPA 30 mg QD (N=16) n (%)	Overall UPA 15 mg QD (N=181) n (%)	Overall UPA 30 mg QD (N=180) n (%)
CV risk factors at baseline				
Baseline medical history of hypertension				
Yes	0	0	0	1 (0.6)
No	16 (100)	16 (100)	181 (100)	179 (99.4)
Diabetes mellitus				
Yes	0	0	0	0
No	16 (100)	16 (100)	181 (100)	180 (100)
Tobacco/Nicotine use$				
Current	0	0	5 (2.8)	5 (2.8)
Former	0	0	6 (3.3)	3 (1.7)
Never	16 (100)	16 (100)	169 (93.9)	172 (95.6)
Unknown	0	0	1	0
Elevated LDL-C				
Yes (>= 3.36 mmol/L)	1 (6.3)	2 (12.5)	13 (7.2)	8 (4.4)
No (< 3.36 mmol/L)	15 (93.8)	14 (87.5)	168 (92.8)	172 (95.6)

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.

Variable	Japan UPA 15 mg QD (N=16) n (%)	Japan UPA 30 mg QD (N=16) n (%)	Overall UPA 15 mg QD (N=181) n (%)	Overall UPA 30 mg QD (N=180) n (%)
Low HDL-C				
Yes (< 1.03 mmol/L)	2 (12.5)	0	44 (24.3)	28 (15.6)
No (>= 1.03 mmol/L)	14 (87.5)	16 (100)	137 (75.7)	152 (84.4)
Statin use at baseline				
Yes	0	0	0	0
No	16 (100)	16 (100)	181 (100)	180 (100)
Hepatitis B Core Antibody testing at screening				
Positive	0	0	0	2 (1.1)
Negative	16 (100)	16 (100)	181 (100)	178 (98.9)
TB test results				
Positive	0	0	3 (1.8)	5 (3.0)
Negative	6 (100)	6 (100)	167 (97.7)	163 (96.4)
Indeterminate	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
Missing	10	10	10	11

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.

Variable	Japan UPA 15 mg QD (N=16) n (%)	Japan UPA 30 mg QD (N=16) n (%)	Overall UPA 15 mg QD (N=181) n (%)	Overall UPA 30 mg QD (N=180) n (%)
Alcohol use$				
Current	0	0	11 (6.1)	9 (5.0)
Former	0	0	6 (3.4)	2 (1.1)
Never	16 (100)	16 (100)	162 (90.5)	168 (93.9)
Unknown	0	0	2	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.

相互参照：Updated ISS Table 2.2　2.3.3

表 2.7.4.7-23. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M16-045 試験，M16-047 試験，M17-377 試験及び M18-891 試験）の発現時期別（3 ヵ月間隔）有害事象の 100 人年あたりの発現率

	UPA 15 mg QD (N=1371)	UPA 30 mg QD (N=1378)
Subgroup: 0 - < 3 Month		
Exposure-adjusted event rate:	(PYS=332.7) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=334.7) Events (E/100PY) [95% CI]
Subjects with any treatment-emergent		
Adverse event (AE)	1622 (487.6) [464.1, 511.9]	1983 (592.5) [566.8, 619.2]
AE with reasonable possibility of being drug related$	613 (184.3) [170.0, 199.4]	852 (254.6) [237.8, 272.3]
Severe AE	51 (15.3) [11.4, 20.2]	61 (18.2) [13.9, 23.4]
Serious AE	25 (7.5) [4.9, 11.1]	23 (6.9) [4.4, 10.3]
AE leading to discontinuation of study drug	23 (6.9) [4.4, 10.4]	26 (7.8) [5.1, 11.4]
AE leading to death	0	0
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]
All deaths	0/332.7	0/334.7
Occurring <= 30 days after the last dose	0/332.7	0/334.7
Occurring > 30 days after the last dose	0/332.7	0/334.7

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (GARWOOD, 1936).
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
E/100PY = Events per 100 patient-years; n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
$ As assessed by investigator.

	UPA 15 mg QD (N=1263)	UPA 30 mg QD (N=1269)
Subgroup: >= 3 - < 6 Month		
Exposure-adjusted event rate:	(PYS=286.4) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=288.7) Events (E/100PY) [95% CI]
Subjects with any treatment-emergent		
Adverse event (AE)	903 (315.3) [295.1, 336.5]	981 (339.9) [318.9, 361.8]
AE with reasonable possibility of being drug related$	318 (111.0) [99.2, 123.9]	341 (118.1) [105.9, 131.4]
Severe AE	33 (11.5) [7.9, 16.2]	35 (12.1) [8.4, 16.9]
Serious AE	19 (6.6) [4.0, 10.4]	25 (8.7) [5.6, 12.8]
AE leading to discontinuation of study drug	13 (4.5) [2.4, 7.8]	20 (6.9) [4.2, 10.7]
AE leading to death	0	0
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]
All deaths	0/286.4	0/288.7
Occurring <= 30 days after the last dose	0/286.4	0/288.7
Occurring > 30 days after the last dose	0/286.4	0/288.7

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (GARWOOD, 1936).
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
E/100PY = Events per 100 patient-years; n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
$ As assessed by investigator.

	UPA 15 mg QD (N=993)	UPA 30 mg QD (N=1004)
Subgroup: >= 6 - < 9 Month		
Exposure-adjusted event rate:	(PYS=187.3) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=191.4) Events (E/100PY) [95% CI]
Subjects with any treatment-emergent		
Adverse event (AE)	382 (204.0) [184.1, 225.5]	426 (222.6) [202.0, 244.8]
AE with reasonable possibility of being drug related$	135 (72.1) [60.4, 85.3]	145 (75.8) [63.9, 89.2]
Severe AE	25 (13.4) [8.6, 19.7]	25 (13.1) [8.5, 19.3]
Serious AE	18 (9.6) [5.7, 15.2]	17 (8.9) [5.2, 14.2]
AE leading to discontinuation of study drug	14 (7.5) [4.1, 12.5]	11 (5.7) [2.9, 10.3]
AE leading to death	0	0
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]
All deaths	0/187.3	0/191.4
Occurring <= 30 days after the last dose	0/187.3	0/191.4
Occurring > 30 days after the last dose	0/187.3	0/191.4

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (GARWOOD, 1936).
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
E/100PY = Events per 100 patient-years; n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
$ As assessed by investigator.

	UPA 15 mg QD (N=543)	UPA 30 mg QD (N=564)
Subgroup: >= 9 - < 12 Month		
Exposure-adjusted event rate:	(PYS=95.6) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=100.9) Events (E/100PY) [95% CI]
Subjects with any treatment-emergent		
Adverse event (AE)	148 (154.9) [130.9, 181.9]	214 (212.0) [184.5, 242.4]
AE with reasonable possibility of being drug related$	53 (55.5) [41.5, 72.5]	66 (65.4) [50.6, 83.2]
Severe AE	5 (5.2) [1.7, 12.2]	17 (16.8) [9.8, 27.0]
Serious AE	2 (2.1) [0.3, 7.6]	9 (8.9) [4.1, 16.9]
AE leading to discontinuation of study drug	1 (1.0) [0.0, 5.8]	5 (5.0) [1.6, 11.6]
AE leading to death	0	0
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]
All deaths	0/95.6	0/100.9
Occurring <= 30 days after the last dose	0/95.6	0/100.9
Occurring > 30 days after the last dose	0/95.6	0/100.9

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (GARWOOD, 1936).
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
E/100PY = Events per 100 patient-years; n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
$ As assessed by investigator.

	UPA 15 mg QD (N=250)	UPA 30 mg QD (N=265)
Subgroup: >= 12 - < 15 Month		
Exposure-adjusted event rate:	(PYS=39.7) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=44.3) Events (E/100PY) [95% CI]
Subjects with any treatment-emergent		
Adverse event (AE)	52 (131.1) [97.9, 171.9]	80 (180.5) [143.1, 224.7]
AE with reasonable possibility of being drug related$	17 (42.9) [25.0, 68.6]	25 (56.4) [36.5, 83.3]
Severe AE	4 (10.1) [2.7, 25.8]	10 (22.6) [10.8, 41.5]
Serious AE	2 (5.0) [0.6, 18.2]	4 (9.0) [2.5, 23.1]
AE leading to discontinuation of study drug	0	0
AE leading to death	0	0
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]
All deaths	0/39.7	0/44.3
Occurring <= 30 days after the last dose	0/39.7	0/44.3
Occurring > 30 days after the last dose	0/39.7	0/44.3

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (GARWOOD, 1936).
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
E/100PY = Events per 100 patient-years; n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
$ As assessed by investigator.

	UPA 15 mg QD (N=95)	UPA 30 mg QD (N=105)
Subgroup: >= 15 - < 18 Month		
Exposure-adjusted event rate:	(PYS=11.6) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=12.7) Events (E/100PY) [95% CI]
Subjects with any treatment-emergent		
Adverse event (AE)	6 (51.9) [19.0, 113.0]	11 (86.9) [43.4, 155.5]
AE with reasonable possibility of being drug related$	0	3 (23.7) [4.9, 69.3]
Severe AE	0	0
Serious AE	0	0
AE leading to discontinuation of study drug	0	1 (7.9) [0.2, 44.0]
AE leading to death	0	0
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]
All deaths	0/11.6	0/12.7
Occurring <= 30 days after the last dose	0/11.6	0/12.7
Occurring > 30 days after the last dose	0/11.6	0/12.7

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (GARWOOD, 1936).
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
E/100PY = Events per 100 patient-years; n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
$ As assessed by investigator.

	UPA 15 mg QD (N=19)	UPA 30 mg QD (N=19)
Subgroup: >= 18 - < 21 Month		
Exposure-adjusted event rate:	(PYS=1.8) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=1.6) Events (E/100PY) [95% CI]
Subjects with any treatment-emergent		
Adverse event (AE)	0	0
AE with reasonable possibility of being drug related$	0	0
Severe AE	0	0
Serious AE	0	0
AE leading to discontinuation of study drug	0	0
AE leading to death	0	0
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]
All deaths	0/1.8	0/1.6
Occurring <= 30 days after the last dose	0/1.8	0/1.6
Occurring > 30 days after the last dose	0/1.8	0/1.6

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (GARWOOD, 1936).
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
E/100PY = Events per 100 patient-years; n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
$ As assessed by investigator.

	UPA 15 mg QD (N=1)	UPA 30 mg QD (N=1)
Subgroup: >= 21 - < 24 Month		
Exposure-adjusted event rate:	(PYS=0.0) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=0.0) Events (E/100PY) [95% CI]
Subjects with any treatment-emergent		
Adverse event (AE)	0	0
AE with reasonable possibility of being drug related$	0	0
Severe AE	0	0
Serious AE	0	0
AE leading to discontinuation of study drug	0	0
AE leading to death	0	0
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]
All deaths	0/0.0	0/0.0
Occurring <= 30 days after the last dose	0/0.0	0/0.0
Occurring > 30 days after the last dose	0/0.0	0/0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (GARWOOD, 1936).
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
E/100PY = Events per 100 patient-years; n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
$ As assessed by investigator.

	UPA 15 mg QD (N=0)	UPA 30 mg QD (N=0)
Subgroup: >= 24 Month		
Exposure-adjusted event rate:	(PYS=0.0) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=0.0) Events (E/100PY) [95% CI]
Subjects with any treatment-emergent		
Adverse event (AE)	0	0
AE with reasonable possibility of being drug related$	0	0
Severe AE	0	0
Serious AE	0	0
AE leading to discontinuation of study drug	0	0
AE leading to death	0	0
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]
All deaths	0/0.0	0/0.0
Occurring <= 30 days after the last dose	0/0.0	0/0.0
Occurring > 30 days after the last dose	0/0.0	0/0.0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (GARWOOD, 1936).
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
E/100PY = Events per 100 patient-years; n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
$ As assessed by investigator.

相互参照：ISS Table 2.4　9.9.1

表 2.7.4.7-24. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M16-045 試験，M16-047 試験，M17-377 試験及び M18-891 試験）の発現時期別（3 ヵ月間隔）有害事象の 100 人年あたりの発現率（更新時）

	UPA 15 mg QD (N=1372)	UPA 30 mg QD (N=1380)
Subgroup: 0 - < 3 Month		
Exposure-adjusted event rate:	(PYS=334.9) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=337.5) Events (E/100PY) [95% CI]
Subjects with any treatment-emergent		
Adverse event (AE)	1650 (492.7) [469.3, 517.1]	2016 (597.4) [571.6, 624.0]
AE with reasonable possibility of being drug related$	622 (185.8) [171.4, 200.9]	870 (257.8) [240.9, 275.5]
Severe AE	50 (14.9) [11.1, 19.7]	68 (20.1) [15.6, 25.5]
Serious AE	25 (7.5) [4.8, 11.0]	25 (7.4) [4.8, 10.9]
AE leading to discontinuation of study drug	23 (6.9) [4.4, 10.3]	27 (8.0) [5.3, 11.6]
AE leading to death	0	0
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]
All deaths	0/334.9	0/337.5
Occurring <= 30 days after the last dose	0/334.9	0/337.5
Occurring > 30 days after the last dose	0/334.9	0/337.5

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (Garwood, 1936).
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
E/100PY = Events per 100 patient-years; n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
$ As assessed by investigator.

	UPA 15 mg QD (N=1305)	UPA 30 mg QD (N=1314)
Subgroup: >= 3 - < 6 Month		
Exposure-adjusted event rate:	(PYS=310.7) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=313.9) Events (E/100PY) [95% CI]
Subjects with any treatment-emergent		
Adverse event (AE)	987 (317.7) [298.2, 338.1]	1110 (353.6) [333.1, 375.1]
AE with reasonable possibility of being drug related$	335 (107.8) [96.6, 120.0]	380 (121.1) [109.2, 133.9]
Severe AE	36 (11.6) [8.1, 16.0]	43 (13.7) [9.9, 18.5]
Serious AE	21 (6.8) [4.2, 10.3]	25 (8.0) [5.2, 11.8]
AE leading to discontinuation of study drug	14 (4.5) [2.5, 7.6]	20 (6.4) [3.9, 9.8]
AE leading to death	0	0
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]
All deaths	0/310.7	0/313.9
Occurring <= 30 days after the last dose	0/310.7	0/313.9
Occurring > 30 days after the last dose	0/310.7	0/313.9

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (Garwood, 1936).
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
E/100PY = Events per 100 patient-years; n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
$ As assessed by investigator.

	UPA 15 mg QD (N=1173)	UPA 30 mg QD (N=1189)
Subgroup: >= 6 - < 9 Month		
Exposure-adjusted event rate:	(PYS=269.8) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=274.6) Events (E/100PY) [95% CI]
Subjects with any treatment-emergent		
Adverse event (AE)	567 (210.2) [193.2, 228.2]	660 (240.3) [222.3, 259.4]
AE with reasonable possibility of being drug related$	195 (72.3) [62.5, 83.2]	226 (82.3) [71.9, 93.7]
Severe AE	40 (14.8) [10.6, 20.2]	36 (13.1) [9.2, 18.1]
Serious AE	26 (9.6) [6.3, 14.1]	23 (8.4) [5.3, 12.6]
AE leading to discontinuation of study drug	20 (7.4) [4.5, 11.5]	15 (5.5) [3.1, 9.0]
AE leading to death	0	0
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]
All deaths	0/269.8	0/274.6
Occurring <= 30 days after the last dose	0/269.8	0/274.6
Occurring > 30 days after the last dose	0/269.8	0/274.6

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (Garwood, 1936).
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
E/100PY = Events per 100 patient-years; n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
$ As assessed by investigator.

	UPA 15 mg QD (N=983)	UPA 30 mg QD (N=1010)
Subgroup: >= 9 - < 12 Month		
Exposure-adjusted event rate:	(PYS=217.1) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=226.5) Events (E/100PY) [95% CI]
Subjects with any treatment-emergent		
Adverse event (AE)	409 (188.4) [170.6, 207.6]	502 (221.7) [202.7, 241.9]
AE with reasonable possibility of being drug related$	128 (59.0) [49.2, 70.1]	149 (65.8) [55.7, 77.2]
Severe AE	17 (7.8) [4.6, 12.5]	36 (15.9) [11.1, 22.0]
Serious AE	8 (3.7) [1.6, 7.3]	26 (11.5) [7.5, 16.8]
AE leading to discontinuation of study drug	5 (2.3) [0.7, 5.4]	10 (4.4) [2.1, 8.1]
AE leading to death	0	0
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]
All deaths	0/217.1	0/226.5
Occurring <= 30 days after the last dose	0/217.1	0/226.5
Occurring > 30 days after the last dose	0/217.1	0/226.5

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (Garwood, 1936).
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
E/100PY = Events per 100 patient-years; n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
$ As assessed by investigator.

	UPA 15 mg QD (N=776)	UPA 30 mg QD (N=820)
Subgroup: >= 12 - < 15 Month		
Exposure-adjusted event rate:	(PYS=147.0) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=156.6) Events (E/100PY) [95% CI]
Subjects with any treatment-emergent		
Adverse event (AE)	286 (194.6) [172.7, 218.5]	298 (190.3) [169.3, 213.2]
AE with reasonable possibility of being drug related$	80 (54.4) [43.2, 67.7]	104 (66.4) [54.3, 80.5]
Severe AE	19 (12.9) [7.8, 20.2]	28 (17.9) [11.9, 25.8]
Serious AE	8 (5.4) [2.3, 10.7]	13 (8.3) [4.4, 14.2]
AE leading to discontinuation of study drug	3 (2.0) [0.4, 6.0]	3 (1.9) [0.4, 5.6]
AE leading to death	0	1 (0.6) [0.0, 3.6]
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]
All deaths	0/147.0	1/156.6 (0.6) [0.0, 3.6]
Occurring <= 30 days after the last dose	0/147.0	1/156.6 (0.6) [0.0, 3.6]
Occurring > 30 days after the last dose	0/147.0	0/156.6

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (Garwood, 1936).
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
E/100PY = Events per 100 patient-years; n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
$ As assessed by investigator.

	UPA 15 mg QD (N=431)	UPA 30 mg QD (N=468)
Subgroup: >= 15 - < 18 Month		
Exposure-adjusted event rate:	(PYS=77.0) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=84.1) Events (E/100PY) [95% CI]
Subjects with any treatment-emergent		
Adverse event (AE)	124 (161.1) [134.0, 192.1]	118 (140.4) [116.2, 168.1]
AE with reasonable possibility of being drug related$	29 (37.7) [25.2, 54.1]	27 (32.1) [21.2, 46.7]
Severe AE	5 (6.5) [2.1, 15.2]	7 (8.3) [3.3, 17.2]
Serious AE	5 (6.5) [2.1, 15.2]	1 (1.2) [0.0, 6.6]
AE leading to discontinuation of study drug	0	2 (2.4) [0.3, 8.6]
AE leading to death	0	0
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]
All deaths	0/77.0	0/84.1
Occurring <= 30 days after the last dose	0/77.0	0/84.1
Occurring > 30 days after the last dose	0/77.0	0/84.1

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (Garwood, 1936).
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
E/100PY = Events per 100 patient-years; n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
$ As assessed by investigator.

	UPA 15 mg QD (N=211)	UPA 30 mg QD (N=227)
Subgroup: >= 18 - < 21 Month		
Exposure-adjusted event rate:	(PYS=35.4) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=38.6) Events (E/100PY) [95% CI]
Subjects with any treatment-emergent		
Adverse event (AE)	47 (132.9) [97.7, 176.8]	43 (111.4) [80.6, 150.0]
AE with reasonable possibility of being drug related$	5 (14.1) [4.6, 33.0]	11 (28.5) [14.2, 51.0]
Severe AE	1 (2.8) [0.1, 15.8]	5 (12.9) [4.2, 30.2]
Serious AE	1 (2.8) [0.1, 15.8]	2 (5.2) [0.6, 18.7]
AE leading to discontinuation of study drug	0	0
AE leading to death	0	0
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]
All deaths	0/35.4	0/38.6
Occurring <= 30 days after the last dose	0/35.4	0/38.6
Occurring > 30 days after the last dose	0/35.4	0/38.6

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (Garwood, 1936).
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
E/100PY = Events per 100 patient-years; n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
$ As assessed by investigator.

	UPA 15 mg QD (N=90)	UPA 30 mg QD (N=99)
Subgroup: >= 21 - < 24 Month		
Exposure-adjusted event rate:	(PYS=12.7) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=12.9) Events (E/100PY) [95% CI]
Subjects with any treatment-emergent		
Adverse event (AE)	19 (150.2) [90.4, 234.5]	21 (162.3) [100.5, 248.1]
AE with reasonable possibility of being drug related$	3 (23.7) [4.9, 69.3]	4 (30.9) [8.4, 79.2]
Severe AE	2 (15.8) [1.9, 57.1]	3 (23.2) [4.8, 67.8]
Serious AE	1 (7.9) [0.2, 44.0]	2 (15.5) [1.9, 55.8]
AE leading to discontinuation of study drug	0	1 (7.7) [0.2, 43.1]
AE leading to death	0	0
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]
All deaths	0/12.7	0/12.9
Occurring <= 30 days after the last dose	0/12.7	0/12.9
Occurring > 30 days after the last dose	0/12.7	0/12.9

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (Garwood, 1936).
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
E/100PY = Events per 100 patient-years; n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
$ As assessed by investigator.

	UPA 15 mg QD (N=23)	UPA 30 mg QD (N=21)
Subgroup: >= 24 Month		
Exposure-adjusted event rate:	(PYS=2.7) Events (E/100PY) [95% CI]	(PYS=1.8) Events (E/100PY) [95% CI]
Subjects with any treatment-emergent		
Adverse event (AE)	3 (113.0) [23.3, 330.1]	2 (110.2) [13.3, 398.0]
AE with reasonable possibility of being drug related$	1 (37.7) [1.0, 209.8]	1 (55.1) [1.4, 306.9]
Severe AE	0	0
Serious AE	0	0
AE leading to discontinuation of study drug	0	1 (55.1) [1.4, 306.9]
AE leading to death	0	0
Exposure-adjusted incidence rate:	n/PY (n/100PY) [95% CI]	n/PY (n/100PY) [95% CI]
All deaths	0/2.7	0/1.8
Occurring <= 30 days after the last dose	0/2.7	0/1.8
Occurring > 30 days after the last dose	0/2.7	0/1.8

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
95% CI is calculated based on the exact method for the Poisson mean (Garwood, 1936).
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
E/100PY = Events per 100 patient-years; n/100PY = Number of subjects with at least one event per 100 patient-years.
$ As assessed by investigator.

相互参照：Updated ISS Table 2.4　9.9.1

表 2.7.4.7-25. プラセボ対照併合解析集団（16 週，M16-045 試験，M16-047 試験，M17-377 試験，M16-048 試験及び M18-891 試験）の治験薬と関連ありの有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（全体集団及び日本人集団）

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan Placebo (N=124) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=125) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=127) n (%)	Overall Placebo (N=992) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=990) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=997) n (%)
Any adverse event	15 (12.1)	19 (15.2)	36 (28.3)	196 (19.8)	310 (31.3)	391 (39.2)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.8)	4 (3.1)	5 (0.5)	17 (1.7)	30 (3.0)
貧血	0	0	1 (0.8)	0	2 (0.2)	7 (0.7)
好酸球増加症	0	0	0	0	1 (0.1)	0
出血性素因	0	0	0	0	1 (0.1)	0
白血球増加症	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
白血球減少症	0	0	0	0	1 (0.1)	2 (0.2)
リンパ節炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
リンパ節症	0	1 (0.8)	0	1 (0.1)	3 (0.3)	1 (0.1)
リンパ球減少症	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
好中球減少症	0	0	3 (2.4)	2 (0.2)	7 (0.7)	21 (2.1)
好中球増加症	0	0	0	1 (0.1)	0	0
汎血球減少症	0	0	0	0	0	1 (0.1)
血小板増加症	0	0	0	0	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total.
A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan Placebo (N=124) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=125) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=127) n (%)	Overall Placebo (N=992) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=990) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=997) n (%)
心臓障害	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
心房細動	0	0	0	1 (0.1)	0	0
動悸	0	0	0	0	0	1 (0.1)
耳および迷路障害	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.2)
両耳難聴	0	0	0	1 (0.1)	0	0
耳痛	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
回転性めまい	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
眼障害	0	1 (0.8)	1 (0.8)	7 (0.7)	7 (0.7)	15 (1.5)
眼瞼炎	0	0	0	0	0	2 (0.2)
アレルギー性結膜炎	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.1)
ドライアイ	0	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
眼瞼湿疹	0	0	0	0	0	1 (0.1)
眼の炎症	0	0	0	0	1 (0.1)	0
眼刺激	0	0	0	1 (0.1)	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total.
A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan Placebo (N=124) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=125) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=127) n (%)	Overall Placebo (N=992) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=990) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=997) n (%)
眼障害 (Cont.)						
眼痛	0	0	0	0	1 (0.1)	0
眼の異常感覚	0	0	0	0	0	1 (0.1)
眼そう痒症	0	0	0	0	0	1 (0.1)
眼瞼障害	0	0	0	0	0	1 (0.1)
眼瞼浮腫	0	0	0	1 (0.1)	0	0
眼瞼皮膚乾燥	0	0	0	0	0	1 (0.1)
流涙増加	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
非感染性結膜炎	0	0	0	1 (0.1)	0	0
視神経乳頭浮腫	0	0	0	0	0	1 (0.1)
羞明	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
点状角膜炎	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.1)	0
網膜剥離	0	0	0	0	1 (0.1)	0
閃輝暗点	0	0	0	1 (0.1)	0	0
霧視	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total.
A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan Placebo (N=124) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=125) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=127) n (%)	Overall Placebo (N=992) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=990) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=997) n (%)
眼障害 (Cont.)						
視力低下	0	0	0	1 (0.1)	0	0
視力障害	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
硝子体剥離	0	0	0	0	0	1 (0.1)
硝子体浮遊物	0	0	0	0	0	1 (0.1)
胃腸障害	2 (1.6)	3 (2.4)	4 (3.1)	24 (2.4)	44 (4.4)	56 (5.6)
腹部不快感	0	0	1 (0.8)	1 (0.1)	0	2 (0.2)
腹部膨満	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.1)	2 (0.2)	2 (0.2)
腹痛	0	0	0	3 (0.3)	5 (0.5)	5 (0.5)
上腹部痛	0	0	0	0	9 (0.9)	5 (0.5)
口角口唇炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)
肛門直腸不快感	0	0	0	0	0	1 (0.1)
アフタ性潰瘍	0	0	0	0	0	1 (0.1)
便習慣変化	0	0	0	0	0	1 (0.1)
潰瘍性大腸炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total.
A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan Placebo (N=124) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=125) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=127) n (%)	Overall Placebo (N=992) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=990) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=997) n (%)
胃腸障害 (Cont.)						
便秘	1 (0.8)	0	0	2 (0.2)	3 (0.3)	3 (0.3)
齲歯	0	0	0	0	1 (0.1)	0
下痢	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.6)	8 (0.8)	11 (1.1)	16 (1.6)
口内乾燥	0	0	0	1 (0.1)	0	2 (0.2)
消化不良	0	0	0	0	4 (0.4)	5 (0.5)
嚥下障害	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
白色便	0	0	0	0	1 (0.1)	0
軟便	0	0	0	0	0	2 (0.2)
鼓腸	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
排便回数増加	0	0	0	0	0	1 (0.1)
胃炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0
胃腸障害	0	0	0	0	2 (0.2)	0
消化管運動過剰	0	0	0	0	1 (0.1)	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	3 (0.3)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total.
A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan Placebo (N=124) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=125) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=127) n (%)	Overall Placebo (N=992) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=990) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=997) n (%)
胃腸障害 (Cont.)						
血便排泄	0	0	0	1 (0.1)	0	0
口唇水疱	0	0	0	1 (0.1)	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	2 (0.2)	0
粘液便	0	1 (0.8)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
悪心	0	0	1 (0.8)	3 (0.3)	14 (1.4)	16 (1.6)
口内炎	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.1)
嘔吐	0	0	0	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (1.6)	5 (3.9)	13 (1.3)	23 (2.3)	28 (2.8)
無力症	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	0
胸痛	0	0	0	0	1 (0.1)	0
悪寒	0	0	0	0	0	2 (0.2)
薬効欠如	0	0	0	0	1 (0.1)	0
顔面浮腫	0	0	1 (0.8)	0	0	2 (0.2)
疲労	0	0	0	2 (0.2)	6 (0.6)	10 (1.0)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total.
A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan Placebo (N=124) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=125) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=127) n (%)	Overall Placebo (N=992) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=990) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=997) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態 (Cont.)						
びくびく感	0	0	0	0	0	1 (0.1)
体温変動感	0	0	0	0	0	1 (0.1)
インフルエンザ様疾患	0	0	0	3 (0.3)	6 (0.6)	5 (0.5)
倦怠感	0	1 (0.8)	2 (1.6)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
浮腫	0	0	0	0	0	1 (0.1)
末梢性浮腫	0	0	1 (0.8)	1 (0.1)	0	2 (0.2)
疼痛	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
末梢腫脹	0	0	0	1 (0.1)	0	0
発熱	0	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (0.3)	3 (0.3)	6 (0.6)
軟部組織の炎症	0	0	0	0	1 (0.1)	0
顔面腫脹	0	0	0	1 (0.1)	2 (0.2)	0
肝胆道系障害	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
脂肪肝	0	0	0	0	0	1 (0.1)
高ビリルビン血症	0	0	0	1 (0.1)	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total.
A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan Placebo (N=124) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=125) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=127) n (%)	Overall Placebo (N=992) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=990) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=997) n (%)
免疫系障害	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	0
薬物過敏症	0	0	0	2 (0.2)	0	0
過敏症	0	0	0	0	1 (0.1)	0
感染症および寄生虫症	6 (4.8)	11 (8.8)	17 (13.4)	80 (8.1)	145 (14.6)	174 (17.5)
四肢膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.1)
虫垂炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0
細菌感染	0	0	0	0	0	1 (0.1)
細菌性外陰腟炎	0	0	0	1 (0.1)	0	0
細菌尿	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
体部白癬	0	0	0	0	0	1 (0.1)
ボトリオミセス症	0	0	0	0	0	1 (0.1)
気管支炎	0	0	0	0	1 (0.1)	2 (0.2)
カンジダ感染	0	0	0	0	0	1 (0.1)
よう	0	0	1 (0.8)	1 (0.1)	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total.
A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan Placebo (N=124) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=125) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=127) n (%)	Overall Placebo (N=992) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=990) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=997) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)						
蜂巣炎	1 (0.8)	0	0	5 (0.5)	2 (0.2)	0
結膜炎	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	6 (0.6)
感染性皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0
皮膚糸状菌症	0	0	0	0	0	1 (0.1)
爪の皮膚糸状菌症	0	0	0	0	1 (0.1)	0
耳感染	0	0	0	0	0	2 (0.2)
膿瘡	0	0	0	0	1 (0.1)	0
ヘルペス性状湿疹	0	0	0	2 (0.2)	5 (0.5)	3 (0.3)
感染性湿疹	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
丹毒	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.1)	0
外耳蜂巣炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0
眼感染	0	0	0	0	1 (0.1)	0
毛包炎	1 (0.8)	2 (1.6)	1 (0.8)	5 (0.5)	11 (1.1)	13 (1.3)
真菌感染	0	0	0	0	1 (0.1)	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total.
A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan Placebo (N=124) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=125) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=127) n (%)	Overall Placebo (N=992) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=990) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=997) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)						
せつ	0	2 (1.6)	0	0	5 (0.5)	1 (0.1)
胃腸炎	0	0	0	3 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)
ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
陰部ヘルペス	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
陰部単純ヘルペス	0	0	0	0	0	1 (0.1)
歯肉炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)
ヘルパンギーナ	0	0	0	0	0	1 (0.1)
ヘルペス性皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)
ヘルペス眼感染	0	0	0	0	1 (0.1)	2 (0.2)
単純ヘルペス	1 (0.8)	2 (1.6)	2 (1.6)	3 (0.3)	12 (1.2)	15 (1.5)
ヘルペスウイルス感染	0	1 (0.8)	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
帯状疱疹	0	1 (0.8)	4 (3.1)	2 (0.2)	13 (1.3)	18 (1.8)
麦粒腫	0	0	1 (0.8)	1 (0.1)	0	3 (0.3)
膿痂疹	1 (0.8)	0	0	5 (0.5)	4 (0.4)	4 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total.
A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan Placebo (N=124) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=125) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=127) n (%)	Overall Placebo (N=992) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=990) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=997) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)						
インフルエンザ	0	0	1 (0.8)	1 (0.1)	2 (0.2)	6 (0.6)
関節膿瘍	0	0	0	1 (0.1)	0	0
カポジ水痘様発疹	1 (0.8)	3 (2.4)	0	1 (0.1)	3 (0.3)	2 (0.2)
喉頭炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0
限局性感染	0	0	0	1 (0.1)	0	0
下気道感染	0	0	0	0	2 (0.2)	0
伝染性軟属腫	0	0	1 (0.8)	0	0	2 (0.2)
上咽頭炎	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.6)	21 (2.1)	18 (1.8)	23 (2.3)
爪真菌症	0	0	0	0	1 (0.1)	0
眼部単純ヘルペス	0	0	0	0	0	4 (0.4)
口腔カンジダ症	0	0	0	0	1 (0.1)	4 (0.4)
口腔ヘルペス	1 (0.8)	0	2 (1.6)	6 (0.6)	12 (1.2)	29 (2.9)
精巣炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)
外耳炎	0	0	0	1 (0.1)	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total.
A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan Placebo (N=124) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=125) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=127) n (%)	Overall Placebo (N=992) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=990) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=997) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)						
中耳炎	0	0	1 (0.8)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
急性中耳炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)
爪囲炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)
咽頭膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.1)
咽頭炎	0	0	0	0	4 (0.4)	3 (0.3)
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)
咽頭扁桃炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0
肺炎	0	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
マイコプラズマ性肺炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)
膿疱	0	0	0	1 (0.1)	2 (0.2)	0
腎盂腎炎	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.1)
気道感染	0	0	0	2 (0.2)	4 (0.4)	2 (0.2)
ウイルス性気道感染	0	0	0	0	1 (0.1)	0
鼻炎	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total.
A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan Placebo (N=124) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=125) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=127) n (%)	Overall Placebo (N=992) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=990) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=997) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)						
鼻喉頭炎	0	0	0	0	0	1 (0.1)
副鼻腔炎	0	0	0	3 (0.3)	4 (0.4)	0
皮膚細菌感染	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.2)
皮膚カンジダ	0	0	0	0	0	1 (0.1)
皮膚感染	0	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
膿性痰	0	0	0	0	1 (0.1)	0
ブドウ球菌感染	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
ブドウ球菌性敗血症	0	0	0	1 (0.1)	0	0
ブドウ球菌皮膚感染	0	0	0	0	0	1 (0.1)
皮下組織膿瘍	0	0	0	1 (0.1)	0	0
股部白癬	0	0	0	0	0	1 (0.1)
足部白癬	0	0	0	0	1 (0.1)	0
癜風	1 (0.8)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
扁桃炎	0	1 (0.8)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total.
A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan Placebo (N=124) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=125) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=127) n (%)	Overall Placebo (N=992) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=990) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=997) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)						
細菌性扁桃炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0
歯膿瘍	0	0	0	0	0	2 (0.2)
歯感染	0	0	0	0	1 (0.1)	0
気管気管支炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0
上気道感染	0	0	0	13 (1.3)	29 (2.9)	22 (2.2)
尿路感染	0	0	0	3 (0.3)	1 (0.1)	7 (0.7)
細菌性尿路感染	0	0	0	0	0	1 (0.1)
水痘	0	0	0	0	0	1 (0.1)
ウイルス感染	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
ウイルス性咽頭炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0
ウイルス性上気道感染	0	0	0	0	4 (0.4)	5 (0.5)
外陰部腟カンジダ症	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
外陰腟真菌感染	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
ブドウ球菌性創感染	0	0	0	0	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total.
A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan Placebo (N=124) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=125) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=127) n (%)	Overall Placebo (N=992) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=990) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=997) n (%)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	3 (0.3)	5 (0.5)
節足動物咬傷	0	0	0	0	0	2 (0.2)
皮膚化学熱傷	0	0	0	0	1 (0.1)	0
挫傷	0	0	0	0	0	1 (0.1)
転倒	0	0	0	0	1 (0.1)	0
肉離れ	0	0	0	0	0	1 (0.1)
過量投与	0	0	0	0	1 (0.1)	0
ワクチン接種合併症	0	0	0	0	0	1 (0.1)
臨床検査	2 (1.6)	2 (1.6)	2 (1.6)	27 (2.7)	58 (5.9)	59 (5.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.8)	2 (0.2)	5 (0.5)	4 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	2 (0.2)	4 (0.4)	4 (0.4)
Bリンパ球数増加	0	0	0	0	1 (0.1)	0
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	2 (0.2)	0
血中コレステロール増加	0	0	0	0	3 (0.3)	2 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total.
A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan Placebo (N=124) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=125) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=127) n (%)	Overall Placebo (N=992) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=990) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=997) n (%)
臨床検査 (Cont.)						
血中クレアチン増加	0	0	0	1 (0.1)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	13 (1.3)	29 (2.9)	32 (3.2)
血中クレアチニン増加	0	0	0	1 (0.1)	2 (0.2)	0
血中免疫グロブリンE増加	0	0	0	0	1 (0.1)	0
血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
尿中血陽性	1 (0.8)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
体温上昇	0	0	0	0	0	1 (0.1)
CD4リンパ球減少	0	0	0	0	1 (0.1)	0
CD8リンパ球百分率減少	0	0	0	0	1 (0.1)	0
CD8リンパ球減少	0	0	0	0	0	1 (0.1)
CD8リンパ球増加	0	0	0	1 (0.1)	0	0
尿中結晶陽性	0	0	0	0	0	1 (0.1)
好酸球百分率増加	0	0	0	0	1 (0.1)	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	1 (0.1)	2 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total.
A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan Placebo (N=124) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=125) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=127) n (%)	Overall Placebo (N=992) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=990) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=997) n (%)
臨床検査 (Cont.)						
肝酵素上昇	0	0	0	0	1 (0.1)	0
脂質増加	0	0	0	0	0	1 (0.1)
リンパ節触知	0	0	0	1 (0.1)	0	0
リンパ球数減少	0	0	0	1 (0.1)	0	0
単球数増加	0	0	0	0	0	1 (0.1)
ナチュラルキラー細胞数減少	0	0	0	0	1 (0.1)	0
好中球数減少	0	1 (0.8)	0	1 (0.1)	4 (0.4)	5 (0.5)
好中球数増加	0	0	0	1 (0.1)	0	0
尿蛋白	0	0	0	0	1 (0.1)	0
尿中蛋白陽性	1 (0.8)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
ブドウ球菌検査陽性	0	0	0	1 (0.1)	0	0
Tリンパ球数減少	0	0	0	0	1 (0.1)	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0	0	1 (0.1)
尿中ケトン体陽性	0	0	0	0	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total.
A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan Placebo (N=124) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=125) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=127) n (%)	Overall Placebo (N=992) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=990) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=997) n (%)
臨床検査 (Cont.)						
尿中ウロビリノーゲン増加	2 (1.6)	1 (0.8)	0	2 (0.2)	1 (0.1)	0
体重増加	0	0	0	3 (0.3)	12 (1.2)	12 (1.2)
白血球数減少	0	0	1 (0.8)	1 (0.1)	2 (0.2)	2 (0.2)
白血球数増加	0	0	0	0	1 (0.1)	0
代謝および栄養障害	0	0	0	9 (0.9)	10 (1.0)	11 (1.1)
食欲減退	0	0	0	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)
脂質異常症	0	0	0	0	0	1 (0.1)
痛風	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
高コレステロール血症	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
高脂血症	0	0	0	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	1 (0.1)	2 (0.2)
高尿酸血症	0	0	0	5 (0.5)	1 (0.1)	1 (0.1)
食欲亢進	0	0	0	2 (0.2)	0	3 (0.3)
鉄欠乏	0	0	0	0	1 (0.1)	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total.
A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan Placebo (N=124) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=125) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=127) n (%)	Overall Placebo (N=992) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=990) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=997) n (%)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	5 (0.5)	9 (0.9)	14 (1.4)
関節痛	0	0	0	0	0	1 (0.1)
腋窩腫瘤	0	0	0	0	0	1 (0.1)
背部痛	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
滑液包炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
肛径部痛	0	0	0	1 (0.1)	0	0
関節ロック	0	0	0	0	0	1 (0.1)
筋肉疲労	0	0	0	0	0	1 (0.1)
筋痙縮	0	0	0	0	0	2 (0.2)
筋骨格痛	0	0	0	0	2 (0.2)	0
筋肉痛	0	0	0	4 (0.4)	4 (0.4)	10 (1.0)
ミオパチー	0	0	0	1 (0.1)	0	0
頚部痛	0	0	0	1 (0.1)	0	0
横紋筋融解症	0	0	0	0	1 (0.1)	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total.
A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan Placebo (N=124) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=125) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=127) n (%)	Overall Placebo (N=992) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=990) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=997) n (%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.8)	0	3 (0.3)	3 (0.3)	3 (0.3)
肛門性器疣贅	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
ケラトアカントーマ	0	0	0	0	0	1 (0.1)
脂漏性角化症	0	0	0	0	1 (0.1)	0
皮膚乳頭腫	0	1 (0.8)	0	2 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)
神経系障害	3 (2.4)	1 (0.8)	3 (2.4)	16 (1.6)	26 (2.6)	39 (3.9)
健忘	0	0	0	0	0	1 (0.1)
灼熱感	0	0	0	1 (0.1)	0	0
小脳出血	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.1)	0
注意力障害	0	0	0	0	3 (0.3)	0
浮動性めまい	0	0	0	2 (0.2)	4 (0.4)	5 (0.5)
味覚不全	0	0	0	0	0	2 (0.2)
ジスキネジア	1 (0.8)	0	0	1 (0.1)	0	0
頭痛	2 (1.6)	0	1 (0.8)	10 (1.0)	17 (1.7)	26 (2.6)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total.
A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan Placebo (N=124) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=125) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=127) n (%)	Overall Placebo (N=992) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=990) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=997) n (%)
神経系障害 (Cont.)						
過眠症	0	0	0	0	0	1 (0.1)
嗜眠	0	0	0	1 (0.1)	0	0
片頭痛	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
前兆を伴う片頭痛	0	0	0	0	0	1 (0.1)
錯感覚	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
失神寸前の状態	0	0	0	0	1 (0.1)	0
傾眠	0	0	2 (1.6)	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.3)
失神	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
緊張性頭痛	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
振戦	0	0	0	0	0	1 (0.1)
精神障害	0	0	0	3 (0.3)	7 (0.7)	9 (0.9)
感情不安定	0	0	0	0	1 (0.1)	0
無感情	0	0	0	0	1 (0.1)	0
注意欠陥多動性障害	0	0	0	0	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total.
A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan Placebo (N=124) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=125) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=127) n (%)	Overall Placebo (N=992) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=990) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=997) n (%)
精神障害 (Cont.)						
双極性障害	0	0	0	0	0	1 (0.1)
錯乱状態	0	0	0	0	1 (0.1)	0
抑うつ気分	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
うつ病	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
不眠症	0	0	0	1 (0.1)	0	2 (0.2)
故意の自傷行為	0	0	0	0	1 (0.1)	0
リビドー減退	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
リビドー亢進	0	0	0	0	1 (0.1)	0
精神障害	0	0	0	0	0	1 (0.1)
混合性不安抑うつ障害	0	0	0	0	0	1 (0.1)
悪夢	0	0	0	0	1 (0.1)	0
睡眠障害	0	0	0	0	0	1 (0.1)
自殺企図	0	0	0	0	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total.
A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan Placebo (N=124) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=125) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=127) n (%)	Overall Placebo (N=992) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=990) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=997) n (%)
腎および尿路障害	0	0	0	6 (0.6)	6 (0.6)	5 (0.5)
アルブミン尿	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
排尿困難	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
血尿	0	0	0	2 (0.2)	0	1 (0.1)
夜間頻尿	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
多尿	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
蛋白尿	0	0	0	4 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.1)
尿異常	0	0	0	0	1 (0.1)	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	3 (0.3)	2 (0.2)	8 (0.8)
乳房腫大	0	0	0	0	0	1 (0.1)
乳房痛	0	0	0	1 (0.1)	0	0
乳房圧痛	0	0	0	0	0	1 (0.1)
月経困難症	0	0	0	1 (0.1)	0	0
勃起不全	0	0	0	0	0	2 (0.2)
生殖器病変	0	0	0	1 (0.1)	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total.
A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan Placebo (N=124) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=125) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=127) n (%)	Overall Placebo (N=992) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=990) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=997) n (%)
生殖系および乳房障害 (Cont.)						
過少月経	0	0	0	0	0	1 (0.1)
閉経期症状	0	0	0	0	0	1 (0.1)
月経過多	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
不規則月経	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
希発月経	0	0	0	0	0	1 (0.1)
精巣痛	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	7 (0.7)	23 (2.3)	28 (2.8)
喘息	0	0	0	0	3 (0.3)	0
カタル	0	0	0	0	0	1 (0.1)
咳嗽	0	0	0	2 (0.2)	8 (0.8)	8 (0.8)
呼吸困難	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
鼻出血	0	0	0	0	2 (0.2)	4 (0.4)
鼻閉	0	0	0	0	0	2 (0.2)
口腔咽頭痛	0	0	0	4 (0.4)	4 (0.4)	10 (1.0)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total.
A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan Placebo (N=124) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=125) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=127) n (%)	Overall Placebo (N=992) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=990) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=997) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (Cont.)						
咽頭腫脹	0	0	0	0	0	1 (0.1)
胸水	0	0	0	0	1 (0.1)	0
湿性咳嗽	0	0	0	0	2 (0.2)	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
鼻漏	0	0	0	0	1 (0.1)	0
副鼻腔うっ血	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.3)
喀痰増加	0	0	0	0	0	1 (0.1)
喘鳴	0	0	0	0	1 (0.1)	0
皮膚および皮下組織障害	7 (5.6)	5 (4.0)	10 (7.9)	52 (5.2)	109 (11.0)	153 (15.3)
ざ瘡	3 (2.4)	3 (2.4)	9 (7.1)	17 (1.7)	69 (7.0)	116 (11.6)
脱毛症	0	1 (0.8)	0	1 (0.1)	3 (0.3)	2 (0.2)
円形脱毛症	0	0	0	0	0	1 (0.1)
汎発性脱毛症	0	0	0	0	1 (0.1)	0
水疱	0	0	0	2 (0.2)	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total.
A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan Placebo (N=124) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=125) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=127) n (%)	Overall Placebo (N=992) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=990) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=997) n (%)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)						
冷汗	0	0	0	1 (0.1)	0	0
皮膚嚢腫	0	0	0	0	0	1 (0.1)
皮膚炎	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0	3 (0.3)	4 (0.4)
アトピー性皮膚炎	3 (2.4)	1 (0.8)	0	18 (1.8)	15 (1.5)	6 (0.6)
全身性剥脱性皮膚炎	0	0	0	1 (0.1)	0	0
異汗性湿疹	0	0	0	0	1 (0.1)	0
斑状出血	0	0	0	0	1 (0.1)	0
湿疹	0	0	0	4 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.2)
紅斑	1 (0.8)	0	1 (0.8)	2 (0.2)	0	1 (0.1)
過剰肉芽組織	0	0	0	0	1 (0.1)	0
毛髪成長異常	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
汗腺炎	0	0	0	0	0	2 (0.2)
多汗症	0	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total.
A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan Placebo (N=124) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=125) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=127) n (%)	Overall Placebo (N=992) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=990) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=997) n (%)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)						
多毛症	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
ケロイド瘢痕	0	0	0	0	1 (0.1)	0
機械性蕁麻疹	0	0	0	0	0	1 (0.1)
稗粒腫	0	0	0	0	0	1 (0.1)
神経皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0
寝汗	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
爪破損	0	0	0	0	0	1 (0.1)
皮膚疼痛	0	0	0	1 (0.1)	0	0
口囲皮膚炎	0	0	0	0	0	2 (0.2)
光線過敏性反応	0	0	0	1 (0.1)	0	0
炎症後色素沈着変化	0	0	0	0	1 (0.1)	0
そう痒症	0	0	0	3 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)
紫斑	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
発疹	0	0	0	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total.
A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan Placebo (N=124) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=125) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=127) n (%)	Overall Placebo (N=992) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=990) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=997) n (%)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)						
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
丘疹性皮疹	0	0	0	0	3 (0.3)	1 (0.1)
そう痒性皮疹	0	0	0	0	1 (0.1)	0
酒さ	0	0	0	1 (0.1)	2 (0.2)	2 (0.2)
痂皮	0	0	0	0	0	1 (0.1)
脂漏	0	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0
皮膚障害	0	0	0	0	0	2 (0.2)
皮膚腫瘤	0	0	0	0	0	1 (0.1)
皮膚浮腫	0	0	0	1 (0.1)	0	0
皮膚腫脹	0	0	0	0	0	1 (0.1)
日光黒子	0	0	0	0	1 (0.1)	0
中毒性皮疹	0	0	0	0	0	1 (0.1)
蕁麻疹	0	0	0	0	2 (0.2)	5 (0.5)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total.
A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan Placebo (N=124) n (%)	Japan Active UPA 15 mg QD (N=125) n (%)	Japan Active UPA 30 mg QD (N=127) n (%)	Overall Placebo (N=992) n (%)	Overall Active UPA 15 mg QD (N=990) n (%)	Overall Active UPA 30 mg QD (N=997) n (%)
血管障害	1 (0.8)	0	0	3 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.2)
潮紅	0	0	0	0	1 (0.1)	0
ほてり	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
高血圧	0	0	0	1 (0.1)	0	0
低血圧	1 (0.8)	0	0	1 (0.1)	0	0
レイノー現象	0	0	0	0	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or up to 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs first.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total.
A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

相互参照：ISS Table 2.4　1.3.4

表 2.7.4.7-26. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M16-045 試験，M16-047 試験，M17-377 試験及び M18-891 試験）の 100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（全体集団及び日本人集団）

	---------- Japan ----------		---------- Overall ----------	
MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=135.8) Events (E/100PY)	UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=137.3) Events (E/100PY)	UPA 15 mg QD (N=1371) (PYS=955.0) Events (E/100PY)	UPA 30 mg QD (N=1378) (PYS=974.2) Events (E/100PY)
Any adverse event	89 (65.5)	114 (83.0)	1136 (119.0)	1432 (147.0)
血液およびリンパ系障害	3 (2.2)	7 (5.1)	28 (2.9)	60 (6.2)
貧血	2 (1.5)	3 (2.2)	4 (0.4)	13 (1.3)
ビタミンB12欠乏性貧血	0	0	0	1 (0.1)
好酸球増加症	0	0	1 (0.1)	0
出血性素因	0	0	1 (0.1)	0
内出血発生の増加傾向	0	0	0	3 (0.3)
白血球増加症	0	0	2 (0.2)	0
白血球減少症	0	0	1 (0.1)	2 (0.2)
リンパ節炎	0	0	1 (0.1)	0
リンパ節症	1 (0.7)	0	5 (0.5)	3 (0.3)
リンパ球減少症	0	0	2 (0.2)	3 (0.3)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=135.8) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=137.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1371) (PYS=955.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1378) (PYS=974.2) Events (E/100PY)
血液およびリンパ系障害 (Cont.)				
大赤血球症	0	0	1 (0.1)	0
単球減少症	0	0	0	1 (0.1)
好中球減少症	0	4 (2.9)	9 (0.9)	31 (3.2)
好中球増加症	0	0	1 (0.1)	0
汎血球減少症	0	0	0	1 (0.1)
血小板増加症	0	0	0	2 (0.2)
心臓障害	0	0	1 (0.1)	4 (0.4)
徐脈	0	0	0	1 (0.1)
動悸	0	0	0	3 (0.3)
洞性徐脈	0	0	1 (0.1)	0
耳および迷路障害	0	1 (0.7)	2 (0.2)	5 (0.5)
難聴	0	0	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=135.8) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=137.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1371) (PYS=955.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1378) (PYS=974.2) Events (E/100PY)
耳および迷路障害 (Cont.)				
耳痛	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
突発性難聴	0	1 (0.7)	0	1 (0.1)
耳鳴	0	0	0	1 (0.1)
回転性めまい	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
眼障害	0	1 (0.7)	10 (1.0)	31 (3.2)
眼瞼炎	0	0	0	3 (0.3)
白内障	0	0	0	1 (0.1)
結膜沈着物	0	0	0	1 (0.1)
結膜充血	0	0	0	1 (0.1)
アレルギー性結膜炎	0	1 (0.7)	0	2 (0.2)
ドライアイ	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
眼瞼湿疹	0	0	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=135.8) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=137.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1371) (PYS=955.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1378) (PYS=974.2) Events (E/100PY)
眼障害 (Cont.)				
眼の炎症	0	0	1 (0.1)	0
眼刺激	0	0	0	1 (0.1)
眼球浮腫	0	0	0	1 (0.1)
眼痛	0	0	1 (0.1)	0
眼の異常感覚	0	0	0	1 (0.1)
眼そう痒症	0	0	0	3 (0.3)
眼瞼障害	0	0	0	1 (0.1)
眼瞼浮腫	0	0	0	1 (0.1)
眼瞼皮膚乾燥	0	0	0	1 (0.1)
眼瞼そう痒症	0	0	0	1 (0.1)
流涙増加	0	0	2 (0.2)	0
眼充血	0	0	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=135.8) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=137.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1371) (PYS=955.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1378) (PYS=974.2) Events (E/100PY)
眼障害 (Cont.)				
視神経乳頭浮腫	0	0	0	1 (0.1)
羞明	0	0	0	1 (0.1)
網膜剥離	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
裂孔原性網膜剥離	0	0	0	2 (0.2)
眼瞼腫脹	0	0	0	1 (0.1)
潰瘍性角膜炎	0	0	0	1 (0.1)
霧視	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
視力障害	0	0	1 (0.1)	0
硝子体剥離	0	0	0	1 (0.1)
硝子体浮遊物	0	0	0	1 (0.1)
眼球乾燥症	0	0	1 (0.1)	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=135.8) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=137.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1371) (PYS=955.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1378) (PYS=974.2) Events (E/100PY)
胃腸障害	3 (2.2)	9 (6.6)	79 (8.3)	104 (10.7)
腹部不快感	0	1 (0.7)	1 (0.1)	2 (0.2)
腹部膨満	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.2)	2 (0.2)
腹痛	0	0	4 (0.4)	7 (0.7)
上腹部痛	0	0	13 (1.4)	6 (0.6)
口角口唇炎	0	0	0	1 (0.1)
肛門直腸不快感	0	0	0	1 (0.1)
アフタ性潰瘍	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
便習慣変化	0	0	0	1 (0.1)
潰瘍性大腸炎	0	0	1 (0.1)	0
便秘	0	1 (0.7)	3 (0.3)	4 (0.4)
齲歯	0	0	1 (0.1)	0
下痢	1 (0.7)	3 (2.2)	13 (1.4)	27 (2.8)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=135.8) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=137.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1371) (PYS=955.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1378) (PYS=974.2) Events (E/100PY)
胃腸障害 (Cont.)				
憩室	0	0	0	1 (0.1)
腸憩室	0	0	1 (0.1)	0
口内乾燥	0	0	0	2 (0.2)
消化不良	0	0	4 (0.4)	5 (0.5)
嚥下障害	0	0	0	1 (0.1)
白色便	0	0	1 (0.1)	0
軟便	0	0	0	2 (0.2)
鼓腸	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
排便回数増加	0	0	0	1 (0.1)
胃炎	0	0	2 (0.2)	0
胃腸障害	0	0	2 (0.2)	0
消化管運動過剰	0	0	1 (0.1)	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=135.8) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=137.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1371) (PYS=955.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1378) (PYS=974.2) Events (E/100PY)
胃腸障害 (Cont.)				
消化器痛	0	0	1 (0.1)	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	4 (0.4)
舌炎	0	0	1 (0.1)	0
過敏性腸症候群	0	0	0	1 (0.1)
口唇腫脹	0	0	0	1 (0.1)
口腔内出血	0	0	0	1 (0.1)
口腔内潰瘍形成	0	0	2 (0.2)	0
粘液便	1 (0.7)	0	1 (0.1)	0
悪心	0	1 (0.7)	18 (1.9)	21 (2.2)
大網壊死	0	0	0	1 (0.1)
口内炎	0	2 (1.5)	0	2 (0.2)
嘔吐	0	0	3 (0.3)	6 (0.6)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=135.8) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=137.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1371) (PYS=955.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1378) (PYS=974.2) Events (E/100PY)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (2.2)	5 (3.6)	44 (4.6)	48 (4.9)
無力症	0	0	1 (0.1)	0
胸部不快感	0	0	0	1 (0.1)
胸痛	0	0	1 (0.1)	0
悪寒	0	0	0	3 (0.3)
不快感	0	0	0	1 (0.1)
薬効欠如	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
顔面浮腫	0	1 (0.7)	1 (0.1)	1 (0.1)
顔面痛	0	0	1 (0.1)	0
疲労	0	0	8 (0.8)	10 (1.0)
びくびく感	0	0	0	1 (0.1)
体温変動感	0	0	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=135.8) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=137.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1371) (PYS=955.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1378) (PYS=974.2) Events (E/100PY)
一般・全身障害および投与部位の状態 (Cont.)				
インフルエンザ様疾患	0	0	9 (0.9)	11 (1.1)
倦怠感	1 (0.7)	2 (1.5)	2 (0.2)	2 (0.2)
末梢性浮腫	0	1 (0.7)	1 (0.1)	2 (0.2)
疼痛	0	0	3 (0.3)	1 (0.1)
発熱	2 (1.5)	1 (0.7)	11 (1.2)	12 (1.2)
軟部組織の炎症	0	0	1 (0.1)	0
腫脹	0	0	1 (0.1)	0
顔面腫脹	0	0	3 (0.3)	0
乾燥症	0	0	0	1 (0.1)
肝胆道系障害	0	0	0	4 (0.4)
脂肪肝	0	0	0	1 (0.1)
肝細胞損傷	0	0	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=135.8) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=137.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1371) (PYS=955.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1378) (PYS=974.2) Events (E/100PY)
肝胆道系障害 (Cont.)				
肝腫大	0	0	0	1 (0.1)
高ビリルビン血症	0	0	0	1 (0.1)
免疫系障害	0	0	1 (0.1)	2 (0.2)
アナフィラキシー反応	0	0	0	1 (0.1)
食物アレルギー	0	0	0	1 (0.1)
過敏症	0	0	1 (0.1)	0
感染症および寄生虫症	45 (33.1)	47 (34.2)	435 (45.6)	495 (50.8)
膿瘍	0	0	0	1 (0.1)
四肢膿瘍	0	0	0	1 (0.1)
虫垂炎	0	0	2 (0.2)	0
細菌性疾患キャリアー	0	0	0	1 (0.1)
細菌感染	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=135.8) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=137.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1371) (PYS=955.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1378) (PYS=974.2) Events (E/100PY)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
細菌性膣症	0	0	0	1 (0.1)
細菌尿	0	0	0	1 (0.1)
体部白癬	0	0	1 (0.1)	3 (0.3)
気管支炎	0	0	5 (0.5)	7 (0.7)
カンジダ感染	0	0	0	1 (0.1)
よう	0	1 (0.7)	0	1 (0.1)
蜂巣炎	0	0	3 (0.3)	1 (0.1)
条虫感染	0	0	1 (0.1)	0
結膜炎	0	2 (1.5)	3 (0.3)	11 (1.1)
ウイルス性結膜炎	0	0	0	1 (0.1)
コロナウイルス感染	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
膀胱炎	1 (0.7)	0	1 (0.1)	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=135.8) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=137.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1371) (PYS=955.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1378) (PYS=974.2) Events (E/100PY)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
感染性皮膚炎	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
皮膚糸状菌症	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
爪の皮膚糸状菌症	0	0	1 (0.1)	0
医療機器関連感染	0	0	1 (0.1)	0
耳感染	0	0	2 (0.2)	3 (0.3)
膿瘡	0	0	1 (0.1)	0
ヘルペス性状湿疹	0	0	14 (1.5)	8 (0.8)
膿痂疹性湿疹	0	0	1 (0.1)	0
感染性湿疹	0	0	1 (0.1)	2 (0.2)
エンテロバクター感染	0	0	1 (0.1)	0
丹毒	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.1)	1 (0.1)
大腸菌性尿路感染	0	0	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=135.8) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=137.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1371) (PYS=955.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1378) (PYS=974.2) Events (E/100PY)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
外耳蜂巣炎	0	0	1 (0.1)	0
眼感染	0	0	1 (0.1)	0
糸状虫症	0	0	0	1 (0.1)
毛包炎	4 (2.9)	1 (0.7)	21 (2.2)	22 (2.3)
真菌感染	0	0	1 (0.1)	0
せつ	4 (2.9)	2 (1.5)	10 (1.0)	6 (0.6)
ウイルス性胃炎	0	0	2 (0.2)	0
胃腸炎	0	0	5 (0.5)	8 (0.8)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.7)	1 (0.1)	1 (0.1)
陰部ヘルペス	0	0	1 (0.1)	4 (0.4)
陰部単純ヘルペス	0	0	0	2 (0.2)
歯肉炎	1 (0.7)	0	1 (0.1)	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=135.8) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=137.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1371) (PYS=955.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1378) (PYS=974.2) Events (E/100PY)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
手足口病	0	0	1 (0.1)	0
ヘルパンギーナ	0	0	0	1 (0.1)
ヘルペス性皮膚炎	0	0	0	2 (0.2)
ヘルペス眼感染	0	0	2 (0.2)	5 (0.5)
単純ヘルペス	4 (2.9)	4 (2.9)	42 (4.4)	40 (4.1)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.7)	0	2 (0.2)	1 (0.1)
帯状疱疹	6 (4.4)	12 (8.7)	25 (2.6)	44 (4.5)
皮膚播種性帯状疱疹	1 (0.7)	0	1 (0.1)	0
播種性帯状疱疹	1 (0.7)	0	2 (0.2)	0
耳帯状疱疹	0	0	0	1 (0.1)
麦粒腫	1 (0.7)	2 (1.5)	3 (0.3)	6 (0.6)
膿痂疹	1 (0.7)	0	18 (1.9)	5 (0.5)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=135.8) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=137.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1371) (PYS=955.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1378) (PYS=974.2) Events (E/100PY)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
感染	0	1 (0.7)	0	1 (0.1)
インフルエンザ	1 (0.7)	1 (0.7)	4 (0.4)	8 (0.8)
椎間板炎	0	0	1 (0.1)	0
カポジ水痘様発疹	5 (3.7)	7 (5.1)	5 (0.5)	10 (1.0)
腎感染	0	0	1 (0.1)	0
喉頭炎	0	0	2 (0.2)	0
潜伏結核	0	0	0	4 (0.4)
限局性感染	0	0	1 (0.1)	0
下気道感染	0	0	2 (0.2)	0
細菌性リンパ節炎	0	0	0	1 (0.1)
マラセチア感染	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
伝染性軟属腫	0	1 (0.7)	0	4 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=135.8) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=137.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1371) (PYS=955.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1378) (PYS=974.2) Events (E/100PY)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
鼻ヘルペス	0	0	0	2 (0.2)
上咽頭炎	5 (3.7)	2 (1.5)	46 (4.8)	41 (4.2)
爪真菌症	0	0	2 (0.2)	0
眼部単純ヘルペス	0	0	3 (0.3)	9 (0.9)
口腔カンジダ症	0	0	1 (0.1)	5 (0.5)
口腔ヘルペス	2 (1.5)	4 (2.9)	43 (4.5)	62 (6.4)
精巣炎	0	0	0	1 (0.1)
外耳炎	0	0	2 (0.2)	0
中耳炎	0	2 (1.5)	3 (0.3)	2 (0.2)
急性中耳炎	0	0	0	1 (0.1)
爪囲炎	0	0	0	1 (0.1)
インプラント周囲炎	0	0	1 (0.1)	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=135.8) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=137.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1371) (PYS=955.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1378) (PYS=974.2) Events (E/100PY)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
眼窩周囲蜂巣炎	0	0	2 (0.2)	0
咽頭膿瘍	0	0	0	1 (0.1)
咽頭炎	0	0	8 (0.8)	7 (0.7)
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
咽頭扁桃炎	0	0	2 (0.2)	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.7)	0	1 (0.1)	0
肺炎	0	0	7 (0.7)	6 (0.6)
マイコプラズマ性肺炎	0	0	0	1 (0.1)
肺結核	0	0	1 (0.1)	0
膿疱	0	1 (0.7)	0	1 (0.1)
腎盂腎炎	0	0	0	1 (0.1)
膿皮症	0	0	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=135.8) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=137.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1371) (PYS=955.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1378) (PYS=974.2) Events (E/100PY)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
膿疱性皮疹	0	0	0	2 (0.2)
RSウイルス感染	0	0	0	1 (0.1)
気道感染	0	0	4 (0.4)	4 (0.4)
細菌性気道感染	0	0	1 (0.1)	0
ウイルス性気道感染	0	0	1 (0.1)	2 (0.2)
鼻炎	0	0	2 (0.2)	4 (0.4)
鼻喉頭炎	0	0	0	1 (0.1)
敗血症	0	0	0	1 (0.1)
副鼻腔炎	0	0	5 (0.5)	2 (0.2)
皮膚細菌感染	0	0	1 (0.1)	2 (0.2)
皮膚カンジダ	0	0	0	1 (0.1)
皮膚感染	0	0	7 (0.7)	2 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=135.8) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=137.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1371) (PYS=955.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1378) (PYS=974.2) Events (E/100PY)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
膿性痰	0	0	1 (0.1)	0
ブドウ球菌性膿瘍	0	0	1 (0.1)	0
ブドウ球菌感染	0	0	1 (0.1)	5 (0.5)
ブドウ球菌性敗血症	0	0	0	1 (0.1)
ブドウ球菌皮膚感染	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
皮下組織膿瘍	0	0	0	1 (0.1)
股部白癬	0	0	0	4 (0.4)
足部白癬	0	2 (1.5)	3 (0.3)	4 (0.4)
癜風	0	0	1 (0.1)	0
扁桃炎	4 (2.9)	0	5 (0.5)	1 (0.1)
細菌性扁桃炎	0	0	1 (0.1)	0
レンサ球菌性扁桃炎	0	0	1 (0.1)	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=135.8) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=137.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1371) (PYS=955.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1378) (PYS=974.2) Events (E/100PY)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
歯膿瘍	0	0	0	2 (0.2)
歯感染	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
気管気管支炎	0	0	2 (0.2)	0
結核	0	0	0	1 (0.1)
上気道感染	0	0	50 (5.2)	48 (4.9)
尿路感染	1 (0.7)	0	7 (0.7)	14 (1.4)
細菌性尿路感染	0	0	0	1 (0.1)
水痘	0	0	0	1 (0.1)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	0	0	0	1 (0.1)
ウイルス感染	0	0	1 (0.1)	2 (0.2)
ウイルス性咽頭炎	0	0	4 (0.4)	0
ウイルス性上気道感染	0	0	6 (0.6)	10 (1.0)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=135.8) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=137.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1371) (PYS=955.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1378) (PYS=974.2) Events (E/100PY)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
外陰部腟カンジダ症	0	0	3 (0.3)	1 (0.1)
外陰腟真菌感染	0	0	0	1 (0.1)
ブドウ球菌性創感染	0	0	0	1 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.7)	5 (0.5)	7 (0.7)
節足動物咬傷	0	0	0	2 (0.2)
皮膚化学熱傷	0	0	1 (0.1)	0
挫傷	0	0	0	1 (0.1)
転倒	0	0	1 (0.1)	0
熱射病	0	1 (0.7)	0	1 (0.1)
肉離れ	0	0	0	1 (0.1)
過量投与	0	0	1 (0.1)	0
瘢痕	0	0	1 (0.1)	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=135.8) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=137.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1371) (PYS=955.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1378) (PYS=974.2) Events (E/100PY)
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)				
皮膚裂傷	0	0	1 (0.1)	0
ワクチン接種合併症	0	0	0	1 (0.1)
創部分泌	0	0	0	1 (0.1)
臨床検査	9 (6.6)	8 (5.8)	160 (16.8)	160 (16.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	2 (1.5)	16 (1.7)	14 (1.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	1 (0.7)	10 (1.0)	11 (1.1)
Bリンパ球数増加	0	0	1 (0.1)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (0.1)	0
血中ビリルビン増加	0	0	2 (0.2)	0
血中コレステロール増加	0	0	5 (0.5)	6 (0.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	55 (5.8)	54 (5.5)
血中クレアチニン増加	0	0	4 (0.4)	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=135.8) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=137.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1371) (PYS=955.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1378) (PYS=974.2) Events (E/100PY)
臨床検査 (Cont.)				
血液培養陽性	0	0	0	1 (0.1)
血中免疫グロブリンE増加	0	0	3 (0.3)	1 (0.1)
血圧上昇	0	0	1 (0.1)	0
血中トリグリセリド増加	0	0	2 (0.2)	3 (0.3)
血中尿酸増加	0	0	0	1 (0.1)
尿中血陽性	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
体温上昇	0	0	0	1 (0.1)
CD4リンパ球減少	0	0	1 (0.1)	0
CD8リンパ球百分率減少	0	0	1 (0.1)	0
CD8リンパ球減少	0	0	0	1 (0.1)
心雑音	0	0	0	1 (0.1)
尿中結晶陽性	0	0	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=135.8) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=137.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1371) (PYS=955.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1378) (PYS=974.2) Events (E/100PY)
臨床検査 (Cont.)				
尿培養陽性	0	0	0	1 (0.1)
好酸球数	0	0	0	1 (0.1)
好酸球数増加	0	0	2 (0.2)	0
好酸球百分率増加	0	0	1 (0.1)	0
ヘモグロビン減少	2 (1.5)	1 (0.7)	5 (0.5)	4 (0.4)
心拍数増加	0	0	0	1 (0.1)
肝酵素上昇	1 (0.7)	0	3 (0.3)	1 (0.1)
脂質増加	0	0	0	1 (0.1)
肝機能検査値上昇	0	0	1 (0.1)	0
低比重リポ蛋白増加	0	0	0	1 (0.1)
リンパ球数減少	0	0	0	2 (0.2)
リンパ球数増加	0	0	1 (0.1)	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=135.8) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=137.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1371) (PYS=955.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1378) (PYS=974.2) Events (E/100PY)
臨床検査 (Cont.)				
リンパ球形態異常	0	1 (0.7)	0	1 (0.1)
平均赤血球容積増加	0	0	1 (0.1)	0
単球数増加	0	0	0	1 (0.1)
骨髄球存在	0	1 (0.7)	0	1 (0.1)
ナチュラルキラー細胞数減少	0	0	1 (0.1)	0
好中球数減少	1 (0.7)	1 (0.7)	11 (1.2)	10 (1.0)
好中球百分率減少	0	0	1 (0.1)	0
血小板数増加	0	0	0	2 (0.2)
尿蛋白	0	0	1 (0.1)	0
尿中蛋白陽性	1 (0.7)	0	3 (0.3)	1 (0.1)
赤血球数減少	1 (0.7)	0	2 (0.2)	0
Tリンパ球数減少	0	0	1 (0.1)	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=135.8) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=137.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1371) (PYS=955.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1378) (PYS=974.2) Events (E/100PY)
臨床検査 (Cont.)				
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (0.1)	5 (0.5)
尿中ケトン体陽性	0	0	0	1 (0.1)
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (0.7)	0	1 (0.1)	0
体重増加	0	0	19 (2.0)	25 (2.6)
白血球数減少	0	1 (0.7)	1 (0.1)	4 (0.4)
白血球数増加	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
代謝および栄養障害	0	0	17 (1.8)	19 (2.0)
食欲減退	0	0	2 (0.2)	3 (0.3)
脂質異常症	0	0	0	2 (0.2)
痛風	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
高コレステロール血症	0	0	3 (0.3)	5 (0.5)
高脂血症	0	0	6 (0.6)	2 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=135.8) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=137.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1371) (PYS=955.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1378) (PYS=974.2) Events (E/100PY)
代謝および栄養障害 (Cont.)				
高ナトリウム血症	0	0	1 (0.1)	0
高トリグリセリド血症	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
高尿酸血症	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
食欲亢進	0	0	0	4 (0.4)
鉄欠乏	0	0	1 (0.1)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	12 (1.3)	24 (2.5)
関節痛	0	0	0	2 (0.2)
腋窩腫瘤	0	0	0	1 (0.1)
背部痛	0	0	1 (0.1)	2 (0.2)
滑液包炎	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
関節ロック	0	0	0	1 (0.1)
筋肉疲労	0	0	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=135.8) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=137.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1371) (PYS=955.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1378) (PYS=974.2) Events (E/100PY)
筋骨格系および結合組織障害 (Cont.)				
筋痙縮	0	0	0	3 (0.3)
筋骨格痛	0	0	2 (0.2)	0
筋肉痛	0	0	6 (0.6)	11 (1.1)
頚部腫瘤	0	0	0	1 (0.1)
頚部痛	0	0	1 (0.1)	0
四肢痛	0	0	0	1 (0.1)
横紋筋融解症	0	0	1 (0.1)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.7)	0	6 (0.6)	7 (0.7)
アクロコルドン	0	0	1 (0.1)	0
肛門性器疣贅	0	0	0	2 (0.2)
ケラトアカントーマ	0	0	0	1 (0.1)
脂漏性角化症	0	0	1 (0.1)	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=135.8) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=137.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1371) (PYS=955.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1378) (PYS=974.2) Events (E/100PY)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） (Cont.)				
皮膚乳頭腫	1 (0.7)	0	4 (0.4)	4 (0.4)
神経系障害	1 (0.7)	5 (3.6)	39 (4.1)	54 (5.5)
健忘	0	0	0	1 (0.1)
小脳出血	1 (0.7)	0	1 (0.1)	0
注意力障害	0	0	2 (0.2)	0
浮動性めまい	0	0	5 (0.5)	9 (0.9)
味覚不全	0	0	0	2 (0.2)
頭痛	0	1 (0.7)	22 (2.3)	29 (3.0)
知覚過敏	0	0	1 (0.1)	0
過眠症	0	0	0	1 (0.1)
虚血性脳卒中	0	0	1 (0.1)	0
片頭痛	0	0	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=135.8) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=137.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1371) (PYS=955.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1378) (PYS=974.2) Events (E/100PY)
神経系障害 (Cont.)				
前兆を伴う片頭痛	0	0	0	1 (0.1)
多発性硬化症再発	0	0	0	1 (0.1)
錯感覚	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
ヘルペス後神経痛	0	1 (0.7)	0	1 (0.1)
失神寸前の状態	0	0	1 (0.1)	0
傾眠	0	3 (2.2)	3 (0.3)	4 (0.4)
失神	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
緊張性頭痛	0	0	0	1 (0.1)
振戦	0	0	0	1 (0.1)
精神障害	1 (0.7)	1 (0.7)	11 (1.2)	16 (1.6)
感情不安定	0	0	1 (0.1)	0
不安	0	0	2 (0.2)	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=135.8) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=137.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1371) (PYS=955.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1378) (PYS=974.2) Events (E/100PY)
精神障害 (Cont.)				
無感情	0	0	1 (0.1)	0
注意欠陥多動性障害	0	0	0	1 (0.1)
双極性障害	0	0	0	1 (0.1)
抑うつ気分	0	0	0	2 (0.2)
うつ病	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
不眠症	0	0	0	2 (0.2)
故意の自傷行為	0	0	1 (0.1)	0
リビドー減退	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
リビドー亢進	0	0	1 (0.1)	0
精神障害	0	0	0	3 (0.3)
混合性不安抑うつ障害	0	0	0	1 (0.1)
悪夢	0	0	1 (0.1)	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=135.8) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=137.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1371) (PYS=955.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1378) (PYS=974.2) Events (E/100PY)
精神障害 (Cont.)				
パニック発作	0	0	0	1 (0.1)
落ち着きのなさ	0	1 (0.7)	0	1 (0.1)
睡眠障害	1 (0.7)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
自殺念慮	0	0	1 (0.1)	0
自殺企図	0	0	0	1 (0.1)
腎および尿路障害	0	0	7 (0.7)	13 (1.3)
アルブミン尿	0	0	1 (0.1)	3 (0.3)
排尿困難	0	0	1 (0.1)	3 (0.3)
血尿	0	0	1 (0.1)	2 (0.2)
夜間頻尿	0	0	1 (0.1)	0
頻尿	0	0	0	1 (0.1)
多尿	0	0	1 (0.1)	2 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=135.8) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=137.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1371) (PYS=955.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1378) (PYS=974.2) Events (E/100PY)
腎および尿路障害 (Cont.)				
蛋白尿	0	0	1 (0.1)	2 (0.2)
尿異常	0	0	1 (0.1)	0
生殖系および乳房障害	0	0	5 (0.5)	10 (1.0)
無月経	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
乳房腫大	0	0	0	1 (0.1)
乳房圧痛	0	0	0	1 (0.1)
月経困難症	0	0	1 (0.1)	0
勃起不全	0	0	0	2 (0.2)
過少月経	0	0	0	1 (0.1)
閉経期症状	0	0	0	1 (0.1)
月経過多	0	0	1 (0.1)	0
不規則月経	0	0	1 (0.1)	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=135.8) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=137.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1371) (PYS=955.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1378) (PYS=974.2) Events (E/100PY)
生殖系および乳房障害 (Cont.)				
希発月経	0	0	0	2 (0.2)
精巣痛	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.5)	1 (0.7)	46 (4.8)	53 (5.4)
失声症	0	0	2 (0.2)	0
喘息	1 (0.7)	1 (0.7)	5 (0.5)	6 (0.6)
カタル	0	0	0	1 (0.1)
咳嗽	1 (0.7)	0	17 (1.8)	12 (1.2)
呼吸困難	0	0	3 (0.3)	5 (0.5)
鼻出血	0	0	3 (0.3)	4 (0.4)
鼻閉	0	0	0	2 (0.2)
口腔咽頭痛	0	0	6 (0.6)	13 (1.3)
咽頭腫脹	0	0	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=135.8) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=137.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1371) (PYS=955.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1378) (PYS=974.2) Events (E/100PY)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (Cont.)				
胸水	0	0	1 (0.1)	0
湿性咳嗽	0	0	3 (0.3)	0
肺肉芽腫	0	0	0	1 (0.1)
肺腫瘤	0	0	0	1 (0.1)
呼吸器症状	0	0	0	1 (0.1)
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (0.1)	0
鼻漏	0	0	2 (0.2)	0
副鼻腔うっ血	0	0	2 (0.2)	3 (0.3)
喀痰増加	0	0	0	1 (0.1)
喘息発作重積	0	0	0	1 (0.1)
喘鳴	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=135.8) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=137.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1371) (PYS=955.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1378) (PYS=974.2) Events (E/100PY)
皮膚および皮下組織障害	21 (15.5)	28 (20.4)	225 (23.6)	311 (31.9)
ざ瘡	11 (8.1)	23 (16.8)	133 (13.9)	216 (22.2)
嚢胞性ざ瘡	0	0	0	1 (0.1)
脱毛症	1 (0.7)	0	3 (0.3)	2 (0.2)
円形脱毛症	0	0	0	1 (0.1)
汎発性脱毛症	0	0	1 (0.1)	0
水疱	0	1 (0.7)	0	2 (0.2)
頭部粃糠疹	0	0	0	1 (0.1)
皮膚嚢腫	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
皮膚炎	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
ざ瘡様皮膚炎	0	0	7 (0.7)	10 (1.0)
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	1 (0.1)
アトピー性皮膚炎	7 (5.2)	3 (2.2)	31 (3.2)	14 (1.4)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=135.8) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=137.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1371) (PYS=955.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1378) (PYS=974.2) Events (E/100PY)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)				
接触皮膚炎	0	0	0	2 (0.2)
乾癬様皮膚炎	0	0	1 (0.1)	0
異汗性湿疹	0	0	2 (0.2)	0
斑状出血	0	0	1 (0.1)	0
湿疹	0	0	5 (0.5)	4 (0.4)
紅斑	0	1 (0.7)	3 (0.3)	1 (0.1)
過剰肉芽組織	0	0	1 (0.1)	0
毛髪成長異常	0	0	1 (0.1)	3 (0.3)
汗腺炎	0	0	0	2 (0.2)
多汗症	0	0	2 (0.2)	3 (0.3)
多毛症	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
苔癬化	0	0	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=135.8) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=137.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1371) (PYS=955.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1378) (PYS=974.2) Events (E/100PY)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)				
機械性蕁麻疹	0	0	0	1 (0.1)
稗粒腫	0	0	0	1 (0.1)
神経皮膚炎	0	0	1 (0.1)	0
寝汗	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
爪破損	0	0	0	1 (0.1)
皮膚疼痛	0	0	1 (0.1)	0
口囲皮膚炎	0	0	1 (0.1)	2 (0.2)
血管周囲細胞浸潤性皮膚炎	0	0	0	1 (0.1)
炎症後色素沈着変化	0	0	1 (0.1)	0
そう痒症	1 (0.7)	0	3 (0.3)	2 (0.2)
偽毛包炎	0	0	1 (0.1)	0
紫斑	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=135.8) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=137.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1371) (PYS=955.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1378) (PYS=974.2) Events (E/100PY)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)				
発疹	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	2 (0.2)
丘疹性皮疹	0	0	4 (0.4)	5 (0.5)
そう痒性皮疹	0	0	2 (0.2)	0
酒さ	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
痂皮	0	0	0	1 (0.1)
脂漏	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
脂漏性皮膚炎	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
皮膚変色	0	0	1 (0.1)	0
皮膚障害	0	0	0	2 (0.2)
皮膚亀裂	0	0	0	3 (0.3)
皮膚腫瘤	0	0	0	2 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=135.8) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=137.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1371) (PYS=955.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1378) (PYS=974.2) Events (E/100PY)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)				
皮膚線条	0	0	1 (0.1)	0
皮膚腫脹	0	0	0	1 (0.1)
日光黒子	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
中毒性皮疹	0	0	0	1 (0.1)
蕁麻疹	1 (0.7)	0	3 (0.3)	8 (0.8)
血管障害	0	0	3 (0.3)	5 (0.5)
大動脈瘤	0	0	0	1 (0.1)
深部静脈血栓症	0	0	0	1 (0.1)
潮紅	0	0	1 (0.1)	0
ほてり	0	0	0	1 (0.1)
高血圧	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
レイノー現象	0	0	0	1 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

相互参照：ISS Table 2.4　2.3.5

表 2.7.4.7-27. 長期第 III 相ウパダシチニブ併合解析集団（長期，M16-045 試験，M16-047 試験，M17-377 試験及び M18-891 試験）の 100 人年あたりの治験薬と関連ありの有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果（全体集団及び日本人集団，更新時）

	---------- Japan ----------		---------- Overall ----------	
MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
Any adverse event	126 (55.9)	153 (67.0)	1398 (99.4)	1772 (122.5)
血液およびリンパ系障害	4 (1.8)	10 (4.4)	30 (2.1)	79 (5.5)
貧血	3 (1.3)	3 (1.3)	5 (0.4)	17 (1.2)
大球性貧血	0	0	0	1 (<0.1)
ビタミンＢ１２欠乏性貧血	0	0	0	1 (<0.1)
好酸球増加症	0	0	1 (<0.1)	0
赤血球減少症	0	0	0	1 (<0.1)
出血性素因	0	0	1 (<0.1)	0
内出血発生の増加傾向	0	0	0	3 (0.2)
白血球増加症	0	0	3 (0.2)	0
白血球減少症	0	0	0	5 (0.3)
リンパ節石灰化	0	0	1 (<0.1)	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
血液およびリンパ系障害 (Cont.)				
リンパ節炎	0	0	1 (<0.1)	0
リンパ節症	1 (0.4)	0	4 (0.3)	5 (0.3)
リンパ球減少症	0	1 (0.4)	2 (0.1)	5 (0.3)
大赤血球症	0	0	1 (<0.1)	0
単球減少症	0	0	0	1 (<0.1)
好中球減少症	0	6 (2.6)	10 (0.7)	36 (2.5)
好中球増加症	0	0	1 (<0.1)	0
汎血球減少症	0	0	0	1 (<0.1)
血小板減少症	0	0	0	1 (<0.1)
血小板増加症	0	0	0	2 (0.1)
心臓障害	0	0	1 (<0.1)	4 (0.3)
徐脈	0	0	0	1 (<0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
心臓障害 (Cont.)				
動悸	0	0	0	3 (0.2)
洞性徐脈	0	0	1 (<0.1)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	1 (<0.1)	0
表皮母斑	0	0	1 (<0.1)	0
耳および迷路障害	0	1 (0.4)	2 (0.1)	6 (0.4)
難聴	0	0	0	1 (<0.1)
耳痛	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
突発性難聴	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
耳鳴	0	0	0	2 (0.1)
回転性めまい	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
眼障害	1 (0.4)	1 (0.4)	12 (0.9)	33 (2.3)
眼瞼炎	0	0	0	4 (0.3)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
眼障害 (Cont.)				
白内障	0	0	0	1 (<0.1)
結膜沈着物	0	0	0	1 (<0.1)
結膜充血	0	0	0	1 (<0.1)
アレルギー性結膜炎	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (<0.1)	2 (0.1)
ドライアイ	0	0	2 (0.1)	1 (<0.1)
眼瞼湿疹	0	0	0	1 (<0.1)
眼の炎症	0	0	1 (<0.1)	0
眼刺激	0	0	0	1 (<0.1)
眼球浮腫	0	0	0	1 (<0.1)
眼痛	0	0	1 (<0.1)	0
眼の異常感覚	0	0	0	1 (<0.1)
眼そう痒症	0	0	0	3 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
眼障害 (Cont.)				
眼瞼障害	0	0	0	1 (<0.1)
眼瞼浮腫	0	0	0	1 (<0.1)
眼瞼皮膚乾燥	0	0	0	1 (<0.1)
眼瞼そう痒症	0	0	0	1 (<0.1)
流涙増加	0	0	3 (0.2)	0
近視	0	0	0	1 (<0.1)
眼充血	0	0	0	1 (<0.1)
視神経乳頭浮腫	0	0	0	1 (<0.1)
羞明	0	0	0	1 (<0.1)
網膜剥離	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
裂孔原性網膜剥離	0	0	0	2 (0.1)
眼瞼腫脹	0	0	0	1 (<0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
眼障害 (Cont.)				
潰瘍性角膜炎	0	0	0	1 (<0.1)
霧視	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
視力障害	0	0	1 (<0.1)	0
硝子体剥離	0	0	0	1 (<0.1)
硝子体浮遊物	0	0	0	1 (<0.1)
眼球乾燥症	0	0	1 (<0.1)	0
胃腸障害	4 (1.8)	10 (4.4)	88 (6.3)	113 (7.8)
腹部不快感	0	1 (0.4)	1 (<0.1)	3 (0.2)
腹部膨満	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.1)	2 (0.1)
腹痛	0	0	5 (0.4)	8 (0.6)
上腹部痛	0	0	12 (0.9)	5 (0.3)
口角口唇炎	0	0	0	1 (<0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
胃腸障害 (Cont.)				
肛門直腸不快感	0	0	0	1 (<0.1)
アフタ性潰瘍	0	0	2 (0.1)	2 (0.1)
便習慣変化	0	0	0	1 (<0.1)
潰瘍性大腸炎	0	0	1 (<0.1)	0
便秘	0	1 (0.4)	3 (0.2)	4 (0.3)
齲歯	0	0	1 (<0.1)	0
下痢	1 (0.4)	3 (1.3)	14 (1.0)	31 (2.1)
憩室	0	0	0	1 (<0.1)
腸憩室	0	0	1 (<0.1)	0
口内乾燥	0	0	0	3 (0.2)
出血性十二指腸潰瘍	0	0	1 (<0.1)	0
消化不良	0	0	4 (0.3)	5 (0.3)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
胃腸障害 (Cont.)				
嚥下障害	0	0	0	1 (<0.1)
白色便	0	0	1 (<0.1)	0
軟便	0	0	0	2 (0.1)
鼓腸	0	0	2 (0.1)	2 (0.1)
排便回数増加	0	0	0	1 (<0.1)
胃炎	0	0	3 (0.2)	1 (<0.1)
胃腸障害	0	0	2 (0.1)	0
消化管運動過剰	0	0	1 (<0.1)	0
消化器痛	0	0	1 (<0.1)	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	5 (0.3)
舌炎	0	0	1 (<0.1)	0
胃酸過多	0	0	0	1 (<0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
胃腸障害 (Cont.)				
鼠径ヘルニア	1 (0.4)	0	1 (<0.1)	0
過敏性腸症候群	0	0	0	1 (<0.1)
口唇腫脹	0	0	0	1 (<0.1)
口腔内出血	0	0	0	1 (<0.1)
口腔内潰瘍形成	0	0	2 (0.1)	1 (<0.1)
粘液便	1 (0.4)	0	1 (<0.1)	0
悪心	0	1 (0.4)	22 (1.6)	19 (1.3)
大網梗塞	0	0	0	1 (<0.1)
急性膵炎	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
口内炎	0	2 (0.9)	0	2 (0.1)
嘔吐	0	0	4 (0.3)	6 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (1.3)	6 (2.6)	49 (3.5)	57 (3.9)
無力症	0	0	1 (<0.1)	0
胸部不快感	0	0	1 (<0.1)	2 (0.1)
胸痛	0	0	1 (<0.1)	0
悪寒	0	0	0	2 (0.1)
不快感	0	0	0	1 (<0.1)
薬効欠如	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
顔面浮腫	0	1 (0.4)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
顔面痛	0	0	1 (<0.1)	0
疲労	0	0	9 (0.6)	10 (0.7)
びくびく感	0	0	0	1 (<0.1)
体温変動感	0	0	0	1 (<0.1)
インフルエンザ様疾患	0	0	9 (0.6)	14 (1.0)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
一般・全身障害および投与部位の状態 (Cont.)				
倦怠感	1 (0.4)	2 (0.9)	2 (0.1)	3 (0.2)
小結節	0	0	0	2 (0.1)
末梢性浮腫	0	1 (0.4)	1 (<0.1)	2 (0.1)
疼痛	0	0	2 (0.1)	1 (<0.1)
発熱	2 (0.9)	2 (0.9)	14 (1.0)	15 (1.0)
軟部組織の炎症	0	0	1 (<0.1)	0
腫脹	0	0	2 (0.1)	0
顔面腫脹	0	0	3 (0.2)	0
乾燥症	0	0	0	1 (<0.1)
肝胆道系障害	0	2 (0.9)	2 (0.1)	11 (0.8)
肝機能異常	0	2 (0.9)	2 (0.1)	6 (0.4)
脂肪肝	0	0	0	1 (<0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
肝胆道系障害 (Cont.)				
肝炎	0	0	0	1 (<0.1)
肝細胞損傷	0	0	0	1 (<0.1)
肝腫大	0	0	0	1 (<0.1)
高ビリルビン血症	0	0	0	1 (<0.1)
免疫系障害	0	0	2 (0.1)	2 (0.1)
アナフィラキシー反応	0	0	0	1 (<0.1)
食物アレルギー	0	0	0	1 (<0.1)
過敏症	0	0	1 (<0.1)	0
複合アレルギー	0	0	1 (<0.1)	0
感染症および寄生虫症	68 (30.2)	69 (30.2)	557 (39.6)	630 (43.6)
膿瘍	0	0	0	1 (<0.1)
四肢膿瘍	0	0	0	1 (<0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
虫垂炎	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.2)	1 (<0.1)
細菌感染	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
細菌性膣症	0	0	0	1 (<0.1)
バルトネラ症	0	0	1 (<0.1)	0
体部白癬	0	0	2 (0.1)	4 (0.3)
気管支炎	0	0	6 (0.4)	7 (0.5)
カンジダ感染	0	0	0	1 (<0.1)
よう	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
蜂巣炎	0	0	3 (0.2)	0
条虫感染	0	0	1 (<0.1)	0
慢性副鼻腔炎	0	0	1 (<0.1)	0
結膜炎	0	2 (0.9)	5 (0.4)	14 (1.0)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
ウイルス性結膜炎	0	0	0	1 (<0.1)
コロナウイルス感染	0	0	2 (0.1)	2 (0.1)
膀胱炎	1 (0.4)	1 (0.4)	6 (0.4)	2 (0.1)
感染性皮膚炎	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
皮膚糸状菌症	0	0	1 (<0.1)	2 (0.1)
爪の皮膚糸状菌症	0	0	1 (<0.1)	0
医療機器関連感染	0	0	2 (0.1)	0
耳感染	0	0	2 (0.1)	3 (0.2)
膿瘡	0	0	1 (<0.1)	0
ヘルペス性状湿疹	0	0	17 (1.2)	12 (0.8)
膿痂疹性湿疹	0	0	2 (0.1)	0
感染性湿疹	0	0	1 (<0.1)	2 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
エンテロバクター感染	0	0	1 (<0.1)	0
丹毒	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
大腸菌性尿路感染	0	0	0	1 (<0.1)
外耳蜂巣炎	0	0	1 (<0.1)	0
眼感染	0	0	1 (<0.1)	0
ブドウ球菌性眼感染	0	0	1 (<0.1)	0
糸状虫症	0	0	0	1 (<0.1)
毛包炎	5 (2.2)	1 (0.4)	27 (1.9)	30 (2.1)
真菌感染	0	0	1 (<0.1)	0
せつ	4 (1.8)	3 (1.3)	12 (0.9)	13 (0.9)
ウイルス性胃炎	0	0	2 (0.1)	0
胃腸炎	0	0	5 (0.4)	9 (0.6)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.4)	1 (<0.1)	2 (0.1)
陰部ヘルペス	0	0	1 (<0.1)	5 (0.3)
陰部単純ヘルペス	0	0	0	2 (0.1)
歯肉炎	1 (0.4)	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
手足口病	0	0	1 (<0.1)	0
ヘルパンギーナ	0	0	0	1 (<0.1)
ヘルペス性皮膚炎	0	0	0	2 (0.1)
ヘルペス眼感染	0	0	2 (0.1)	6 (0.4)
単純ヘルペス	9 (4.0)	4 (1.8)	54 (3.8)	46 (3.2)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.4)	0	2 (0.1)	1 (<0.1)
帯状疱疹	10 (4.4)	21 (9.2)	39 (2.8)	68 (4.7)
皮膚播種性帯状疱疹	1 (0.4)	0	1 (<0.1)	2 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
播種性帯状疱疹	1 (0.4)	0	2 (0.1)	1 (<0.1)
耳帯状疱疹	0	1 (0.4)	0	3 (0.2)
麦粒腫	1 (0.4)	2 (0.9)	3 (0.2)	6 (0.4)
膿痂疹	1 (0.4)	1 (0.4)	21 (1.5)	8 (0.6)
感染	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
インフルエンザ	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (0.3)	8 (0.6)
椎間板炎	0	0	1 (<0.1)	0
カポジ水痘様発疹	11 (4.9)	9 (3.9)	11 (0.8)	15 (1.0)
腎感染	0	0	1 (<0.1)	0
大腸感染	0	0	1 (<0.1)	0
喉頭炎	0	0	2 (0.1)	0
潜伏結核	0	0	2 (0.1)	6 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
限局性感染	0	0	1 (<0.1)	0
下気道感染	0	0	2 (0.1)	0
細菌性リンパ節炎	0	0	0	1 (<0.1)
マラセチア感染	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
伝染性軟属腫	2 (0.9)	2 (0.9)	5 (0.4)	9 (0.6)
鼻ヘルペス	0	0	0	2 (0.1)
上咽頭炎	6 (2.7)	2 (0.9)	55 (3.9)	44 (3.0)
食道カンジダ症	0	0	0	1 (<0.1)
爪真菌症	0	0	2 (0.1)	0
眼部単純ヘルペス	0	0	8 (0.6)	12 (0.8)
眼帯状疱疹	0	0	1 (<0.1)	3 (0.2)
口腔カンジダ症	0	0	2 (0.1)	5 (0.3)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
口腔ヘルペス	3 (1.3)	7 (3.1)	55 (3.9)	78 (5.4)
精巣炎	0	0	0	1 (<0.1)
外耳炎	0	0	3 (0.2)	1 (<0.1)
中耳炎	0	2 (0.9)	3 (0.2)	3 (0.2)
急性中耳炎	0	0	0	1 (<0.1)
爪囲炎	0	0	0	3 (0.2)
インプラント周囲炎	0	0	1 (<0.1)	0
眼窩周囲蜂巣炎	0	0	2 (0.1)	0
咽頭膿瘍	0	0	0	1 (<0.1)
咽頭炎	0	0	8 (0.6)	7 (0.5)
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	2 (0.1)	2 (0.1)
咽頭扁桃炎	0	0	2 (0.1)	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.4)	0	1 (<0.1)	0
肺炎	0	1 (0.4)	8 (0.6)	7 (0.5)
マイコプラズマ性肺炎	0	0	0	1 (<0.1)
肺結核	0	0	1 (<0.1)	0
膿疱	0	1 (0.4)	1 (<0.1)	1 (<0.1)
腎盂腎炎	0	0	0	2 (0.1)
膿皮症	0	0	0	1 (<0.1)
膿疱性皮疹	0	0	0	3 (0.2)
ＲＳウイルス感染	0	0	0	1 (<0.1)
気道感染	0	0	4 (0.3)	4 (0.3)
細菌性気道感染	0	0	1 (<0.1)	0
ウイルス性気道感染	0	0	2 (0.1)	2 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
鼻炎	0	0	2 (0.1)	6 (0.4)
鼻喉頭炎	0	0	0	1 (<0.1)
敗血症	0	0	0	1 (<0.1)
副鼻腔炎	0	0	6 (0.4)	3 (0.2)
皮膚細菌感染	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.1)	3 (0.2)
皮膚カンジダ	0	0	0	1 (<0.1)
皮膚感染	0	0	8 (0.6)	3 (0.2)
膿性痰	0	0	1 (<0.1)	0
ブドウ球菌性膿瘍	0	0	1 (<0.1)	0
ブドウ球菌性膿痂疹	0	0	0	1 (<0.1)
ブドウ球菌感染	1 (0.4)	0	2 (0.1)	5 (0.3)
ブドウ球菌性敗血症	0	0	0	1 (<0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
ブドウ球菌皮膚感染	0	0	3 (0.2)	3 (0.2)
皮下組織膿瘍	0	0	0	1 (<0.1)
股部白癬	0	0	0	5 (0.3)
白癬感染	0	0	1 (<0.1)	0
足部白癬	0	2 (0.9)	3 (0.2)	4 (0.3)
癜風	0	0	2 (0.1)	2 (0.1)
扁桃炎	4 (1.8)	0	5 (0.4)	2 (0.1)
細菌性扁桃炎	0	0	1 (<0.1)	0
レンサ球菌性扁桃炎	0	0	1 (<0.1)	0
歯膿瘍	0	0	1 (<0.1)	2 (0.1)
歯感染	0	0	2 (0.1)	2 (0.1)
気管炎	0	0	0	2 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
気管気管支炎	0	0	2 (0.1)	0
結核	0	0	0	1 (<0.1)
上気道感染	0	0	57 (4.1)	51 (3.5)
尿路感染	1 (0.4)	0	9 (0.6)	19 (1.3)
細菌性尿路感染	0	0	0	1 (<0.1)
水痘	0	0	0	1 (<0.1)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	0	0	0	1 (<0.1)
ウイルス感染	0	0	1 (<0.1)	2 (0.1)
ウイルス性咽頭炎	0	0	4 (0.3)	0
ウイルス性上気道感染	0	0	6 (0.4)	10 (0.7)
外陰部腟カンジダ症	0	0	5 (0.4)	1 (<0.1)
外陰腟真菌感染	0	0	0	1 (<0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
ブドウ球菌性創感染	0	0	0	1 (<0.1)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.4)	4 (0.3)	8 (0.6)
節足動物咬傷	0	0	0	2 (0.1)
皮膚化学熱傷	0	0	1 (<0.1)	0
挫傷	0	0	0	1 (<0.1)
転倒	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
熱射病	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
肉離れ	0	0	0	1 (<0.1)
瘢痕	0	0	1 (<0.1)	0
皮膚裂傷	0	0	1 (<0.1)	0
ワクチン接種合併症	0	0	0	1 (<0.1)
創部分泌	0	0	0	1 (<0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
臨床検査	12 (5.3)	12 (5.3)	203 (14.4)	226 (15.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	2 (0.9)	19 (1.4)	20 (1.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	1 (0.4)	12 (0.9)	17 (1.2)
Ｂリンパ球数増加	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (<0.1)	0
血中ビリルビン増加	0	0	2 (0.1)	1 (<0.1)
血中コレステロール増加	0	0	5 (0.4)	9 (0.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	63 (4.5)	79 (5.5)
血中クレアチニン増加	0	0	4 (0.3)	1 (<0.1)
血中葉酸減少	0	0	1 (<0.1)	0
血中ブドウ糖増加	0	0	1 (<0.1)	0
血中免疫グロブリンＥ増加	0	0	3 (0.2)	2 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
臨床検査 (Cont.)				
血中鉄減少	0	0	0	1 (<0.1)
血中リン減少	0	0	1 (<0.1)	0
血圧上昇	0	0	1 (<0.1)	0
血中トリグリセリド増加	0	0	5 (0.4)	3 (0.2)
血中尿酸増加	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
尿中血陽性	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
体温上昇	0	0	0	1 (<0.1)
ＣＤ４リンパ球減少	0	0	1 (<0.1)	0
ＣＤ８リンパ球百分率減少	0	0	1 (<0.1)	0
ＣＤ８リンパ球減少	0	0	0	1 (<0.1)
心雑音	0	0	0	1 (<0.1)
心電図ＱＴ間隔異常	0	0	2 (0.1)	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
臨床検査 (Cont.)				
好酸球数	0	0	0	1 (<0.1)
好酸球数増加	0	0	2 (0.1)	0
好酸球百分率増加	0	0	1 (<0.1)	0
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	0	2 (0.9)	0	2 (0.1)
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	1 (<0.1)
ヘモグロビン減少	2 (0.9)	2 (0.9)	6 (0.4)	10 (0.7)
心拍数増加	0	0	0	1 (<0.1)
ヘリコバクター検査陽性	0	0	1 (<0.1)	0
肝酵素上昇	1 (0.4)	0	3 (0.2)	1 (<0.1)
脂質増加	0	0	0	1 (<0.1)
肝機能検査異常	0	0	0	1 (<0.1)
肝機能検査値上昇	0	0	1 (<0.1)	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
臨床検査 (Cont.)				
低比重リポ蛋白増加	0	0	1 (<0.1)	3 (0.2)
リンパ球数減少	0	0	1 (<0.1)	3 (0.2)
リンパ球数増加	0	0	1 (<0.1)	0
リンパ球形態異常	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
平均赤血球容積増加	0	0	1 (<0.1)	0
単球数増加	0	0	0	1 (<0.1)
骨髄球存在	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
ナチュラルキラー細胞数減少	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
好中球数減少	2 (0.9)	1 (0.4)	14 (1.0)	13 (0.9)
好中球数増加	0	0	1 (<0.1)	0
好中球百分率減少	0	0	1 (<0.1)	0
好中球百分率増加	0	0	1 (<0.1)	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
臨床検査 (Cont.)				
血小板数増加	0	0	1 (<0.1)	2 (0.1)
尿蛋白	0	0	1 (<0.1)	0
尿中蛋白陽性	2 (0.9)	0	6 (0.4)	1 (<0.1)
赤血球数減少	1 (0.4)	0	2 (0.1)	1 (<0.1)
Tリンパ球数減少	0	0	1 (<0.1)	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	3 (0.2)	6 (0.4)
腫瘍マーカー上昇	0	0	0	1 (<0.1)
尿中ケトン体陽性	0	0	0	1 (<0.1)
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (0.4)	0	1 (<0.1)	0
体重減少	0	0	1 (<0.1)	0
体重増加	0	1 (0.4)	20 (1.4)	27 (1.9)
白血球数減少	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (0.3)	6 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
臨床検査 (Cont.)				
白血球数増加	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
尿中白血球陽性	0	0	1 (<0.1)	0
代謝および栄養障害	0	0	25 (1.8)	32 (2.2)
食欲減退	0	0	2 (0.1)	2 (0.1)
脂質異常症	0	0	0	2 (0.1)
痛風	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
高コレステロール血症	0	0	6 (0.4)	8 (0.6)
高カリウム血症	0	0	1 (<0.1)	0
高脂血症	0	0	1 (<0.1)	5 (0.3)
高ナトリウム血症	0	0	2 (0.1)	0
高トリグリセリド血症	0	0	4 (0.3)	4 (0.3)
高尿酸血症	0	0	6 (0.4)	4 (0.3)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
代謝および栄養障害 (Cont.)				
食欲亢進	0	0	0	4 (0.3)
鉄欠乏	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
肥満	0	0	1 (<0.1)	0
ビタミンD欠乏	0	0	0	1 (<0.1)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	15 (1.1)	27 (1.9)
関節痛	0	0	1 (<0.1)	2 (0.1)
関節炎	0	0	1 (<0.1)	0
腋窩腫瘤	0	0	0	1 (<0.1)
背部痛	0	0	1 (<0.1)	2 (0.1)
滑液包炎	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
椎間板突出	0	0	0	1 (<0.1)
関節ロック	0	0	0	1 (<0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
筋骨格系および結合組織障害 (Cont.)				
筋肉疲労	0	0	0	1 (<0.1)
筋痙縮	0	0	0	4 (0.3)
筋骨格系胸痛	0	0	0	1 (<0.1)
筋骨格痛	0	0	2 (0.1)	0
筋肉痛	0	0	6 (0.4)	11 (0.8)
頚部腫瘤	0	0	0	1 (<0.1)
頚部痛	0	0	2 (0.1)	0
四肢痛	0	0	0	1 (<0.1)
横紋筋融解症	0	0	1 (<0.1)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (1.8)	1 (0.4)	11 (0.8)	14 (1.0)
アクロコルドン	0	0	1 (<0.1)	0
肛門性器疣贅	0	0	1 (<0.1)	3 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） (Cont.)				
乳癌	1 (0.4)	0	1 (<0.1)	0
結腸癌	1 (0.4)	0	1 (<0.1)	0
異形成母斑	0	0	1 (<0.1)	0
ケラトアカントーマ	0	0	0	1 (<0.1)
脂漏性角化症	0	0	1 (<0.1)	0
皮膚乳頭腫	2 (0.9)	1 (0.4)	5 (0.4)	9 (0.6)
皮膚有棘細胞癌	0	0	0	1 (<0.1)
神経系障害	1 (0.4)	5 (2.2)	42 (3.0)	58 (4.0)
健忘	0	0	0	1 (<0.1)
手根管症候群	0	0	1 (<0.1)	0
小脳出血	1 (0.4)	0	1 (<0.1)	0
注意力障害	0	0	1 (<0.1)	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
神経系障害 (Cont.)				
浮動性めまい	0	0	7 (0.5)	10 (0.7)
味覚不全	0	0	0	2 (0.1)
頭痛	0	1 (0.4)	22 (1.6)	29 (2.0)
知覚過敏	0	0	1 (<0.1)	0
過眠症	0	0	0	1 (<0.1)
虚血性脳卒中	0	0	1 (<0.1)	0
嗜眠	0	0	0	1 (<0.1)
片頭痛	0	0	0	1 (<0.1)
前兆を伴う片頭痛	0	0	0	1 (<0.1)
多発性硬化症再発	0	0	0	1 (<0.1)
末梢性ニューロパチー	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
錯感覚	0	0	2 (0.1)	1 (<0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
神経系障害 (Cont.)				
ヘルペス後神経痛	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
失神寸前の状態	0	0	1 (<0.1)	0
傾眠	0	3 (1.3)	3 (0.2)	4 (0.3)
失神	0	0	1 (<0.1)	2 (0.1)
緊張性頭痛	0	0	0	1 (<0.1)
振戦	0	0	0	1 (<0.1)
精神障害	1 (0.4)	1 (0.4)	14 (1.0)	16 (1.1)
感情不安定	0	0	2 (0.1)	0
不安	0	0	2 (0.1)	0
無感情	0	0	1 (<0.1)	0
注意欠陥多動性障害	0	0	0	1 (<0.1)
双極性障害	0	0	0	1 (<0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
精神障害 (Cont.)				
抑うつ気分	0	0	0	2 (0.1)
うつ病	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
不眠症	0	0	0	2 (0.1)
故意の自傷行為	0	0	1 (<0.1)	0
リビドー減退	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
リビドー亢進	0	0	1 (<0.1)	0
精神障害	0	0	0	3 (0.2)
混合性不安抑うつ障害	0	0	0	1 (<0.1)
悪夢	0	0	1 (<0.1)	0
パニック発作	0	0	0	1 (<0.1)
落ち着きのなさ	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
睡眠障害	1 (0.4)	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
精神障害 (Cont.)				
ストレス	0	0	1 (<0.1)	0
自殺念慮	0	0	1 (<0.1)	0
自殺企図	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
腎および尿路障害	0	0	13 (0.9)	16 (1.1)
アルブミン尿	0	0	3 (0.2)	5 (0.3)
排尿困難	0	0	1 (<0.1)	4 (0.3)
血尿	0	0	1 (<0.1)	2 (0.1)
高シュウ酸尿症	0	0	1 (<0.1)	0
尿意切迫	0	0	1 (<0.1)	0
夜間頻尿	0	0	1 (<0.1)	0
頻尿	0	0	0	1 (<0.1)
多尿	0	0	1 (<0.1)	2 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
腎および尿路障害 (Cont.)				
蛋白尿	0	0	3 (0.2)	2 (0.1)
尿異常	0	0	1 (<0.1)	0
生殖系および乳房障害	0	1 (0.4)	8 (0.6)	11 (0.8)
無月経	0	1 (0.4)	1 (<0.1)	2 (0.1)
乳房腫大	0	0	0	1 (<0.1)
乳房圧痛	0	0	0	1 (<0.1)
子宮頚部上皮異形成	0	0	1 (<0.1)	0
月経困難症	0	0	1 (<0.1)	0
勃起不全	0	0	0	2 (0.1)
過少月経	0	0	0	1 (<0.1)
閉経期症状	0	0	0	1 (<0.1)
月経過多	0	0	2 (0.1)	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
生殖系および乳房障害 (Cont.)				
不規則月経	0	0	1 (<0.1)	0
希発月経	0	0	0	2 (0.1)
前立腺炎	0	0	1 (<0.1)	0
精巣痛	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.9)	3 (1.3)	55 (3.9)	58 (4.0)
失声症	0	0	2 (0.1)	0
喘息	1 (0.4)	2 (0.9)	4 (0.3)	9 (0.6)
カタル	0	0	0	1 (<0.1)
咳嗽	1 (0.4)	0	21 (1.5)	13 (0.9)
呼吸困難	0	0	5 (0.4)	6 (0.4)
鼻出血	0	0	3 (0.2)	3 (0.2)
肺浸潤	0	0	1 (<0.1)	0

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (Cont.)				
鼻閉	0	0	0	2 (0.1)
口腔咽頭痛	0	0	6 (0.4)	15 (1.0)
咽頭腫脹	0	0	0	1 (<0.1)
胸水	0	0	1 (<0.1)	0
気胸	0	1 (0.4)	0	1 (<0.1)
湿性咳嗽	0	0	3 (0.2)	0
肺塞栓症	0	0	1 (<0.1)	0
肺腫瘤	0	0	1 (<0.1)	0
呼吸器症状	0	0	0	1 (<0.1)
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (<0.1)	0
鼻漏	0	0	3 (0.2)	0
副鼻腔うっ血	0	0	2 (0.1)	3 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (Cont.)				
喀痰増加	0	0	0	1 (<0.1)
喘息発作重積	0	0	0	1 (<0.1)
喘鳴	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
皮膚および皮下組織障害	26 (11.5)	30 (13.1)	259 (18.4)	368 (25.4)
ざ瘡	13 (5.8)	25 (11.0)	151 (10.7)	252 (17.4)
嚢胞性ざ瘡	0	0	0	1 (<0.1)
後天性ブラシュコ皮膚炎	0	0	1 (<0.1)	0
光線角化症	0	0	0	1 (<0.1)
脱毛症	1 (0.4)	0	3 (0.2)	2 (0.1)
円形脱毛症	0	0	0	1 (<0.1)
汎発性脱毛症	0	0	1 (<0.1)	0
水疱	0	1 (0.4)	0	2 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)				
頭部粃糠疹	0	0	0	1 (<0.1)
皮膚嚢腫	0	0	0	1 (<0.1)
皮膚炎	0	0	2 (0.1)	2 (0.1)
ざ瘡様皮膚炎	0	0	9 (0.6)	11 (0.8)
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	1 (<0.1)
アトピー性皮膚炎	9 (4.0)	3 (1.3)	37 (2.6)	20 (1.4)
接触皮膚炎	0	0	0	2 (0.1)
乾癬様皮膚炎	0	0	1 (<0.1)	0
異汗性湿疹	0	0	2 (0.1)	0
斑状出血	0	0	1 (<0.1)	0
湿疹	0	0	6 (0.4)	4 (0.3)
紅斑	0	1 (0.4)	3 (0.2)	1 (<0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)				
過剰肉芽組織	0	0	1 (<0.1)	0
毛髪成長異常	0	0	1 (<0.1)	3 (0.2)
汗腺炎	0	0	0	1 (<0.1)
多汗症	0	0	2 (0.1)	4 (0.3)
多毛症	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
間擦疹	0	0	0	1 (<0.1)
苔癬化	0	0	0	1 (<0.1)
機械性蕁麻疹	0	0	0	1 (<0.1)
稗粒腫	0	0	0	1 (<0.1)
神経皮膚炎	0	0	1 (<0.1)	0
寝汗	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
爪破損	0	0	0	1 (<0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)				
皮膚疼痛	0	0	1 (<0.1)	0
丘疹	0	0	0	1 (<0.1)
口囲皮膚炎	0	0	1 (<0.1)	2 (0.1)
血管周囲細胞浸潤性皮膚炎	0	0	0	1 (<0.1)
光線過敏性反応	0	0	0	1 (<0.1)
炎症後色素沈着変化	0	0	1 (<0.1)	0
そう痒症	1 (0.4)	0	4 (0.3)	3 (0.2)
偽毛包炎	0	0	1 (<0.1)	0
紫斑	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
発疹	0	0	1 (<0.1)	3 (0.2)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	2 (0.1)
丘疹性皮疹	0	0	3 (0.2)	4 (0.3)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)				
そう痒性皮疹	0	0	2 (0.1)	0
小水疱性皮疹	0	0	0	1 (<0.1)
酒さ	0	0	2 (0.1)	6 (0.4)
痂皮	0	0	0	2 (0.1)
脂漏	0	0	2 (0.1)	2 (0.1)
脂漏性皮膚炎	1 (0.4)	0	3 (0.2)	2 (0.1)
皮膚変色	0	0	1 (<0.1)	0
皮膚障害	0	0	0	2 (0.1)
皮膚剥脱	0	0	1 (<0.1)	0
皮膚亀裂	0	0	0	3 (0.2)
皮膚病変	0	0	1 (<0.1)	0
皮膚腫瘤	0	0	1 (<0.1)	2 (0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term	Japan UPA 15 mg QD (N=177) (PYS=225.5) Events (E/100PY)	Japan UPA 30 mg QD (N=181) (PYS=228.3) Events (E/100PY)	Overall UPA 15 mg QD (N=1372) (PYS=1407.0) Events (E/100PY)	Overall UPA 30 mg QD (N=1380) (PYS=1446.5) Events (E/100PY)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)				
皮膚線条	0	0	2 (0.1)	0
皮膚腫脹	0	0	0	1 (<0.1)
日光黒子	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
中毒性皮疹	0	0	0	1 (<0.1)
蕁麻疹	1 (0.4)	0	6 (0.4)	9 (0.6)
尋常性白斑	0	0	0	1 (<0.1)
血管障害	0	0	5 (0.4)	3 (0.2)
深部静脈血栓症	0	0	1 (<0.1)	0
潮紅	0	0	1 (<0.1)	0
ほてり	0	0	0	1 (<0.1)
高血圧	0	0	3 (0.2)	1 (<0.1)
レイノー現象	0	0	0	1 (<0.1)

Note: Treatment-emergent adverse events are defined as any adverse events with an onset date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
E/100PY = Events per 100 patient-years.

相互参照：Updated ISS Table 2.4　2.3.5

表 2.7.4.7-28. 投与 16 週時までの有害事象の器官別大分類別，基本語別及び最大重症度別の集計結果（Safety_DB_M 集団）：M16-045 試験

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
Any adverse event	166 (59.1)	176 (62.6)	209 (73.3)	385 (68.0)
Grade 1	85 (30.2)	95 (33.8)	111 (38.9)	206 (36.4)
Grade 2	67 (23.8)	65 (23.1)	77 (27.0)	142 (25.1)
Grade 3	13 (4.6)	15 (5.3)	18 (6.3)	33 (5.8)
Grade 4	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (0.7)
血液およびリンパ系障害	6 (2.1)	5 (1.8)	18 (6.3)	23 (4.1)
Grade 1	3 (1.1)	4 (1.4)	12 (4.2)	16 (2.8)
Grade 2	2 (0.7)	1 (0.4)	4 (1.4)	5 (0.9)
Grade 3	1 (0.4)	0	2 (0.7)	2 (0.4)
貧血	1 (0.4)	0	4 (1.4)	4 (0.7)
Grade 1	0	0	4 (1.4)	4 (0.7)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
血液およびリンパ系障害 (Cont.)				
貧血 (Cont.)				
Grade 2	1 (0.4)	0	0	0
白血球増加症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)
白血球減少症	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
リンパ節症	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Grade 1	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Grade 3	1 (0.4)	0	0	0
リンパ球減少症	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
血液およびリンパ系障害 (Cont.)				
好中球減少症	1 (0.4)	3 (1.1)	13 (4.6)	16 (2.8)
Grade 1	1 (0.4)	3 (1.1)	7 (2.5)	10 (1.8)
Grade 2	0	0	4 (1.4)	4 (0.7)
Grade 3	0	0	2 (0.7)	2 (0.4)
好中球増加症	1 (0.4)	0	0	0
Grade 2	1 (0.4)	0	0	0
汎血球減少症	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血小板減少症	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
心臓障害	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
心血管障害	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 2	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
包茎	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 2	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
耳および迷路障害	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Grade 1	3 (1.1)	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 3	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
耳および迷路障害 (Cont.)				
耳垢栓塞	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
外耳の炎症	1 (0.4)	0	0	0
Grade 1	1 (0.4)	0	0	0
耳鳴	1 (0.4)	0	0	0
Grade 1	1 (0.4)	0	0	0
回転性めまい	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 3	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
頭位性回転性めまい	1 (0.4)	0	0	0
Grade 1	1 (0.4)	0	0	0
内分泌障害	2 (0.7)	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	1 (0.4)	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
内分泌障害 (Cont.)				
Grade 2	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)
バセドウ病	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 2	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
甲状腺機能亢進症	1 (0.4)	0	0	0
Grade 1	1 (0.4)	0	0	0
甲状腺機能低下症	1 (0.4)	0	0	0
Grade 2	1 (0.4)	0	0	0
眼障害	9 (3.2)	5 (1.8)	7 (2.5)	12 (2.1)
Grade 1	7 (2.5)	4 (1.4)	6 (2.1)	10 (1.8)
Grade 2	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Grade 3	1 (0.4)	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
眼障害 (Cont.)				
眼瞼炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
白内障	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 3	1 (0.4)	0	0	0
アレルギー性結膜炎	4 (1.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
Grade 1	3 (1.1)	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
Grade 2	1 (0.4)	0	0	0
ドライアイ	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
眼障害 (Cont.)				
眼瞼湿疹	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 2	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
上強膜炎	1 (0.4)	0	0	0
Grade 1	1 (0.4)	0	0	0
眼そう痒症	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
緑内障	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
流涙増加	1 (0.4)	0	0	0
Grade 1	1 (0.4)	0	0	0
黄斑変性	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
眼障害 (Cont.)				
眼窩周囲腫脹	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
潰瘍性角膜炎	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
霧視	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
Grade 1	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
視力障害	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
胃腸障害	22 (7.8)	34 (12.1)	42 (14.7)	76 (13.4)
Grade 1	19 (6.8)	24 (8.5)	32 (11.2)	56 (9.9)
Grade 2	3 (1.1)	8 (2.8)	9 (3.2)	17 (3.0)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
胃腸障害 (Cont.)				
Grade 3	0	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
腹部不快感	1 (0.4)	0	0	0
Grade 2	1 (0.4)	0	0	0
腹部膨満	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
腹痛	2 (0.7)	0	2 (0.7)	2 (0.4)
Grade 1	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 2	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)
上腹部痛	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (1.4)	6 (1.1)
Grade 1	2 (0.7)	2 (0.7)	3 (1.1)	5 (0.9)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
胃腸障害 (Cont.)				
上腹部痛 (Cont.)				
Grade 3	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
口角口唇炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肛門直腸障害	1 (0.4)	0	0	0
Grade 1	1 (0.4)	0	0	0
アフタ性潰瘍	1 (0.4)	0	0	0
Grade 1	1 (0.4)	0	0	0
呼気臭	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
便秘	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
Grade 1	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
胃腸障害 (Cont.)				
便秘 (Cont.)				
Grade 2	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
齲歯	3 (1.1)	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
Grade 1	2 (0.7)	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 2	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 3	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
下痢	7 (2.5)	8 (2.8)	10 (3.5)	18 (3.2)
Grade 1	7 (2.5)	7 (2.5)	8 (2.8)	15 (2.7)
Grade 2	0	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
口内乾燥	0	0	3 (1.1)	3 (0.5)
Grade 1	0	0	2 (0.7)	2 (0.4)
Grade 2	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
胃腸障害 (Cont.)				
消化不良	0	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
Grade 1	0	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
Grade 2	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
嚥下障害	1 (0.4)	0	0	0
Grade 1	1 (0.4)	0	0	0
軟便	0	0	2 (0.7)	2 (0.4)
Grade 1	0	0	2 (0.7)	2 (0.4)
鼓腸	0	3 (1.1)	2 (0.7)	5 (0.9)
Grade 1	0	3 (1.1)	2 (0.7)	5 (0.9)
食中毒	0	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
Grade 1	0	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
胃腸障害 (Cont.)				
胃潰瘍	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
胃炎	0	2 (0.7)	0	2 (0.4)
Grade 1	0	2 (0.7)	0	2 (0.4)
びらん性胃炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
胃食道逆流性疾患	0	1 (0.4)	4 (1.4)	5 (0.9)
Grade 1	0	0	3 (1.1)	3 (0.5)
Grade 2	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
胃腸障害 (Cont.)				
歯肉痛	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血便排泄	1 (0.4)	0	0	0
Grade 1	1 (0.4)	0	0	0
痔核	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
歯の知覚過敏	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
悪心	2 (0.7)	10 (3.6)	10 (3.5)	20 (3.5)
Grade 1	2 (0.7)	7 (2.5)	8 (2.8)	15 (2.7)
Grade 2	0	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
Grade 3	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
胃腸障害 (Cont.)				
歯の障害	1 (0.4)	0	0	0
Grade 1	1 (0.4)	0	0	0
埋伏歯	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
歯痛	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	1 (0.4)	0	0	0
Grade 2	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
嘔吐	1 (0.4)	2 (0.7)	6 (2.1)	8 (1.4)
Grade 1	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (1.4)	5 (0.9)
Grade 2	0	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (4.3)	17 (6.0)	21 (7.4)	38 (6.7)
Grade 1	8 (2.8)	11 (3.9)	17 (6.0)	28 (4.9)
Grade 2	3 (1.1)	6 (2.1)	4 (1.4)	10 (1.8)
Grade 3	1 (0.4)	0	0	0
無力症	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Grade 1	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Grade 2	1 (0.4)	0	0	0
胸部不快感	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Grade 1	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
胸痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 3	1 (0.4)	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態 (Cont.)				
悪寒	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 2	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
不快感	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 2	1 (0.4)	0	0	0
薬物不耐性	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
顔面浮腫	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 2	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
疲労	3 (1.1)	3 (1.1)	3 (1.1)	6 (1.1)
Grade 1	2 (0.7)	3 (1.1)	3 (1.1)	6 (1.1)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態 (Cont.)				
疲労 (Cont.)				
Grade 2	1 (0.4)	0	0	0
びくびく感	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
インフルエンザ様疾患	3 (1.1)	5 (1.8)	6 (2.1)	11 (1.9)
Grade 1	3 (1.1)	4 (1.4)	5 (1.8)	9 (1.6)
Grade 2	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
倦怠感	1 (0.4)	0	0	0
Grade 1	1 (0.4)	0	0	0
腫瘤	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態 (Cont.)				
粘膜乾燥	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
非心臓性胸痛	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
浮腫	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
末梢性浮腫	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)
疼痛	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態 (Cont.)				
発熱	3 (1.1)	5 (1.8)	4 (1.4)	9 (1.6)
Grade 1	3 (1.1)	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (0.7)
Grade 2	0	4 (1.4)	1 (0.4)	5 (0.9)
腫脹	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
血管穿刺部位内出血	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肝胆道系障害	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Grade 1	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 3	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
胆石症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
肝胆道系障害 (Cont.)				
脂肪肝	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 3	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
免疫系障害	4 (1.4)	3 (1.1)	2 (0.7)	5 (0.9)
Grade 1	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 2	2 (0.7)	0	0	0
Grade 3	0	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
Grade 4	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)
アナフィラキシー反応	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 4	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
アナフィラキシーショック	1 (0.4)	0	0	0
Grade 4	1 (0.4)	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
免疫系障害 (Cont.)				
薬物過敏症	2 (0.7)	0	0	0
Grade 1	1 (0.4)	0	0	0
Grade 2	1 (0.4)	0	0	0
食物アレルギー	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 3	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
過敏症	0	2 (0.7)	0	2 (0.4)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 3	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
季節性アレルギー	1 (0.4)	0	0	0
Grade 2	1 (0.4)	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
免疫系障害 (Cont.)				
1型過敏症	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 3	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	77 (27.4)	108 (38.4)	142 (49.8)	250 (44.2)
Grade 1	45 (16.0)	59 (21.0)	85 (29.8)	144 (25.4)
Grade 2	31 (11.0)	46 (16.4)	52 (18.2)	98 (17.3)
Grade 3	1 (0.4)	3 (1.1)	5 (1.8)	8 (1.4)
四肢膿瘍	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	1 (0.4)	0	0	0
Grade 2	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
膿疱性ざ瘡	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
虫垂炎	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 3	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
細菌感染	2 (0.7)	0	0	0
Grade 1	1 (0.4)	0	0	0
Grade 2	1 (0.4)	0	0	0
細菌性膣症	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
細菌尿	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
体部白癬	0	2 (0.7)	0	2 (0.4)
Grade 1	0	2 (0.7)	0	2 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
気管支炎	0	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
Grade 1	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Grade 2	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
蜂巣炎	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
Grade 1	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Grade 2	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
結膜炎	5 (1.8)	0	4 (1.4)	4 (0.7)
Grade 1	2 (0.7)	0	2 (0.7)	2 (0.4)
Grade 2	3 (1.1)	0	2 (0.7)	2 (0.4)
膀胱炎	1 (0.4)	0	0	0
Grade 1	1 (0.4)	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
感染性皮膚炎	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
皮膚糸状菌症	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
爪の皮膚糸状菌症	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
耳感染	2 (0.7)	0	6 (2.1)	6 (1.1)
Grade 1	1 (0.4)	0	4 (1.4)	4 (0.7)
Grade 2	1 (0.4)	0	2 (0.7)	2 (0.4)
膿瘡	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
ヘルペス性状湿疹	2 (0.7)	0	2 (0.7)	2 (0.4)
Grade 1	1 (0.4)	0	0	0
Grade 2	1 (0.4)	0	2 (0.7)	2 (0.4)
膿痂疹性湿疹	1 (0.4)	0	0	0
Grade 2	1 (0.4)	0	0	0
感染性湿疹	1 (0.4)	0	0	0
Grade 2	1 (0.4)	0	0	0
丹毒	1 (0.4)	0	0	0
Grade 1	1 (0.4)	0	0	0
眼感染	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
毛包炎	5 (1.8)	4 (1.4)	8 (2.8)	12 (2.1)
Grade 1	4 (1.4)	3 (1.1)	7 (2.5)	10 (1.8)
Grade 2	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 3	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
せつ	0	2 (0.7)	0	2 (0.4)
Grade 2	0	2 (0.7)	0	2 (0.4)
胃腸炎	4 (1.4)	0	6 (2.1)	6 (1.1)
Grade 1	3 (1.1)	0	4 (1.4)	4 (0.7)
Grade 2	1 (0.4)	0	2 (0.7)	2 (0.4)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
ウイルス性消化管感染	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
陰部ヘルペス	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 2	1 (0.4)	0	0	0
陰部単純ヘルペス	0	0	2 (0.7)	2 (0.4)
Grade 2	0	0	2 (0.7)	2 (0.4)
蠕虫感染	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 2	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ヘルパンギーナ	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 2	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
ヘルペス性皮膚炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 2	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
単純ヘルペス	3 (1.1)	6 (2.1)	7 (2.5)	13 (2.3)
Grade 1	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (1.4)	6 (1.1)
Grade 2	1 (0.4)	4 (1.4)	2 (0.7)	6 (1.1)
Grade 3	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ヘルペスウイルス感染	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Grade 1	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
帯状疱疹	0	5 (1.8)	6 (2.1)	11 (1.9)
Grade 1	0	0	3 (1.1)	3 (0.5)
Grade 2	0	5 (1.8)	2 (0.7)	7 (1.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
帯状疱疹 (Cont.)				
Grade 3	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
麦粒腫	1 (0.4)	0	5 (1.8)	5 (0.9)
Grade 1	1 (0.4)	0	4 (1.4)	4 (0.7)
Grade 2	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
膿痂疹	6 (2.1)	5 (1.8)	3 (1.1)	8 (1.4)
Grade 1	3 (1.1)	2 (0.7)	3 (1.1)	5 (0.9)
Grade 2	3 (1.1)	2 (0.7)	0	2 (0.4)
Grade 3	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
感染性嚢腫	1 (0.4)	0	0	0
Grade 2	1 (0.4)	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
感染性皮膚嚢腫	1 (0.4)	0	0	0
Grade 2	1 (0.4)	0	0	0
感染	1 (0.4)	0	0	0
Grade 1	1 (0.4)	0	0	0
インフルエンザ	0	3 (1.1)	5 (1.8)	8 (1.4)
Grade 1	0	0	5 (1.8)	5 (0.9)
Grade 2	0	3 (1.1)	0	3 (0.5)
カポジ水痘様発疹	2 (0.7)	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 2	2 (0.7)	0	1 (0.4)	1 (0.2)
喉頭炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
ウイルス性喉頭炎	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
限局性感染	1 (0.4)	0	0	0
Grade 2	1 (0.4)	0	0	0
下気道感染	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
伝染性軟属腫	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Grade 1	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
上咽頭炎	16 (5.7)	22 (7.8)	33 (11.6)	55 (9.7)
Grade 1	9 (3.2)	18 (6.4)	27 (9.5)	45 (8.0)
Grade 2	7 (2.5)	4 (1.4)	6 (2.1)	10 (1.8)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
乳頭感染	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
眼部単純ヘルペス	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Grade 2	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 3	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
口腔カンジダ症	0	0	3 (1.1)	3 (0.5)
Grade 2	0	0	3 (1.1)	3 (0.5)
口腔ヘルペス	3 (1.1)	5 (1.8)	14 (4.9)	19 (3.4)
Grade 1	1 (0.4)	4 (1.4)	13 (4.6)	17 (3.0)
Grade 2	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
中耳炎	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
中耳炎 (Cont.)				
Grade 2	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
急性中耳炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 2	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
爪囲炎	2 (0.7)	0	0	0
Grade 1	2 (0.7)	0	0	0
歯周炎	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
咽頭膿瘍	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 3	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
咽頭炎	0	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
Grade 1	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
咽頭炎 (Cont.)				
Grade 2	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
咽頭扁桃炎	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
肺炎	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
ブドウ球菌性肺炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 2	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
膿疱	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)
膿皮症	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
膿疱性皮疹	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
気道感染	0	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
Grade 1	0	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
Grade 2	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
ウイルス性気道感染	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
鼻炎	0	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
Grade 1	0	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
ライノウイルス感染	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 2	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
副鼻腔炎	3 (1.1)	4 (1.4)	1 (0.4)	5 (0.9)
Grade 1	2 (0.7)	3 (1.1)	0	3 (0.5)
Grade 2	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
皮膚細菌感染	4 (1.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
Grade 1	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Grade 2	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
皮膚カンジダ	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
皮膚感染	2 (0.7)	2 (0.7)	3 (1.1)	5 (0.9)
Grade 1	1 (0.4)	2 (0.7)	0	2 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
皮膚感染 (Cont.)				
Grade 2	0	0	3 (1.1)	3 (0.5)
Grade 3	1 (0.4)	0	0	0
ブドウ球菌感染	0	0	2 (0.7)	2 (0.4)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 2	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ブドウ球菌皮膚感染	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
皮下組織膿瘍	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
細菌重複感染	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
股部白癬	0	0	2 (0.7)	2 (0.4)
Grade 1	0	0	2 (0.7)	2 (0.4)
足部白癬	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
癜風	0	2 (0.7)	0	2 (0.4)
Grade 1	0	2 (0.7)	0	2 (0.4)
扁桃炎	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
Grade 1	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Grade 2	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
細菌性扁桃炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
歯膿瘍	0	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	0	2 (0.7)	2 (0.4)
歯感染	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)
上気道感染	20 (7.1)	25 (8.9)	38 (13.3)	63 (11.1)
Grade 1	13 (4.6)	13 (4.6)	28 (9.8)	41 (7.2)
Grade 2	7 (2.5)	12 (4.3)	10 (3.5)	22 (3.9)
クラミジア性尿道炎	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
尿路感染	3 (1.1)	4 (1.4)	6 (2.1)	10 (1.8)
Grade 1	3 (1.1)	3 (1.1)	3 (1.1)	6 (1.1)
Grade 2	0	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (0.7)
水痘	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 2	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ウイルス感染	2 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	2 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
ウイルス性咽頭炎	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
ウイルス性発疹	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
ウイルス性上気道感染	2 (0.7)	5 (1.8)	5 (1.8)	10 (1.8)
Grade 1	2 (0.7)	3 (1.1)	4 (1.4)	7 (1.2)
Grade 2	0	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
外陰部腟カンジダ症	1 (0.4)	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
Grade 1	0	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
Grade 2	1 (0.4)	0	0	0
外陰腟真菌感染	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
創傷感染	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 2	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
ブドウ球菌性創感染	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 3	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	6 (2.1)	14 (5.0)	9 (3.2)	23 (4.1)
Grade 1	0	8 (2.8)	5 (1.8)	13 (2.3)
Grade 2	4 (1.4)	6 (2.1)	4 (1.4)	10 (1.8)
Grade 3	2 (0.7)	0	0	0
節足動物咬傷	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
節足動物刺傷	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)				
背部損傷	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
第2度熱傷	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
軟骨損傷	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
挫傷	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
転倒	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 2	0	2 (0.7)	0	2 (0.4)
Grade 3	1 (0.4)	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)				
足骨折	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
損傷	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 2	1 (0.4)	0	0	0
関節脱臼	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
関節損傷	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)				
靭帯捻挫	1 (0.4)	2 (0.7)	0	2 (0.4)
Grade 1	0	2 (0.7)	0	2 (0.4)
Grade 2	1 (0.4)	0	0	0
四肢損傷	0	2 (0.7)	0	2 (0.4)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
肉離れ	0	0	2 (0.7)	2 (0.4)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 2	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
交通事故	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Grade 1	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)				
皮膚擦過傷	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
皮膚裂傷	1 (0.4)	0	0	0
Grade 2	1 (0.4)	0	0	0
軟部組織損傷	1 (0.4)	0	0	0
Grade 2	1 (0.4)	0	0	0
サンバーン	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
腱断裂	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 3	1 (0.4)	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)				
上肢骨折	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
ワクチン接種合併症	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 2	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
臨床検査	18 (6.4)	32 (11.4)	39 (13.7)	71 (12.5)
Grade 1	16 (5.7)	21 (7.5)	27 (9.5)	48 (8.5)
Grade 2	2 (0.7)	6 (2.1)	9 (3.2)	15 (2.7)
Grade 3	0	4 (1.4)	2 (0.7)	6 (1.1)
Grade 4	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.7)	2 (0.7)	5 (1.8)	7 (1.2)
Grade 1	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (0.7)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
臨床検査 (Cont.)				
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (Cont.)				
Grade 2	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Grade 3	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (0.7)	4 (1.4)	6 (1.1)
Grade 1	0	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
Grade 2	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 3	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Bリンパ球数増加	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
臨床検査 (Cont.)				
血中ビリルビン増加	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
血中コレステロール増加	0	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
Grade 1	0	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7 (2.5)	16 (5.7)	16 (5.6)	32 (5.7)
Grade 1	6 (2.1)	8 (2.8)	8 (2.8)	16 (2.8)
Grade 2	1 (0.4)	3 (1.1)	5 (1.8)	8 (1.4)
Grade 3	0	4 (1.4)	2 (0.7)	6 (1.1)
Grade 4	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
血中クレアチニン増加	0	2 (0.7)	0	2 (0.4)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
臨床検査 (Cont.)				
血中ブドウ糖増加	1 (0.4)	0	0	0
Grade 1	1 (0.4)	0	0	0
血中免疫グロブリンE増加	3 (1.1)	3 (1.1)	0	3 (0.5)
Grade 1	3 (1.1)	2 (0.7)	0	2 (0.4)
Grade 2	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
血中カリウム増加	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
血圧上昇	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
血中ナトリウム増加	1 (0.4)	0	0	0
Grade 2	1 (0.4)	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
臨床検査 (Cont.)				
血中尿酸増加	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)
尿中血陽性	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
CD4リンパ球減少	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
CD8リンパ球百分率減少	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
CD8リンパ球減少	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
臨床検査 (Cont.)				
CD8リンパ球増加	1 (0.4)	0	0	0
Grade 1	1 (0.4)	0	0	0
心雑音	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
尿中結晶陽性	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
好酸球百分率増加	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
ヘモグロビン減少	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
臨床検査 (Cont.)				
心拍数増加	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肝酵素上昇	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
リンパ球数減少	1 (0.4)	0	0	0
Grade 1	1 (0.4)	0	0	0
ナチュラルキラー細胞数減少	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
好中球数減少	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
Grade 1	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
好中球数増加	1 (0.4)	0	0	0
Grade 1	1 (0.4)	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
臨床検査 (Cont.)				
尿蛋白	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
尿中蛋白陽性	2 (0.7)	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	2 (0.7)	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Tリンパ球数減少	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	1 (0.4)	0	0	0
Grade 2	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
尿中白血球エステラーゼ陽性	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
臨床検査 (Cont.)				
尿中シュウ酸塩	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
体重減少	0	0	2 (0.7)	2 (0.4)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 2	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
体重増加	0	5 (1.8)	9 (3.2)	14 (2.5)
Grade 1	0	5 (1.8)	7 (2.5)	12 (2.1)
Grade 2	0	0	2 (0.7)	2 (0.4)
白血球数減少	1 (0.4)	0	2 (0.7)	2 (0.4)
Grade 1	1 (0.4)	0	2 (0.7)	2 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
臨床検査 (Cont.)				
尿中白血球陽性	1 (0.4)	0	0	0
Grade 1	1 (0.4)	0	0	0
代謝および栄養障害	6 (2.1)	9 (3.2)	12 (4.2)	21 (3.7)
Grade 1	6 (2.1)	8 (2.8)	11 (3.9)	19 (3.4)
Grade 2	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
食欲減退	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
Grade 1	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
脂質異常症	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
痛風	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 2	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
代謝および栄養障害 (Cont.)				
高コレステロール血症	0	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
Grade 1	0	0	2 (0.7)	2 (0.4)
Grade 2	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
高血糖	1 (0.4)	0	0	0
Grade 1	1 (0.4)	0	0	0
高脂血症	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Grade 1	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
高トリグリセリド血症	0	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
Grade 1	0	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
高尿酸血症	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Grade 1	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
代謝および栄養障害 (Cont.)				
低血糖	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
低カリウム血症	0	0	2 (0.7)	2 (0.4)
Grade 1	0	0	2 (0.7)	2 (0.4)
低リン酸血症	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
食欲亢進	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Grade 1	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	22 (7.8)	14 (5.0)	19 (6.7)	33 (5.8)
Grade 1	13 (4.6)	8 (2.8)	14 (4.9)	22 (3.9)
Grade 2	9 (3.2)	6 (2.1)	4 (1.4)	10 (1.8)
Grade 3	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
筋骨格系および結合組織障害 (Cont.)				
関節痛	3 (1.1)	3 (1.1)	4 (1.4)	7 (1.2)
Grade 1	1 (0.4)	3 (1.1)	3 (1.1)	6 (1.1)
Grade 2	2 (0.7)	0	1 (0.4)	1 (0.2)
腋窩腫瘤	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
背部痛	9 (3.2)	2 (0.7)	7 (2.5)	9 (1.6)
Grade 1	6 (2.1)	1 (0.4)	5 (1.8)	6 (1.1)
Grade 2	3 (1.1)	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
滑液包炎	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
筋骨格系および結合組織障害 (Cont.)				
側腹部痛	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
凧径部痛	1 (0.4)	0	0	0
Grade 1	1 (0.4)	0	0	0
筋痙縮	1 (0.4)	0	0	0
Grade 1	1 (0.4)	0	0	0
筋緊張	1 (0.4)	0	0	0
Grade 1	1 (0.4)	0	0	0
筋骨格痛	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
筋骨格硬直	1 (0.4)	0	0	0
Grade 1	1 (0.4)	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
筋骨格系および結合組織障害 (Cont.)				
筋肉痛	2 (0.7)	4 (1.4)	5 (1.8)	9 (1.6)
Grade 1	2 (0.7)	3 (1.1)	4 (1.4)	7 (1.2)
Grade 2	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
頚部痛	2 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	2 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
四肢痛	2 (0.7)	0	2 (0.7)	2 (0.4)
Grade 1	1 (0.4)	0	2 (0.7)	2 (0.4)
Grade 2	1 (0.4)	0	0	0
顎痛	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 3	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
筋骨格系および結合組織障害 (Cont.)				
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.4)	0	0	0
Grade 2	1 (0.4)	0	0	0
側弯症	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
変形性脊椎症	1 (0.4)	0	0	0
Grade 2	1 (0.4)	0	0	0
腱障害	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
腱炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
筋骨格系および結合組織障害 (Cont.)				
弾発指	1 (0.4)	0	0	0
Grade 2	1 (0.4)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.4)	1 (0.4)	6 (2.1)	7 (1.2)
Grade 1	0	0	4 (1.4)	4 (0.7)
Grade 2	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 3	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 4	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ボーエン病	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 3	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
真珠腫	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） (Cont.)				
胃癌	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 2	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
浸潤性乳管癌	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 4	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
皮膚乳頭腫	1 (0.4)	0	3 (1.1)	3 (0.5)
Grade 1	0	0	3 (1.1)	3 (0.5)
Grade 2	1 (0.4)	0	0	0
神経系障害	18 (6.4)	22 (7.8)	25 (8.8)	47 (8.3)
Grade 1	16 (5.7)	18 (6.4)	17 (6.0)	35 (6.2)
Grade 2	2 (0.7)	3 (1.1)	8 (2.8)	11 (1.9)
Grade 3	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
神経系障害 (Cont.)				
健忘	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
注意力障害	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
浮動性めまい	1 (0.4)	3 (1.1)	6 (2.1)	9 (1.6)
Grade 1	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (1.4)	7 (1.2)
Grade 2	0	0	2 (0.7)	2 (0.4)
夢幻状態	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
味覚不全	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
神経系障害 (Cont.)				
錐体外路障害	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
頭痛	12 (4.3)	14 (5.0)	19 (6.7)	33 (5.8)
Grade 1	11 (3.9)	10 (3.6)	14 (4.9)	24 (4.2)
Grade 2	1 (0.4)	3 (1.1)	5 (1.8)	8 (1.4)
Grade 3	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
感覚鈍麻	1 (0.4)	0	0	0
Grade 1	1 (0.4)	0	0	0
片頭痛	2 (0.7)	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	2 (0.7)	0	0	0
Grade 2	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
神経系障害 (Cont.)				
前兆を伴う片頭痛	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
錯感覚	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
坐骨神経痛	1 (0.4)	0	0	0
Grade 2	1 (0.4)	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.4)	0	0	0
Grade 1	1 (0.4)	0	0	0
傾眠	1 (0.4)	2 (0.7)	0	2 (0.4)
Grade 1	1 (0.4)	2 (0.7)	0	2 (0.4)
緊張性頭痛	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Grade 1	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
精神障害	6 (2.1)	11 (3.9)	4 (1.4)	15 (2.7)
Grade 1	5 (1.8)	6 (2.1)	2 (0.7)	8 (1.4)
Grade 2	1 (0.4)	4 (1.4)	0	4 (0.7)
Grade 3	0	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
抑うつ気分を伴う適応障害	1 (0.4)	0	0	0
Grade 2	1 (0.4)	0	0	0
不安	3 (1.1)	3 (1.1)	0	3 (0.5)
Grade 1	3 (1.1)	2 (0.7)	0	2 (0.4)
Grade 3	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
無感情	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
精神障害 (Cont.)				
注意欠陥多動性障害	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
抑うつ気分	1 (0.4)	0	0	0
Grade 1	1 (0.4)	0	0	0
うつ病	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 3	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
失見当識	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
不眠症	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 3	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
精神障害 (Cont.)				
故意の自傷行為	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
リビドー減退	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
大うつ病	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
混合性不安抑うつ障害	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
パニック発作	1 (0.4)	0	0	0
Grade 1	1 (0.4)	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
精神障害 (Cont.)				
睡眠障害	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
腎および尿路障害	2 (0.7)	3 (1.1)	6 (2.1)	9 (1.6)
Grade 1	2 (0.7)	3 (1.1)	6 (2.1)	9 (1.6)
アルブミン尿	0	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
Grade 1	0	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
排尿困難	0	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
Grade 1	0	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
血尿	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
腎および尿路障害 (Cont.)				
蛋白尿	1 (0.4)	0	2 (0.7)	2 (0.4)
Grade 1	1 (0.4)	0	2 (0.7)	2 (0.4)
生殖系および乳房障害	5 (1.8)	2 (0.7)	5 (1.8)	7 (1.2)
Grade 1	4 (1.4)	2 (0.7)	5 (1.8)	7 (1.2)
Grade 2	1 (0.4)	0	0	0
腺筋症	1 (0.4)	0	0	0
Grade 2	1 (0.4)	0	0	0
無月経	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
乳房腫大	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
生殖系および乳房障害 (Cont.)				
乳房痛	1 (0.4)	0	0	0
Grade 1	1 (0.4)	0	0	0
乳房圧痛	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
月経困難症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
精巣上体嚢胞	1 (0.4)	0	0	0
Grade 1	1 (0.4)	0	0	0
線維嚢胞性乳腺疾患	1 (0.4)	0	0	0
Grade 1	1 (0.4)	0	0	0
閉経期症状	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
生殖系および乳房障害 (Cont.)				
月経過多	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Grade 1	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
不規則月経	1 (0.4)	0	0	0
Grade 1	1 (0.4)	0	0	0
外陰腟乾燥	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17 (6.0)	17 (6.0)	21 (7.4)	38 (6.7)
Grade 1	14 (5.0)	15 (5.3)	17 (6.0)	32 (5.7)
Grade 2	2 (0.7)	2 (0.7)	3 (1.1)	5 (0.9)
Grade 3	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (Cont.)				
窒息	1 (0.4)	0	0	0
Grade 2	1 (0.4)	0	0	0
喘息	8 (2.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Grade 1	7 (2.5)	0	0	0
Grade 2	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 3	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.4)	0	0	0
Grade 1	1 (0.4)	0	0	0
咳嗽	5 (1.8)	7 (2.5)	6 (2.1)	13 (2.3)
Grade 1	2 (0.7)	6 (2.1)	5 (1.8)	11 (1.9)
Grade 2	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Grade 3	1 (0.4)	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (Cont.)				
呼吸困難	1 (0.4)	2 (0.7)	0	2 (0.4)
Grade 1	1 (0.4)	2 (0.7)	0	2 (0.4)
鼻出血	0	1 (0.4)	4 (1.4)	5 (0.9)
Grade 1	0	1 (0.4)	4 (1.4)	5 (0.9)
鼻閉	0	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
Grade 1	0	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
鼻乾燥	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
鼻閉塞	1 (0.4)	0	0	0
Grade 1	1 (0.4)	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (Cont.)				
口腔咽頭痛	2 (0.7)	6 (2.1)	6 (2.1)	12 (2.1)
Grade 1	2 (0.7)	6 (2.1)	4 (1.4)	10 (1.8)
Grade 2	0	0	2 (0.7)	2 (0.4)
湿性咳嗽	0	2 (0.7)	0	2 (0.4)
Grade 1	0	2 (0.7)	0	2 (0.4)
アレルギー性鼻炎	1 (0.4)	0	0	0
Grade 1	1 (0.4)	0	0	0
鼻漏	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
副鼻腔うっ血	0	0	2 (0.7)	2 (0.4)
Grade 1	0	0	2 (0.7)	2 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (Cont.)				
咽喉刺激感	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Grade 1	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
上気道咳症候群	1 (0.4)	0	0	0
Grade 1	1 (0.4)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	53 (18.9)	48 (17.1)	79 (27.7)	127 (22.4)
Grade 1	26 (9.3)	34 (12.1)	55 (19.3)	89 (15.7)
Grade 2	20 (7.1)	12 (4.3)	21 (7.4)	33 (5.8)
Grade 3	7 (2.5)	2 (0.7)	3 (1.1)	5 (0.9)
ざ瘡	6 (2.1)	19 (6.8)	49 (17.2)	68 (12.0)
Grade 1	5 (1.8)	13 (4.6)	34 (11.9)	47 (8.3)
Grade 2	1 (0.4)	6 (2.1)	14 (4.9)	20 (3.5)
Grade 3	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)				
光線角化症	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Grade 1	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
脱毛症	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Grade 1	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
円形脱毛症	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血管浮腫	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
水疱	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)				
皮膚嚢腫	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
皮膚炎	1 (0.4)	0	2 (0.7)	2 (0.4)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 2	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ざ瘡様皮膚炎	0	2 (0.7)	6 (2.1)	8 (1.4)
Grade 1	0	2 (0.7)	5 (1.8)	7 (1.2)
Grade 2	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
アトピー性皮膚炎	26 (9.3)	9 (3.2)	4 (1.4)	13 (2.3)
Grade 1	7 (2.5)	5 (1.8)	1 (0.4)	6 (1.1)
Grade 2	13 (4.6)	4 (1.4)	3 (1.1)	7 (1.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)				
アトピー性皮膚炎 (Cont.)				
Grade 3	6 (2.1)	0	0	0
接触皮膚炎	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (0.7)
Grade 1	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
Grade 3	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
全身性剥脱性皮膚炎	1 (0.4)	0	0	0
Grade 3	1 (0.4)	0	0	0
びまん性脱毛症	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 3	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
異汗性湿疹	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)				
斑状出血	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
湿疹	4 (1.4)	2 (0.7)	0	2 (0.4)
Grade 1	2 (0.7)	0	0	0
Grade 2	2 (0.7)	0	0	0
Grade 3	0	2 (0.7)	0	2 (0.4)
紅斑	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
Grade 1	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Grade 2	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)
毛髪成長異常	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)				
逆むけ	1 (0.4)	0	0	0
Grade 1	1 (0.4)	0	0	0
多汗症	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
過角化	1 (0.4)	0	0	0
Grade 1	1 (0.4)	0	0	0
機械性蕁麻疹	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
汗疹	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 2	1 (0.4)	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)				
神経皮膚炎	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
寝汗	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Grade 1	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
爪破損	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
皮膚疼痛	1 (0.4)	0	0	0
Grade 1	1 (0.4)	0	0	0
類乾癬	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
口囲皮膚炎	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)				
光線過敏性反応	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
炎症後色素沈着変化	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
そう痒症	3 (1.1)	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
Grade 1	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)
Grade 2	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)
紫斑	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
発疹	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
Grade 1	2 (0.7)	0	2 (0.7)	2 (0.4)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)				
発疹 (Cont.)				
Grade 2	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Grade 1	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
丘疹性皮疹	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
小水疱性皮疹	1 (0.4)	0	0	0
Grade 1	1 (0.4)	0	0	0
酒さ	1 (0.4)	0	0	0
Grade 2	1 (0.4)	0	0	0
脂漏	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)				
皮膚障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 2	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
皮膚亀裂	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
皮膚硬結	1 (0.4)	0	0	0
Grade 1	1 (0.4)	0	0	0
皮膚腫瘤	1 (0.4)	0	0	0
Grade 1	1 (0.4)	0	0	0
皮膚局面	1 (0.4)	0	0	0
Grade 1	1 (0.4)	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)				
皮膚腫脹	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
毛細血管拡張症	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
蕁麻疹	2 (0.7)	2 (0.7)	5 (1.8)	7 (1.2)
Grade 1	2 (0.7)	1 (0.4)	5 (1.8)	6 (1.1)
Grade 2	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
外科および内科処置	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
収れん薬療法	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
血管障害	7 (2.5)	3 (1.1)	3 (1.1)	6 (1.1)
Grade 1	4 (1.4)	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (0.7)
Grade 2	2 (0.7)	0	2 (0.7)	2 (0.4)
Grade 3	1 (0.4)	0	0	0
血性分泌物	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
本態性高血圧症	1 (0.4)	0	0	0
Grade 2	1 (0.4)	0	0	0
潮紅	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)
血腫	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo (N=281) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=281) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=285) n (%)	Total (N=566) n (%)
血管障害 (Cont.)				
ほてり	1 (0.4)	0	0	0
Grade 1	1 (0.4)	0	0	0
高血圧	5 (1.8)	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (0.5)
Grade 1	3 (1.1)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 2	1 (0.4)	0	2 (0.7)	2 (0.4)
Grade 3	1 (0.4)	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

相互参照：M16-045 試験 CSR W16 Table 14.3　1.11.1

表 2.7.4.7-29. 投与 16 週時までの有害事象の器官別大分類別，基本語別及び最大重症度別の集計結果（Safety_DB_M 集団）：M16-047 試験

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
Any adverse event	190 (62.7)	200 (66.7)	215 (72.4)	415 (69.5)
Grade 1	108 (35.6)	110 (36.7)	132 (44.4)	242 (40.5)
Grade 2	67 (22.1)	74 (24.7)	73 (24.6)	147 (24.6)
Grade 3	12 (4.0)	12 (4.0)	10 (3.4)	22 (3.7)
Grade 4	3 (1.0)	4 (1.3)	0	4 (0.7)
血液およびリンパ系障害	4 (1.3)	4 (1.3)	8 (2.7)	12 (2.0)
Grade 1	3 (1.0)	4 (1.3)	4 (1.3)	8 (1.3)
Grade 2	1 (0.3)	0	2 (0.7)	2 (0.3)
Grade 3	0	0	2 (0.7)	2 (0.3)
貧血	1 (0.3)	0	2 (0.7)	2 (0.3)
Grade 1	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 3	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
白血球増加症	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
血液およびリンパ系障害 (Cont.)				
白血球減少症	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Grade 1	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
リンパ節症	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (0.5)
Grade 1	1 (0.3)	2 (0.7)	0	2 (0.3)
Grade 2	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
リンパ球増加症	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
リンパ球減少症	1 (0.3)	0	0	0
Grade 2	1 (0.3)	0	0	0
好中球減少症	0	1 (0.3)	2 (0.7)	3 (0.5)
Grade 1	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Grade 2	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
汎血球減少症	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 3	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
血液およびリンパ系障害 (Cont.)				
特発性血腫	1 (0.3)	0	0	0
Grade 1	1 (0.3)	0	0	0
血小板増加症	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
心臓障害	0	1 (0.3)	3 (1.0)	4 (0.7)
Grade 1	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Grade 2	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 3	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
うっ血性心不全	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 3	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
動悸	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
心臓障害 (Cont.)				
洞性徐脈	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 3	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
ジルベール症候群	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 3	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
色素性網膜炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
耳および迷路障害	2 (0.7)	4 (1.3)	0	4 (0.7)
Grade 1	2 (0.7)	4 (1.3)	0	4 (0.7)
耳の障害	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
耳痛	2 (0.7)	3 (1.0)	0	3 (0.5)
Grade 1	2 (0.7)	3 (1.0)	0	3 (0.5)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
耳および迷路障害 (Cont.)				
回転性めまい	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
内分泌障害	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
甲状腺機能低下症	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
眼障害	8 (2.6)	9 (3.0)	13 (4.4)	22 (3.7)
Grade 1	3 (1.0)	6 (2.0)	10 (3.4)	16 (2.7)
Grade 2	4 (1.3)	2 (0.7)	3 (1.0)	5 (0.8)
Grade 3	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)
アトピー性角結膜炎	1 (0.3)	0	0	0
Grade 1	1 (0.3)	0	0	0
眼瞼炎	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
眼障害 (Cont.)				
眼瞼炎 (Cont.)				
Grade 2	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)
白内障	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
結膜刺激	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
アレルギー性結膜炎	1 (0.3)	0	2 (0.7)	2 (0.3)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 2	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
ドライアイ	0	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (0.5)
Grade 1	0	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (0.5)
眼の炎症	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
眼痛	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
眼障害 (Cont.)				
眼の異常感覚	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
眼瞼障害	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
流涙増加	0	2 (0.7)	0	2 (0.3)
Grade 1	0	2 (0.7)	0	2 (0.3)
非感染性結膜炎	1 (0.3)	0	0	0
Grade 2	1 (0.3)	0	0	0
視神経乳頭浮腫	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
羞明	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
網膜動脈閉塞	1 (0.3)	0	0	0
Grade 1	1 (0.3)	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
眼障害 (Cont.)				
網膜剥離	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 3	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
裂孔原性網膜剥離	1 (0.3)	0	0	0
Grade 3	1 (0.3)	0	0	0
閃輝暗点	1 (0.3)	0	0	0
Grade 1	1 (0.3)	0	0	0
春季カタル	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 2	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
霧視	1 (0.3)	3 (1.0)	1 (0.3)	4 (0.7)
Grade 1	0	3 (1.0)	0	3 (0.5)
Grade 2	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
硝子体剥離	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
胃腸障害	25 (8.3)	44 (14.7)	47 (15.8)	91 (15.2)
Grade 1	21 (6.9)	34 (11.3)	39 (13.1)	73 (12.2)
Grade 2	4 (1.3)	10 (3.3)	8 (2.7)	18 (3.0)
腹部不快感	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Grade 1	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
腹部膨満	1 (0.3)	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
Grade 1	1 (0.3)	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
腹痛	0	6 (2.0)	5 (1.7)	11 (1.8)
Grade 1	0	5 (1.7)	4 (1.3)	9 (1.5)
Grade 2	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
上腹部痛	1 (0.3)	11 (3.7)	3 (1.0)	14 (2.3)
Grade 1	1 (0.3)	9 (3.0)	2 (0.7)	11 (1.8)
Grade 2	0	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (0.5)
口角口唇炎	0	0	2 (0.7)	2 (0.3)
Grade 1	0	0	2 (0.7)	2 (0.3)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
胃腸障害 (Cont.)				
肛門直腸不快感	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 2	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
アフタ性潰瘍	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
便習慣変化	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
大腸炎	1 (0.3)	0	0	0
Grade 2	1 (0.3)	0	0	0
便秘	1 (0.3)	5 (1.7)	4 (1.3)	9 (1.5)
Grade 1	1 (0.3)	3 (1.0)	4 (1.3)	7 (1.2)
Grade 2	0	2 (0.7)	0	2 (0.3)
齲歯	0	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
Grade 1	0	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
胃腸障害 (Cont.)				
下痢	7 (2.3)	11 (3.7)	12 (4.0)	23 (3.9)
Grade 1	5 (1.7)	10 (3.3)	10 (3.4)	20 (3.4)
Grade 2	2 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.7)	3 (0.5)
口内乾燥	2 (0.7)	0	0	0
Grade 1	2 (0.7)	0	0	0
消化不良	0	6 (2.0)	4 (1.3)	10 (1.7)
Grade 1	0	3 (1.0)	4 (1.3)	7 (1.2)
Grade 2	0	3 (1.0)	0	3 (0.5)
嚥下障害	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
腸炎	1 (0.3)	0	0	0
Grade 2	1 (0.3)	0	0	0
変色便	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
胃腸障害 (Cont.)				
白色便	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
鼓腸	2 (0.7)	0	0	0
Grade 1	2 (0.7)	0	0	0
食中毒	2 (0.7)	0	0	0
Grade 1	2 (0.7)	0	0	0
排便回数増加	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
胃炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 2	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)
胃腸障害	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
胃腸粘膜障害	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
胃腸障害 (Cont.)				
胃食道逆流性疾患	0	1 (0.3)	3 (1.0)	4 (0.7)
Grade 1	0	0	3 (1.0)	3 (0.5)
Grade 2	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
痔核	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
裂孔ヘルニア	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
過敏性腸症候群	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 2	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
口唇水疱	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)
口腔内潰瘍形成	0	2 (0.7)	0	2 (0.3)
Grade 1	0	2 (0.7)	0	2 (0.3)
粘液便	1 (0.3)	0	0	0
Grade 1	1 (0.3)	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
胃腸障害 (Cont.)				
悪心	0	8 (2.7)	6 (2.0)	14 (2.3)
Grade 1	0	8 (2.7)	6 (2.0)	14 (2.3)
口腔そう痒症	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
膵炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
無髄歯	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
レッチング	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
歯の障害	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
埋伏歯	1 (0.3)	0	2 (0.7)	2 (0.3)
Grade 1	1 (0.3)	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
胃腸障害 (Cont.)				
埋伏歯 (Cont.)				
Grade 2	0	0	2 (0.7)	2 (0.3)
歯痛	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (1.0)	4 (0.7)
Grade 1	1 (0.3)	0	3 (1.0)	3 (0.5)
Grade 2	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
嘔吐	3 (1.0)	2 (0.7)	3 (1.0)	5 (0.8)
Grade 1	3 (1.0)	2 (0.7)	3 (1.0)	5 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (4.3)	23 (7.7)	21 (7.1)	44 (7.4)
Grade 1	10 (3.3)	20 (6.7)	17 (5.7)	37 (6.2)
Grade 2	2 (0.7)	3 (1.0)	4 (1.3)	7 (1.2)
Grade 3	1 (0.3)	0	0	0
胸痛	1 (0.3)	2 (0.7)	0	2 (0.3)
Grade 1	1 (0.3)	2 (0.7)	0	2 (0.3)
悪寒	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態 (Cont.)				
嚢胞	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 2	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
顔面痛	0	2 (0.7)	0	2 (0.3)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
疲労	0	3 (1.0)	4 (1.3)	7 (1.2)
Grade 1	0	3 (1.0)	4 (1.3)	7 (1.2)
熱感	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
治癒不良	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
炎症	1 (0.3)	0	0	0
Grade 1	1 (0.3)	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態 (Cont.)				
インフルエンザ様疾患	4 (1.3)	4 (1.3)	6 (2.0)	10 (1.7)
Grade 1	3 (1.0)	3 (1.0)	5 (1.7)	8 (1.3)
Grade 2	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
非心臓性胸痛	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
浮腫	1 (0.3)	0	0	0
Grade 1	1 (0.3)	0	0	0
末梢性浮腫	2 (0.7)	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	2 (0.7)	1 (0.3)	0	1 (0.2)
疼痛	0	3 (1.0)	1 (0.3)	4 (0.7)
Grade 1	0	3 (1.0)	1 (0.3)	4 (0.7)
発熱	3 (1.0)	5 (1.7)	6 (2.0)	11 (1.8)
Grade 1	2 (0.7)	4 (1.3)	4 (1.3)	8 (1.3)
Grade 2	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.7)	3 (0.5)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態 (Cont.)				
顔面腫脹	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
血管ステント血栓症	1 (0.3)	0	0	0
Grade 3	1 (0.3)	0	0	0
血管穿刺部位内出血	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
肝胆道系障害	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Grade 1	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 3	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
胆石症	1 (0.3)	0	0	0
Grade 1	1 (0.3)	0	0	0
肝機能異常	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 3	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
免疫系障害	5 (1.7)	1 (0.3)	2 (0.7)	3 (0.5)
Grade 1	3 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Grade 2	1 (0.3)	0	0	0
Grade 3	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 4	1 (0.3)	0	0	0
動物アレルギー	1 (0.3)	0	0	0
Grade 1	1 (0.3)	0	0	0
アナフィラキシー反応	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 3	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 4	1 (0.3)	0	0	0
薬物過敏症	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
食物アレルギー	1 (0.3)	0	0	0
Grade 2	1 (0.3)	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
免疫系障害 (Cont.)				
過敏症	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
季節性アレルギー	2 (0.7)	0	0	0
Grade 1	2 (0.7)	0	0	0
感染症および寄生虫症	113 (37.3)	129 (43.0)	137 (46.1)	266 (44.6)
Grade 1	73 (24.1)	79 (26.3)	92 (31.0)	171 (28.6)
Grade 2	36 (11.9)	45 (15.0)	45 (15.2)	90 (15.1)
Grade 3	4 (1.3)	4 (1.3)	0	4 (0.7)
Grade 4	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
腹部膿瘍	1 (0.3)	0	0	0
Grade 1	1 (0.3)	0	0	0
四肢膿瘍	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 2	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
口腔膿瘍	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 2	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
ダニ皮膚炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 2	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
膿疱性ざ瘡	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Grade 1	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
肛門膿瘍	1 (0.3)	0	0	0
Grade 3	1 (0.3)	0	0	0
虫垂炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 3	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
細菌感染	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
細菌性膣症	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
細菌性外陰膣炎	1 (0.3)	0	0	0
Grade 1	1 (0.3)	0	0	0
細菌尿	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
体部白癬	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
気管支炎	3 (1.0)	2 (0.7)	3 (1.0)	5 (0.8)
Grade 1	2 (0.7)	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 2	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (1.0)	4 (0.7)
ウイルス性気管支炎	1 (0.3)	0	0	0
Grade 2	1 (0.3)	0	0	0
蜂巣炎	2 (0.7)	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 2	2 (0.7)	1 (0.3)	0	1 (0.2)
結膜炎	5 (1.7)	3 (1.0)	2 (0.7)	5 (0.8)
Grade 1	4 (1.3)	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
結膜炎 (Cont.)				
Grade 2	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)
細菌性結膜炎	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Grade 1	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
膀胱炎	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Grade 1	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Grade 2	1 (0.3)	0	0	0
感染性下痢	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
耳感染	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	1 (0.3)	0	0	0
Grade 2	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
ヘルペス性状湿疹	0	2 (0.7)	3 (1.0)	5 (0.8)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 2	0	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
心内膜炎	1 (0.3)	0	0	0
Grade 2	1 (0.3)	0	0	0
蟯虫症	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
丹毒	2 (0.7)	0	0	0
Grade 2	2 (0.7)	0	0	0
眼感染	1 (0.3)	0	0	0
Grade 1	1 (0.3)	0	0	0
眼瞼感染	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
毛包炎	3 (1.0)	8 (2.7)	11 (3.7)	19 (3.2)
Grade 1	3 (1.0)	8 (2.7)	9 (3.0)	17 (2.8)
Grade 2	0	0	2 (0.7)	2 (0.3)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
皮膚真菌感染	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
せつ	0	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (0.5)
Grade 1	0	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (0.5)
胃腸炎	6 (2.0)	6 (2.0)	1 (0.3)	7 (1.2)
Grade 1	5 (1.7)	4 (1.3)	0	4 (0.7)
Grade 2	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (0.5)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
消化管感染	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
陰部ヘルペス	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
歯肉炎	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
歯肉炎 (Cont.)				
Grade 2	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
ヘリコバクター性胃炎	1 (0.3)	0	0	0
Grade 1	1 (0.3)	0	0	0
ヘルペス眼感染	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 2	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
単純ヘルペス	1 (0.3)	6 (2.0)	6 (2.0)	12 (2.0)
Grade 1	1 (0.3)	4 (1.3)	2 (0.7)	6 (1.0)
Grade 2	0	2 (0.7)	4 (1.3)	6 (1.0)
帯状疱疹	3 (1.0)	3 (1.0)	5 (1.7)	8 (1.3)
Grade 1	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (1.0)	4 (0.7)
Grade 2	2 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.7)	3 (0.5)
Grade 3	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
麦粒腫	0	1 (0.3)	3 (1.0)	4 (0.7)
Grade 1	0	0	2 (0.7)	2 (0.3)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
麦粒腫 (Cont.)				
Grade 2	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
膿痂疹	2 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.7)	3 (0.5)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 2	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
インフルエンザ	2 (0.7)	11 (3.7)	7 (2.4)	18 (3.0)
Grade 1	1 (0.3)	4 (1.3)	7 (2.4)	11 (1.8)
Grade 2	1 (0.3)	7 (2.3)	0	7 (1.2)
カポジ水痘様発疹	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Grade 2	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
喉頭炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
シラミ寄生	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
下気道感染	1 (0.3)	0	0	0
Grade 1	1 (0.3)	0	0	0
細菌性乳腺炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
鼻ヘルペス	0	0	2 (0.7)	2 (0.3)
Grade 1	0	0	2 (0.7)	2 (0.3)
上咽頭炎	34 (11.2)	37 (12.3)	40 (13.5)	77 (12.9)
Grade 1	31 (10.2)	31 (10.3)	30 (10.1)	61 (10.2)
Grade 2	3 (1.0)	6 (2.0)	10 (3.4)	16 (2.7)
爪真菌症	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Grade 1	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
眼部単純ヘルペス	0	0	3 (1.0)	3 (0.5)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 2	0	0	2 (0.7)	2 (0.3)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
口腔カンジダ症	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Grade 2	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
口腔ヘルペス	5 (1.7)	10 (3.3)	23 (7.7)	33 (5.5)
Grade 1	5 (1.7)	7 (2.3)	18 (6.1)	25 (4.2)
Grade 2	0	3 (1.0)	5 (1.7)	8 (1.3)
外耳炎	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (0.5)
Grade 1	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (0.5)
中耳炎	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 2	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
扁桃周囲膿瘍	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 3	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
咽頭炎	1 (0.3)	6 (2.0)	4 (1.3)	10 (1.7)
Grade 1	0	2 (0.7)	3 (1.0)	5 (0.8)
Grade 2	1 (0.3)	4 (1.3)	1 (0.3)	5 (0.8)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 2	1 (0.3)	0	0	0
Grade 4	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
肺炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 2	1 (0.3)	0	0	0
Grade 3	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
マイコプラズマ性肺炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 2	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
ウイルス感染後疲労症候群	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
歯髄炎	1 (0.3)	0	0	0
Grade 2	1 (0.3)	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
膿疱	1 (0.3)	0	2 (0.7)	2 (0.3)
Grade 1	1 (0.3)	0	2 (0.7)	2 (0.3)
気道感染	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
ウイルス性気道感染	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
鼻炎	1 (0.3)	3 (1.0)	0	3 (0.5)
Grade 1	1 (0.3)	3 (1.0)	0	3 (0.5)
鼻喉頭炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 2	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
副鼻腔炎	5 (1.7)	1 (0.3)	3 (1.0)	4 (0.7)
Grade 1	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (1.0)	4 (0.7)
Grade 2	4 (1.3)	0	0	0
皮膚細菌感染	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Grade 1	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
皮膚細菌感染 (Cont.)				
Grade 2	1 (0.3)	0	0	0
皮膚カンジダ	1 (0.3)	0	0	0
Grade 2	1 (0.3)	0	0	0
皮膚感染	5 (1.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Grade 1	3 (1.0)	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 2	2 (0.7)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
膿性痰	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
ブドウ球菌感染	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
ブドウ球菌性敗血症	1 (0.3)	0	0	0
Grade 3	1 (0.3)	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
ブドウ球菌皮膚感染	3 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.7)	3 (0.5)
Grade 1	2 (0.7)	0	0	0
Grade 2	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.7)	3 (0.5)
重複感染	1 (0.3)	0	0	0
Grade 2	1 (0.3)	0	0	0
細菌重複感染	1 (0.3)	0	0	0
Grade 1	1 (0.3)	0	0	0
須毛瘡	1 (0.3)	0	0	0
Grade 1	1 (0.3)	0	0	0
股部白癬	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
白癬感染	2 (0.7)	0	0	0
Grade 1	2 (0.7)	0	0	0
足部白癬	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
足部白癬 (Cont.)				
Grade 2	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
癜風	1 (0.3)	0	0	0
Grade 1	1 (0.3)	0	0	0
扁桃炎	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (0.5)
Grade 1	2 (0.7)	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
歯感染	1 (0.3)	2 (0.7)	0	2 (0.3)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 3	1 (0.3)	0	0	0
気管炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
気管気管支炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
トリコフィトン感染症	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
上気道感染	22 (7.3)	21 (7.0)	23 (7.7)	44 (7.4)
Grade 1	17 (5.6)	16 (5.3)	18 (6.1)	34 (5.7)
Grade 2	5 (1.7)	5 (1.7)	5 (1.7)	10 (1.7)
尿路感染	6 (2.0)	5 (1.7)	11 (3.7)	16 (2.7)
Grade 1	4 (1.3)	3 (1.0)	8 (2.7)	11 (1.8)
Grade 2	1 (0.3)	2 (0.7)	3 (1.0)	5 (0.8)
Grade 3	1 (0.3)	0	0	0
細菌性尿路感染	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
腟感染	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
ガードネレラ菌性膣炎	1 (0.3)	0	0	0
Grade 1	1 (0.3)	0	0	0
ウイルス感染	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
ウイルス性上気道感染	4 (1.3)	5 (1.7)	5 (1.7)	10 (1.7)
Grade 1	3 (1.0)	4 (1.3)	3 (1.0)	7 (1.2)
Grade 2	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.7)	3 (0.5)
外陰部膣カンジダ症	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Grade 1	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
外陰膣真菌感染	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
創傷感染	1 (0.3)	0	0	0
Grade 1	1 (0.3)	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
傷害、中毒および処置合併症	10 (3.3)	10 (3.3)	19 (6.4)	29 (4.9)
Grade 1	7 (2.3)	6 (2.0)	16 (5.4)	22 (3.7)
Grade 2	3 (1.0)	3 (1.0)	3 (1.0)	6 (1.0)
Grade 4	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
事故	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
動物咬傷	1 (0.3)	0	0	0
Grade 1	1 (0.3)	0	0	0
節足動物咬傷	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
軟骨損傷	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
胸部損傷	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)				
挫傷	1 (0.3)	0	3 (1.0)	3 (0.5)
Grade 1	1 (0.3)	0	3 (1.0)	3 (0.5)
角膜擦過傷	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
転倒	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.7)	3 (0.5)
Grade 1	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.7)	3 (0.5)
頭部損傷	1 (0.3)	0	0	0
Grade 1	1 (0.3)	0	0	0
損傷	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
関節損傷	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)				
四肢損傷	0	3 (1.0)	0	3 (0.5)
Grade 1	0	2 (0.7)	0	2 (0.3)
Grade 2	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
半月板損傷	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 2	1 (0.3)	0	0	0
肉離れ	3 (1.0)	1 (0.3)	3 (1.0)	4 (0.7)
Grade 1	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Grade 2	2 (0.7)	0	2 (0.7)	2 (0.3)
過量投与	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 4	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
処置による疼痛	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
橈骨骨折	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)				
肋骨骨折	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
交通事故	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
皮膚擦過傷	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Grade 1	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
皮膚裂傷	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
腱損傷	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
歯牙破折	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)				
外傷性血腫	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
創傷	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
臨床検査	27 (8.9)	26 (8.7)	31 (10.4)	57 (9.5)
Grade 1	20 (6.6)	19 (6.3)	22 (7.4)	41 (6.9)
Grade 2	6 (2.0)	5 (1.7)	8 (2.7)	13 (2.2)
Grade 3	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Grade 4	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.3)	3 (1.0)	2 (0.7)	5 (0.8)
Grade 1	3 (1.0)	3 (1.0)	1 (0.3)	4 (0.7)
Grade 2	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 3	1 (0.3)	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
臨床検査 (Cont.)				
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.3)	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
Grade 1	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (0.5)
Grade 2	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 3	1 (0.3)	0	0	0
血中重炭酸塩減少	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
血中ビリルビン増加	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
血中クロール減少	1 (0.3)	0	0	0
Grade 1	1 (0.3)	0	0	0
血中コレステロール増加	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7 (2.3)	13 (4.3)	18 (6.1)	31 (5.2)
Grade 1	5 (1.7)	9 (3.0)	12 (4.0)	21 (3.5)
Grade 2	2 (0.7)	2 (0.7)	5 (1.7)	7 (1.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
臨床検査 (Cont.)				
血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (Cont.)				
Grade 3	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Grade 4	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
血中クレアチニン増加	1 (0.3)	0	0	0
Grade 1	1 (0.3)	0	0	0
血中免疫グロブリンE増加	2 (0.7)	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	1 (0.3)	0	0	0
Grade 2	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)
血中リン減少	1 (0.3)	0	0	0
Grade 1	1 (0.3)	0	0	0
血圧上昇	1 (0.3)	0	0	0
Grade 1	1 (0.3)	0	0	0
血中ナトリウム減少	1 (0.3)	0	0	0
Grade 1	1 (0.3)	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
臨床検査 (Cont.)				
血中トリグリセリド増加	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
血中尿酸増加	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
体温上昇	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
好酸球数増加	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
好酸球百分率増加	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
ヘモグロビン減少	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
単球数増加	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
臨床検査 (Cont.)				
好中球数減少	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Grade 1	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
尿中亜硝酸塩陽性	1 (0.3)	0	0	0
Grade 1	1 (0.3)	0	0	0
血小板数減少	1 (0.3)	0	0	0
Grade 1	1 (0.3)	0	0	0
血小板数増加	1 (0.3)	0	0	0
Grade 1	1 (0.3)	0	0	0
尿中蛋白陽性	1 (0.3)	2 (0.7)	0	2 (0.3)
Grade 1	1 (0.3)	2 (0.7)	0	2 (0.3)
ブドウ球菌検査陽性	4 (1.3)	0	0	0
Grade 1	3 (1.0)	0	0	0
Grade 2	1 (0.3)	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
臨床検査 (Cont.)				
尿検査異常	1 (0.3)	0	0	0
Grade 1	1 (0.3)	0	0	0
ビタミンD減少	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
体重増加	4 (1.3)	6 (2.0)	5 (1.7)	11 (1.8)
Grade 1	3 (1.0)	5 (1.7)	3 (1.0)	8 (1.3)
Grade 2	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.7)	3 (0.5)
白血球数減少	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
白血球数増加	1 (0.3)	0	0	0
Grade 1	1 (0.3)	0	0	0
代謝および栄養障害	7 (2.3)	6 (2.0)	8 (2.7)	14 (2.3)
Grade 1	7 (2.3)	2 (0.7)	7 (2.4)	9 (1.5)
Grade 2	0	3 (1.0)	1 (0.3)	4 (0.7)
Grade 3	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
代謝および栄養障害 (Cont.)				
食欲減退	0	2 (0.7)	0	2 (0.3)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
糖尿病	0	0	2 (0.7)	2 (0.3)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 2	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
脂質異常症	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
痛風	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
高血糖	1 (0.3)	0	0	0
Grade 1	1 (0.3)	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
代謝および栄養障害 (Cont.)				
高ホモシステイン血症	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
高脂血症	1 (0.3)	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
Grade 1	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.7)	3 (0.5)
Grade 3	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
高尿酸血症	3 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Grade 1	3 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
食欲亢進	2 (0.7)	0	2 (0.7)	2 (0.3)
Grade 1	2 (0.7)	0	2 (0.7)	2 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	12 (4.0)	17 (5.7)	20 (6.7)	37 (6.2)
Grade 1	10 (3.3)	11 (3.7)	16 (5.4)	27 (4.5)
Grade 2	2 (0.7)	6 (2.0)	4 (1.3)	10 (1.7)
関節痛	1 (0.3)	4 (1.3)	3 (1.0)	7 (1.2)
Grade 1	1 (0.3)	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
Grade 2	0	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (0.5)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
筋骨格系および結合組織障害 (Cont.)				
関節炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
背部痛	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (0.5)
Grade 1	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Grade 2	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)
骨痛	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
滑液包炎	0	0	2 (0.7)	2 (0.3)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 2	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
椎間板突出	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
関節ロック	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
筋骨格系および結合組織障害 (Cont.)				
関節腫脹	1 (0.3)	0	0	0
Grade 1	1 (0.3)	0	0	0
四肢不快感	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
筋痙縮	2 (0.7)	1 (0.3)	4 (1.3)	5 (0.8)
Grade 1	2 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.7)	3 (0.5)
Grade 2	0	0	2 (0.7)	2 (0.3)
筋骨格系胸痛	1 (0.3)	0	0	0
Grade 1	1 (0.3)	0	0	0
筋骨格痛	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
筋骨格硬直	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
筋骨格系および結合組織障害 (Cont.)				
筋肉痛	3 (1.0)	4 (1.3)	3 (1.0)	7 (1.2)
Grade 1	2 (0.7)	4 (1.3)	3 (1.0)	7 (1.2)
Grade 2	1 (0.3)	0	0	0
頚部痛	0	2 (0.7)	0	2 (0.3)
Grade 1	0	2 (0.7)	0	2 (0.3)
変形性関節症	1 (0.3)	0	0	0
Grade 1	1 (0.3)	0	0	0
四肢痛	1 (0.3)	2 (0.7)	3 (1.0)	5 (0.8)
Grade 1	1 (0.3)	0	3 (1.0)	3 (0.5)
Grade 2	0	2 (0.7)	0	2 (0.3)
滑液嚢腫	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
顎関節症候群	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
筋骨格系および結合組織障害 (Cont.)				
斜頚	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (1.3)	2 (0.7)	5 (1.7)	7 (1.2)
Grade 1	4 (1.3)	1 (0.3)	3 (1.0)	4 (0.7)
Grade 2	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Grade 3	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
結腸腺癌	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 3	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
肛門性器疣贅	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
良性新生物	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
精巣の良性新生物	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） (Cont.)				
ケラトアカントーマ	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 2	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
脂肪腫	1 (0.3)	0	0	0
Grade 1	1 (0.3)	0	0	0
脂漏性角化症	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
皮膚乳頭腫	2 (0.7)	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	2 (0.7)	0	0	0
Grade 2	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
神経系障害	20 (6.6)	23 (7.7)	23 (7.7)	46 (7.7)
Grade 1	17 (5.6)	18 (6.0)	19 (6.4)	37 (6.2)
Grade 2	3 (1.0)	5 (1.7)	4 (1.3)	9 (1.5)
灼熱感	1 (0.3)	0	0	0
Grade 1	1 (0.3)	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
神経系障害 (Cont.)				
脳梗塞	1 (0.3)	0	0	0
Grade 1	1 (0.3)	0	0	0
注意力障害	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
浮動性めまい	2 (0.7)	6 (2.0)	3 (1.0)	9 (1.5)
Grade 1	2 (0.7)	5 (1.7)	3 (1.0)	8 (1.3)
Grade 2	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
体位性めまい	1 (0.3)	0	0	0
Grade 1	1 (0.3)	0	0	0
味覚不全	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
頭痛	15 (5.0)	15 (5.0)	14 (4.7)	29 (4.9)
Grade 1	12 (4.0)	11 (3.7)	12 (4.0)	23 (3.9)
Grade 2	3 (1.0)	4 (1.3)	2 (0.7)	6 (1.0)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
神経系障害 (Cont.)				
過眠症	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
筋緊張亢進	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 2	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
感覚鈍麻	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
片頭痛	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Grade 1	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
錯感覚	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 2	1 (0.3)	0	0	0
失神寸前の状態	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Grade 1	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
神経系障害 (Cont.)				
坐骨神経痛	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
傾眠	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
失神	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
三叉神経痛	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
製品の問題	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
医療機器位置異常	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
精神障害	5 (1.7)	6 (2.0)	15 (5.1)	21 (3.5)
Grade 1	4 (1.3)	6 (2.0)	11 (3.7)	17 (2.8)
Grade 2	1 (0.3)	0	4 (1.3)	4 (0.7)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
精神障害 (Cont.)				
感情不安定	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
不安	1 (0.3)	0	3 (1.0)	3 (0.5)
Grade 1	1 (0.3)	0	2 (0.7)	2 (0.3)
Grade 2	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
注意欠陥多動性障害	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
抑うつ気分	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
うつ病	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
不眠症	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (1.0)	4 (0.7)
Grade 1	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (1.0)	4 (0.7)
Grade 2	1 (0.3)	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
精神障害 (Cont.)				
故意の自傷行為	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
易刺激性	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
リビドー減退	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
リビドー亢進	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
精神障害	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 2	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
混合性不安抑うつ障害	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 2	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
悪夢	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
精神障害 (Cont.)				
パニック発作	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
心的外傷後ストレス障害	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
睡眠障害	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 2	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
ストレス	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
腎および尿路障害	4 (1.3)	6 (2.0)	2 (0.7)	8 (1.3)
Grade 1	3 (1.0)	3 (1.0)	2 (0.7)	5 (0.8)
Grade 2	1 (0.3)	2 (0.7)	0	2 (0.3)
Grade 3	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
急性腎障害	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
腎および尿路障害 (Cont.)				
排尿困難	0	3 (1.0)	0	3 (0.5)
Grade 1	0	3 (1.0)	0	3 (0.5)
血尿	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
水腎症	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 3	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
腎結石症	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 3	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
夜間頻尿	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	1 (0.3)	0	0	0
Grade 2	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
多尿	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
腎および尿路障害 (Cont.)				
蛋白尿	2 (0.7)	0	0	0
Grade 1	2 (0.7)	0	0	0
腎仙痛	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
腎嚢胞	1 (0.3)	0	0	0
Grade 2	1 (0.3)	0	0	0
生殖系および乳房障害	3 (1.0)	6 (2.0)	10 (3.4)	16 (2.7)
Grade 1	2 (0.7)	4 (1.3)	9 (3.0)	13 (2.2)
Grade 2	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (0.5)
無月経	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
萎縮性外陰腟炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
機能不全性子宮出血	1 (0.3)	0	0	0
Grade 2	1 (0.3)	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
生殖系および乳房障害 (Cont.)				
勃起不全	0	0	3 (1.0)	3 (0.5)
Grade 1	0	0	3 (1.0)	3 (0.5)
女性化乳房	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
過少月経	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
月経過多	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
月経障害	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
不規則月経	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
精巣腫瘤	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
生殖系および乳房障害 (Cont.)				
精巣痛	0	1 (0.3)	2 (0.7)	3 (0.5)
Grade 1	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Grade 2	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
腟分泌物	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
腟出血	1 (0.3)	0	0	0
Grade 1	1 (0.3)	0	0	0
女性外陰部潰瘍	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
外陰腟乾燥	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	20 (6.6)	35 (11.7)	32 (10.8)	67 (11.2)
Grade 1	18 (5.9)	26 (8.7)	27 (9.1)	53 (8.9)
Grade 2	2 (0.7)	6 (2.0)	5 (1.7)	11 (1.8)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (Cont.)				
Grade 3	0	2 (0.7)	0	2 (0.3)
Grade 4	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
急性呼吸不全	1 (0.3)	0	0	0
Grade 2	1 (0.3)	0	0	0
喘息	5 (1.7)	6 (2.0)	2 (0.7)	8 (1.3)
Grade 1	5 (1.7)	3 (1.0)	2 (0.7)	5 (0.8)
Grade 2	0	2 (0.7)	0	2 (0.3)
Grade 4	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
カタル	1 (0.3)	3 (1.0)	3 (1.0)	6 (1.0)
Grade 1	1 (0.3)	3 (1.0)	3 (1.0)	6 (1.0)
咳嗽	4 (1.3)	13 (4.3)	11 (3.7)	24 (4.0)
Grade 1	4 (1.3)	10 (3.3)	9 (3.0)	19 (3.2)
Grade 2	0	3 (1.0)	2 (0.7)	5 (0.8)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (Cont.)				
呼吸困難	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
鼻出血	1 (0.3)	3 (1.0)	3 (1.0)	6 (1.0)
Grade 1	1 (0.3)	3 (1.0)	3 (1.0)	6 (1.0)
喀血	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
鼻閉	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
口腔咽頭痛	3 (1.0)	6 (2.0)	9 (3.0)	15 (2.5)
Grade 1	3 (1.0)	5 (1.7)	7 (2.4)	12 (2.0)
Grade 2	0	0	2 (0.7)	2 (0.3)
Grade 3	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
咽頭腫脹	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (Cont.)				
胸水	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 3	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
湿性咳嗽	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)
気道うっ血	0	0	2 (0.7)	2 (0.3)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 2	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
アレルギー性鼻炎	2 (0.7)	0	2 (0.7)	2 (0.3)
Grade 1	1 (0.3)	0	2 (0.7)	2 (0.3)
Grade 2	1 (0.3)	0	0	0
鼻漏	1 (0.3)	5 (1.7)	2 (0.7)	7 (1.2)
Grade 1	1 (0.3)	5 (1.7)	2 (0.7)	7 (1.2)
副鼻腔うっ血	2 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.7)	3 (0.5)
Grade 1	2 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.7)	3 (0.5)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (Cont.)				
喘息発作重積	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 3	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
咽喉刺激感	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
上気道うっ血	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	40 (13.2)	66 (22.0)	72 (24.2)	138 (23.1)
Grade 1	19 (6.3)	45 (15.0)	57 (19.2)	102 (17.1)
Grade 2	14 (4.6)	18 (6.0)	12 (4.0)	30 (5.0)
Grade 3	5 (1.7)	3 (1.0)	3 (1.0)	6 (1.0)
Grade 4	2 (0.7)	0	0	0
ざ瘡	6 (2.0)	30 (10.0)	41 (13.8)	71 (11.9)
Grade 1	3 (1.0)	24 (8.0)	34 (11.4)	58 (9.7)
Grade 2	3 (1.0)	6 (2.0)	7 (2.4)	13 (2.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)				
脱毛症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)
円形脱毛症	1 (0.3)	0	0	0
Grade 2	1 (0.3)	0	0	0
血管浮腫	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
水疱	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Grade 1	2 (0.7)	0	0	0
Grade 2	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
冷汗	1 (0.3)	0	0	0
Grade 1	1 (0.3)	0	0	0
皮膚炎	0	2 (0.7)	0	2 (0.3)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)				
ざ瘡様皮膚炎	0	2 (0.7)	3 (1.0)	5 (0.8)
Grade 1	0	1 (0.3)	3 (1.0)	4 (0.7)
Grade 2	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
アトピー性皮膚炎	20 (6.6)	11 (3.7)	2 (0.7)	13 (2.2)
Grade 1	8 (2.6)	3 (1.0)	0	3 (0.5)
Grade 2	9 (3.0)	5 (1.7)	2 (0.7)	7 (1.2)
Grade 3	3 (1.0)	3 (1.0)	0	3 (0.5)
接触皮膚炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
全身性剥脱性皮膚炎	2 (0.7)	0	0	0
Grade 2	1 (0.3)	0	0	0
Grade 4	1 (0.3)	0	0	0

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)				
異汗性湿疹	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)
斑状出血	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
湿疹	3 (1.0)	5 (1.7)	2 (0.7)	7 (1.2)
Grade 1	1 (0.3)	5 (1.7)	2 (0.7)	7 (1.2)
Grade 2	1 (0.3)	0	0	0
Grade 3	1 (0.3)	0	0	0
紅斑	1 (0.3)	0	0	0
Grade 1	1 (0.3)	0	0	0
紅皮症型アトピー性皮膚炎	1 (0.3)	0	0	0
Grade 4	1 (0.3)	0	0	0
過剰肉芽組織	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)				
毛髪成長異常	2 (0.7)	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	2 (0.7)	1 (0.3)	0	1 (0.2)
汗腺炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
多汗症	0	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (0.5)
Grade 1	0	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (0.5)
過角化	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
多毛症	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Grade 1	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
網状皮斑	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
稗粒腫	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)				
汗疹	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
丘疹	1 (0.3)	0	0	0
Grade 1	1 (0.3)	0	0	0
口囲皮膚炎	0	1 (0.3)	2 (0.7)	3 (0.5)
Grade 1	0	1 (0.3)	2 (0.7)	3 (0.5)
そう痒症	6 (2.0)	2 (0.7)	0	2 (0.3)
Grade 1	4 (1.3)	2 (0.7)	0	2 (0.3)
Grade 2	2 (0.7)	0	0	0
紫斑	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
発疹	1 (0.3)	3 (1.0)	0	3 (0.5)
Grade 1	0	2 (0.7)	0	2 (0.3)
Grade 2	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)				
発疹 (Cont.)				
Grade 3	1 (0.3)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
丘疹性皮疹	0	1 (0.3)	2 (0.7)	3 (0.5)
Grade 2	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Grade 3	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
そう痒性皮疹	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
小水疱性皮疹	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
酒さ	0	1 (0.3)	3 (1.0)	4 (0.7)
Grade 1	0	0	2 (0.7)	2 (0.3)
Grade 2	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 3	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)				
痂皮	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
脂腺過形成	1 (0.3)	0	0	0
Grade 1	1 (0.3)	0	0	0
脂漏	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Grade 1	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
脂漏性皮膚炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
敏感肌	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
皮膚障害	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
皮膚亀裂	0	0	2 (0.7)	2 (0.3)
Grade 1	0	0	2 (0.7)	2 (0.3)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)				
皮膚刺激	0	2 (0.7)	0	2 (0.3)
Grade 1	0	2 (0.7)	0	2 (0.3)
皮膚腫瘤	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
皮膚腫脹	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
皮膚潰瘍	1 (0.3)	0	0	0
Grade 1	1 (0.3)	0	0	0
皮膚熱感	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
日光黒子	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
蕁麻疹	0	2 (0.7)	8 (2.7)	10 (1.7)
Grade 1	0	1 (0.3)	6 (2.0)	7 (1.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)				
蕁麻疹 (Cont.)				
Grade 2	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Grade 3	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
血管障害	5 (1.7)	5 (1.7)	6 (2.0)	11 (1.8)
Grade 1	3 (1.0)	4 (1.3)	4 (1.3)	8 (1.3)
Grade 2	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.7)	3 (0.5)
Grade 3	1 (0.3)	0	0	0
血腫	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 1	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 3	1 (0.3)	0	0	0
ほてり	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
高血圧	3 (1.0)	3 (1.0)	4 (1.3)	7 (1.2)
Grade 1	2 (0.7)	3 (1.0)	2 (0.7)	5 (0.8)
Grade 2	1 (0.3)	0	2 (0.7)	2 (0.3)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Toxicity	Placebo + TCS (N=303) n (%)	Active UPA 15 mg QD + TCS (N=300) n (%)	Active UPA 30 mg QD + TCS (N=297) n (%)	Total (N=597) n (%)
血管障害 (Cont.)				
起立性低血圧	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Grade 2	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
レイノー現象	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 1	0	0	1 (0.3)	1 (0.2)

Note: Treatment-emergent adverse events in DB Period are defined as any adverse events with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and prior to the first dose of study drug in BE Period or no more than 30 days after the last dose of study drug in DB Period, whichever occurs firstly.
Table depicts maximum toxicity level adverse events for each preferred term as assessed for each subject. Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
Toxicity grading scale is based on NCI Common Terminology Criteria version 5.0.

相互参照：M16-047 試験 CSR W16 Table 14.3　1.12.1

表 2.7.4.7-30. 投与 16 週時までの有害事象の器官別大分類別，基本語別及び最大重症度別の集計結果（Safety DB 集団）：M17-377 試験

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=90) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=91) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=91) n (%)	Active UPA Total (N=182) n (%)
Any adverse event	38 (42.2)	51 (56.0)	58 (63.7)	109 (59.9)
Mild	18 (20.0)	22 (24.2)	21 (23.1)	43 (23.6)
Moderate	20 (22.2)	27 (29.7)	33 (36.3)	60 (33.0)
Severe	0	2 (2.2)	4 (4.4)	6 (3.3)
血液およびリンパ系障害	1 (1.1)	1 (1.1)	4 (4.4)	5 (2.7)
Mild	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (1.6)
Moderate	0	0	2 (2.2)	2 (1.1)
貧血	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)
Mild	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)
リンパ節痛	1 (1.1)	0	0	0
Mild	1 (1.1)	0	0	0
リンパ節症	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
Mild	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
好中球減少症	0	0	3 (3.3)	3 (1.6)
Mild	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)

Note: For subjects who do not enter BE Period, TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug.
For subjects who enter BE Period, TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug in DB Period and before the first dose of study drug in BE Period.
Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=90) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=91) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=91) n (%)	Active UPA Total (N=182) n (%)
血液およびリンパ系障害 (Cont.)				
Moderate	0	0	2 (2.2)	2 (1.1)
心臓障害	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
Moderate	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
動悸	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
Moderate	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
耳および迷路障害	1 (1.1)	0	0	0
Mild	1 (1.1)	0	0	0
耳痛	1 (1.1)	0	0	0
Mild	1 (1.1)	0	0	0
眼障害	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
Mild	1 (1.1)	0	0	0
Moderate	0	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
アトピー性白内障	1 (1.1)	0	0	0
Mild	1 (1.1)	0	0	0

Note: For subjects who do not enter BE Period, TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug.
For subjects who enter BE Period, TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug in DB Period and before the first dose of study drug in BE Period.
Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=90) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=91) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=91) n (%)	Active UPA Total (N=182) n (%)
眼障害 (Cont.)				
アレルギー性結膜炎	0	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
Moderate	0	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
胃腸障害	3 (3.3)	5 (5.5)	7 (7.7)	12 (6.6)
Mild	3 (3.3)	3 (3.3)	5 (5.5)	8 (4.4)
Moderate	0	2 (2.2)	2 (2.2)	4 (2.2)
腹部不快感	0	0	3 (3.3)	3 (1.6)
Mild	0	0	2 (2.2)	2 (1.1)
Moderate	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)
腹部膨満	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)
Mild	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)
上腹部痛	0	2 (2.2)	0	2 (1.1)
Mild	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
Moderate	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)

Note: For subjects who do not enter BE Period, TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug.
For subjects who enter BE Period, TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug in DB Period and before the first dose of study drug in BE Period.
Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=90) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=91) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=91) n (%)	Active UPA Total (N=182) n (%)
胃腸障害 (Cont.)				
便秘	1 (1.1)	0	0	0
Mild	1 (1.1)	0	0	0
下痢	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (1.6)
Mild	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
Moderate	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)
食中毒	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
Moderate	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
血便排泄	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
Mild	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
粘液便	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
Mild	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
悪心	1 (1.1)	0	0	0
Mild	1 (1.1)	0	0	0
口内炎	0	0	2 (2.2)	2 (1.1)
Mild	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)

Note: For subjects who do not enter BE Period, TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug.
For subjects who enter BE Period, TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug in DB Period and before the first dose of study drug in BE Period.
Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=90) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=91) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=91) n (%)	Active UPA Total (N=182) n (%)
胃腸障害 (Cont.)				
Moderate	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.1)	5 (5.5)	7 (7.7)	12 (6.6)
Mild	1 (1.1)	4 (4.4)	7 (7.7)	11 (6.0)
Moderate	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
胸痛	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)
Mild	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)
疲労	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
Mild	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
倦怠感	0	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (1.6)
Mild	0	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (1.6)
末梢性浮腫	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)
Mild	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)
発熱	1 (1.1)	4 (4.4)	3 (3.3)	7 (3.8)
Mild	1 (1.1)	3 (3.3)	3 (3.3)	6 (3.3)

Note: For subjects who do not enter BE Period, TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug.
For subjects who enter BE Period, TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug in DB Period and before the first dose of study drug in BE Period.
Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=90) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=91) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=91) n (%)	Active UPA Total (N=182) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態 (Cont.)				
Moderate	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
肝胆道系障害	1 (1.1)	0	0	0
Moderate	1 (1.1)	0	0	0
胆石症	1 (1.1)	0	0	0
Moderate	1 (1.1)	0	0	0
感染症および寄生虫症	25 (27.8)	29 (31.9)	33 (36.3)	62 (34.1)
Mild	12 (13.3)	13 (14.3)	12 (13.2)	25 (13.7)
Moderate	13 (14.4)	16 (17.6)	19 (20.9)	35 (19.2)
Severe	0	0	2 (2.2)	2 (1.1)
気管支炎	1 (1.1)	0	2 (2.2)	2 (1.1)
Mild	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)
Moderate	1 (1.1)	0	1 (1.1)	1 (0.5)
よう	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)
Moderate	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)

Note: For subjects who do not enter BE Period, TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug.
For subjects who enter BE Period, TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug in DB Period and before the first dose of study drug in BE Period.
Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=90) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=91) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=91) n (%)	Active UPA Total (N=182) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
蜂巣炎	1 (1.1)	1 (1.1)	0	1 (0.5)
Mild	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
Moderate	1 (1.1)	0	0	0
結膜炎	0	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
Mild	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
Moderate	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)
膀胱炎	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)
Mild	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)
感染性腸炎	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)
Moderate	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)
丹毒	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
Moderate	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
毛包炎	2 (2.2)	3 (3.3)	2 (2.2)	5 (2.7)
Mild	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)

Note: For subjects who do not enter BE Period, TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug.
For subjects who enter BE Period, TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug in DB Period and before the first dose of study drug in BE Period.
Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=90) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=91) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=91) n (%)	Active UPA Total (N=182) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
Moderate	1 (1.1)	2 (2.2)	1 (1.1)	3 (1.6)
せつ	2 (2.2)	2 (2.2)	0	2 (1.1)
Mild	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
Moderate	2 (2.2)	1 (1.1)	0	1 (0.5)
胃腸炎	1 (1.1)	0	1 (1.1)	1 (0.5)
Mild	1 (1.1)	0	1 (1.1)	1 (0.5)
ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)
Mild	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)
歯肉炎	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)
Mild	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)
単純ヘルペス	2 (2.2)	2 (2.2)	2 (2.2)	4 (2.2)
Mild	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
Moderate	1 (1.1)	1 (1.1)	0	1 (0.5)
Severe	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)

Note: For subjects who do not enter BE Period, TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug.
For subjects who enter BE Period, TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug in DB Period and before the first dose of study drug in BE Period.
Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=90) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=91) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=91) n (%)	Active UPA Total (N=182) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
ヘルペスウイルス感染	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
Moderate	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
帯状疱疹	0	0	4 (4.4)	4 (2.2)
Moderate	0	0	4 (4.4)	4 (2.2)
麦粒腫	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)
Mild	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)
膿痂疹	1 (1.1)	0	0	0
Mild	1 (1.1)	0	0	0
感染	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
Moderate	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
インフルエンザ	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (1.6)
Moderate	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (1.6)
カポジ水痘様発疹	0	3 (3.3)	1 (1.1)	4 (2.2)
Moderate	0	3 (3.3)	1 (1.1)	4 (2.2)

Note: For subjects who do not enter BE Period, TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug.
For subjects who enter BE Period, TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug in DB Period and before the first dose of study drug in BE Period.
Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=90) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=91) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=91) n (%)	Active UPA Total (N=182) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
伝染性軟属腫	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)
Mild	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)
細菌性爪床感染	1 (1.1)	0	0	0
Moderate	1 (1.1)	0	0	0
上咽頭炎	14 (15.6)	12 (13.2)	14 (15.4)	26 (14.3)
Mild	8 (8.9)	8 (8.8)	9 (9.9)	17 (9.3)
Moderate	6 (6.7)	4 (4.4)	5 (5.5)	9 (4.9)
口腔ヘルペス	0	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (1.6)
Mild	0	0	2 (2.2)	2 (1.1)
Moderate	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
細菌性外耳炎	1 (1.1)	0	0	0
Moderate	1 (1.1)	0	0	0
中耳炎	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)
Severe	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)

Note: For subjects who do not enter BE Period, TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug.
For subjects who enter BE Period, TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug in DB Period and before the first dose of study drug in BE Period.
Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=90) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=91) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=91) n (%)	Active UPA Total (N=182) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
爪囲炎	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)
Mild	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)
歯周炎	1 (1.1)	0	0	0
Mild	1 (1.1)	0	0	0
咽頭炎	1 (1.1)	0	1 (1.1)	1 (0.5)
Mild	1 (1.1)	0	0	0
Moderate	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)
細菌性咽頭炎	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)
Moderate	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)
副鼻腔炎	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)
Mild	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)
皮下組織膿瘍	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
Moderate	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)

Note: For subjects who do not enter BE Period, TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug.
For subjects who enter BE Period, TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug in DB Period and before the first dose of study drug in BE Period.
Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=90) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=91) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=91) n (%)	Active UPA Total (N=182) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)				
股部白癬	1 (1.1)	0	1 (1.1)	1 (0.5)
Moderate	1 (1.1)	0	1 (1.1)	1 (0.5)
足部白癬	2 (2.2)	0	1 (1.1)	1 (0.5)
Moderate	2 (2.2)	0	1 (1.1)	1 (0.5)
扁桃炎	0	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (1.6)
Moderate	0	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (1.6)
上気道感染	0	3 (3.3)	1 (1.1)	4 (2.2)
Mild	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
Moderate	0	2 (2.2)	1 (1.1)	3 (1.6)
ウイルス性上気道感染	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)
Moderate	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.1)	4 (4.4)	2 (2.2)	6 (3.3)
Mild	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (1.6)
Moderate	0	3 (3.3)	0	3 (1.6)

Note: For subjects who do not enter BE Period, TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug.
For subjects who enter BE Period, TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug in DB Period and before the first dose of study drug in BE Period.
Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=90) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=91) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=91) n (%)	Active UPA Total (N=182) n (%)
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)				
節足動物咬傷	0	0	2 (2.2)	2 (1.1)
Mild	0	0	2 (2.2)	2 (1.1)
剥離骨折	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
Moderate	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
足骨折	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
Moderate	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
四肢損傷	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
Mild	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
皮膚擦過傷	1 (1.1)	0	0	0
Mild	1 (1.1)	0	0	0
皮膚創傷	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
Moderate	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
臨床検査	3 (3.3)	4 (4.4)	5 (5.5)	9 (4.9)
Mild	3 (3.3)	3 (3.3)	2 (2.2)	5 (2.7)
Moderate	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)

Note: For subjects who do not enter BE Period, TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug.
For subjects who enter BE Period, TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug in DB Period and before the first dose of study drug in BE Period.
Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=90) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=91) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=91) n (%)	Active UPA Total (N=182) n (%)
臨床検査 (Cont.)				
Severe	0	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (1.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
Mild	0	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
Mild	0	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (1.6)
Mild	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
Severe	0	0	2 (2.2)	2 (1.1)
血中トリグリセリド増加	1 (1.1)	0	0	0
Mild	1 (1.1)	0	0	0
尿中血陽性	1 (1.1)	0	0	0
Mild	1 (1.1)	0	0	0
好中球数減少	0	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
Moderate	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)

Note: For subjects who do not enter BE Period, TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug.
For subjects who enter BE Period, TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug in DB Period and before the first dose of study drug in BE Period.
Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=90) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=91) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=91) n (%)	Active UPA Total (N=182) n (%)
臨床検査 (Cont.)				
Severe	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
尿中蛋白陽性	1 (1.1)	0	0	0
Mild	1 (1.1)	0	0	0
尿中ウロビリノーゲン増加	2 (2.2)	1 (1.1)	0	1 (0.5)
Mild	2 (2.2)	1 (1.1)	0	1 (0.5)
白血球数減少	0	0	2 (2.2)	2 (1.1)
Mild	0	0	2 (2.2)	2 (1.1)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.1)	3 (3.3)	6 (6.6)	9 (4.9)
Mild	0	3 (3.3)	3 (3.3)	6 (3.3)
Moderate	1 (1.1)	0	3 (3.3)	3 (1.6)
関節痛	0	0	5 (5.5)	5 (2.7)
Mild	0	0	2 (2.2)	2 (1.1)
Moderate	0	0	3 (3.3)	3 (1.6)

Note: For subjects who do not enter BE Period, TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug.
For subjects who enter BE Period, TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug in DB Period and before the first dose of study drug in BE Period.
Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=90) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=91) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=91) n (%)	Active UPA Total (N=182) n (%)
筋骨格系および結合組織障害 (Cont.)				
背部痛	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
Mild	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
椎間板突出	1 (1.1)	0	0	0
Moderate	1 (1.1)	0	0	0
関節腫脹	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)
Mild	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)
筋肉痛	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
Mild	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
四肢痛	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
Mild	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	2 (2.2)	0	2 (1.1)
Mild	0	2 (2.2)	0	2 (1.1)
平滑筋腫	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
Mild	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)

Note: For subjects who do not enter BE Period, TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug.
For subjects who enter BE Period, TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug in DB Period and before the first dose of study drug in BE Period.
Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=90) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=91) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=91) n (%)	Active UPA Total (N=182) n (%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） (Cont.)				
皮膚乳頭腫	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
Mild	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
神経系障害	4 (4.4)	3 (3.3)	2 (2.2)	5 (2.7)
Mild	4 (4.4)	2 (2.2)	2 (2.2)	4 (2.2)
Severe	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
小脳出血	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
Severe	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
浮動性めまい	1 (1.1)	0	1 (1.1)	1 (0.5)
Mild	1 (1.1)	0	1 (1.1)	1 (0.5)
ジスキネジア	1 (1.1)	0	0	0
Mild	1 (1.1)	0	0	0
頭痛	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
Mild	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
感覚鈍麻	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
Mild	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)

Note: For subjects who do not enter BE Period, TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug.
For subjects who enter BE Period, TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug in DB Period and before the first dose of study drug in BE Period.
Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=90) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=91) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=91) n (%)	Active UPA Total (N=182) n (%)
神経系障害 (Cont.)				
傾眠	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)
Mild	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)
精神障害	1 (1.1)	1 (1.1)	0	1 (0.5)
Mild	1 (1.1)	1 (1.1)	0	1 (0.5)
うつ病	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
Mild	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
睡眠障害	1 (1.1)	0	0	0
Mild	1 (1.1)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.1)	1 (1.1)	4 (4.4)	5 (2.7)
Mild	0	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
Moderate	1 (1.1)	0	3 (3.3)	3 (1.6)
喘息	1 (1.1)	0	2 (2.2)	2 (1.1)
Moderate	1 (1.1)	0	2 (2.2)	2 (1.1)

Note: For subjects who do not enter BE Period, TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug.
For subjects who enter BE Period, TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug in DB Period and before the first dose of study drug in BE Period.
Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=90) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=91) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=91) n (%)	Active UPA Total (N=182) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (Cont.)				
咳嗽	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)
Mild	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)
鼻出血	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)
Moderate	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)
口腔咽頭痛	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
Mild	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	14 (15.6)	18 (19.8)	20 (22.0)	38 (20.9)
Mild	7 (7.8)	8 (8.8)	11 (12.1)	19 (10.4)
Moderate	7 (7.8)	10 (11.0)	9 (9.9)	19 (10.4)
ざ瘡	5 (5.6)	12 (13.2)	18 (19.8)	30 (16.5)
Mild	4 (4.4)	7 (7.7)	11 (12.1)	18 (9.9)
Moderate	1 (1.1)	5 (5.5)	7 (7.7)	12 (6.6)
脱毛症	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
Moderate	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)

Note: For subjects who do not enter BE Period, TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug.
For subjects who enter BE Period, TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug in DB Period and before the first dose of study drug in BE Period.
Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=90) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=91) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=91) n (%)	Active UPA Total (N=182) n (%)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)				
水疱	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
Mild	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
アトピー性皮膚炎	3 (3.3)	3 (3.3)	0	3 (1.6)
Moderate	3 (3.3)	3 (3.3)	0	3 (1.6)
接触皮膚炎	1 (1.1)	1 (1.1)	0	1 (0.5)
Mild	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
Moderate	1 (1.1)	0	0	0
異汗性湿疹	1 (1.1)	0	0	0
Mild	1 (1.1)	0	0	0
紅斑	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
Moderate	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
過角化	1 (1.1)	0	0	0
Moderate	1 (1.1)	0	0	0
汗疹	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)
Moderate	0	0	1 (1.1)	1 (0.5)

Note: For subjects who do not enter BE Period, TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug.
For subjects who enter BE Period, TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug in DB Period and before the first dose of study drug in BE Period.
Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=90) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=91) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=91) n (%)	Active UPA Total (N=182) n (%)
皮膚および皮下組織障害 (Cont.)				
光線過敏性反応	1 (1.1)	0	0	0
Mild	1 (1.1)	0	0	0
脂漏性皮膚炎	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
Mild	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
日光皮膚炎	0	2 (2.2)	0	2 (1.1)
Mild	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
Moderate	0	1 (1.1)	0	1 (0.5)
毛細血管拡張症	1 (1.1)	0	0	0
Mild	1 (1.1)	0	0	0
蕁麻疹	2 (2.2)	0	1 (1.1)	1 (0.5)
Mild	1 (1.1)	0	0	0
Moderate	1 (1.1)	0	1 (1.1)	1 (0.5)
血管障害	1 (1.1)	0	0	0
Moderate	1 (1.1)	0	0	0

Note: For subjects who do not enter BE Period, TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug.
For subjects who enter BE Period, TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug in DB Period and before the first dose of study drug in BE Period.
Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Placebo (N=90) n (%)	Active UPA 15 mg QD (N=91) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=91) n (%)	Active UPA Total (N=182) n (%)
血管障害 (Cont.)				
低血圧	1 (1.1)	0	0	0
Moderate	1 (1.1)	0	0	0

Note: For subjects who do not enter BE Period, TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug and no more than 30 days after the last dose of study drug.
For subjects who enter BE Period, TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of study drug in DB Period and before the first dose of study drug in BE Period.
Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

相互参照：M17-377 試験 CSR W24 Table 14.3　1.10.1

表 2.7.4.7-31. 投与 24 週時データカットオフまでの有害事象の器官別大分類別，基本語別及び最大重症度別の集計結果（ALL_UPA 集団）：M17-377 試験

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Active UPA 15 mg QD (N=133) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=136) n (%)	Active UPA Total (N=269) n (%)
Any adverse event	80 (60.2)	95 (69.9)	175 (65.1)
Mild	29 (21.8)	31 (22.8)	60 (22.3)
Moderate	45 (33.8)	56 (41.2)	101 (37.5)
Severe	6 (4.5)	8 (5.9)	14 (5.2)
血液およびリンパ系障害	1 (0.8)	7 (5.1)	8 (3.0)
Mild	1 (0.8)	4 (2.9)	5 (1.9)
Moderate	0	2 (1.5)	2 (0.7)
Severe	0	1 (0.7)	1 (0.4)
貧血	0	3 (2.2)	3 (1.1)
Mild	0	3 (2.2)	3 (1.1)
リンパ節症	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Mild	1 (0.8)	0	1 (0.4)
好中球減少症	0	4 (2.9)	4 (1.5)
Mild	0	1 (0.7)	1 (0.4)
Moderate	0	2 (1.5)	2 (0.7)

Note: TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Active UPA 15 mg QD (N=133) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=136) n (%)	Active UPA Total (N=269) n (%)
血液およびリンパ系障害 (Cont.)			
Severe	0	1 (0.7)	1 (0.4)
心臓障害	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Moderate	1 (0.8)	0	1 (0.4)
動悸	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Moderate	1 (0.8)	0	1 (0.4)
耳および迷路障害	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (0.7)
Mild	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (0.7)
耳鳴	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Mild	1 (0.8)	0	1 (0.4)
頭位性回転性めまい	0	1 (0.7)	1 (0.4)
Mild	0	1 (0.7)	1 (0.4)
眼障害	4 (3.0)	3 (2.2)	7 (2.6)
Mild	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (1.1)
Moderate	3 (2.3)	1 (0.7)	4 (1.5)

Note: TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Active UPA 15 mg QD (N=133) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=136) n (%)	Active UPA Total (N=269) n (%)
眼障害 (Cont.)			
アトピー性白内障	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Mild	1 (0.8)	0	1 (0.4)
結膜充血	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Moderate	1 (0.8)	0	1 (0.4)
アレルギー性結膜炎	2 (1.5)	1 (0.7)	3 (1.1)
Moderate	2 (1.5)	1 (0.7)	3 (1.1)
ドライアイ	0	1 (0.7)	1 (0.4)
Mild	0	1 (0.7)	1 (0.4)
夜盲	0	1 (0.7)	1 (0.4)
Mild	0	1 (0.7)	1 (0.4)
胃腸障害	6 (4.5)	11 (8.1)	17 (6.3)
Mild	3 (2.3)	7 (5.1)	10 (3.7)
Moderate	3 (2.3)	4 (2.9)	7 (2.6)

Note: TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Severity	UPA 15 mg QD (N=133) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=136) n (%)	UPA Total (N=269) n (%)
胃腸障害 (Cont.)			
腹部不快感	0	3 (2.2)	3 (1.1)
Mild	0	2 (1.5)	2 (0.7)
Moderate	0	1 (0.7)	1 (0.4)
腹部膨満	0	1 (0.7)	1 (0.4)
Mild	0	1 (0.7)	1 (0.4)
上腹部痛	2 (1.5)	0	2 (0.7)
Mild	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Moderate	1 (0.8)	0	1 (0.4)
慢性胃炎	0	1 (0.7)	1 (0.4)
Mild	0	1 (0.7)	1 (0.4)
便秘	0	1 (0.7)	1 (0.4)
Mild	0	1 (0.7)	1 (0.4)
齲歯	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Moderate	1 (0.8)	0	1 (0.4)

Note: TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Active UPA 15 mg QD (N=133) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=136) n (%)	Active UPA Total (N=269) n (%)
胃腸障害 (Cont.)			
下痢	1 (0.8)	4 (2.9)	5 (1.9)
Mild	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (1.1)
Moderate	0	2 (1.5)	2 (0.7)
食中毒	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Moderate	1 (0.8)	0	1 (0.4)
血便排泄	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Mild	1 (0.8)	0	1 (0.4)
胃酸過多	0	1 (0.7)	1 (0.4)
Moderate	0	1 (0.7)	1 (0.4)
粘液便	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Mild	1 (0.8)	0	1 (0.4)
口内炎	0	2 (1.5)	2 (0.7)
Mild	0	1 (0.7)	1 (0.4)
Moderate	0	1 (0.7)	1 (0.4)

Note: TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Active UPA 15 mg QD (N=133) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=136) n (%)	Active UPA Total (N=269) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (6.0)	10 (7.4)	18 (6.7)
Mild	7 (5.3)	10 (7.4)	17 (6.3)
Moderate	1 (0.8)	0	1 (0.4)
胸痛	0	1 (0.7)	1 (0.4)
Mild	0	1 (0.7)	1 (0.4)
疲労	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Mild	1 (0.8)	0	1 (0.4)
倦怠感	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (1.1)
Mild	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (1.1)
末梢性浮腫	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (0.7)
Mild	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (0.7)
発熱	6 (4.5)	6 (4.4)	12 (4.5)
Mild	5 (3.8)	6 (4.4)	11 (4.1)
Moderate	1 (0.8)	0	1 (0.4)

Note: TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Active UPA 15 mg QD (N=133) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=136) n (%)	Active UPA Total (N=269) n (%)
感染症および寄生虫症	54 (40.6)	60 (44.1)	114 (42.4)
Mild	22 (16.5)	21 (15.4)	43 (16.0)
Moderate	29 (21.8)	35 (25.7)	64 (23.8)
Severe	3 (2.3)	4 (2.9)	7 (2.6)
気管支炎	0	3 (2.2)	3 (1.1)
Mild	0	2 (1.5)	2 (0.7)
Moderate	0	1 (0.7)	1 (0.4)
よう	0	1 (0.7)	1 (0.4)
Moderate	0	1 (0.7)	1 (0.4)
蜂巣炎	2 (1.5)	0	2 (0.7)
Mild	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Severe	1 (0.8)	0	1 (0.4)
結膜炎	2 (1.5)	3 (2.2)	5 (1.9)
Mild	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (0.7)
Moderate	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (1.1)

Note: TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Active UPA 15 mg QD (N=133) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=136) n (%)	Active UPA Total (N=269) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)			
膀胱炎	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (0.7)
Mild	0	1 (0.7)	1 (0.4)
Moderate	1 (0.8)	0	1 (0.4)
爪の皮膚糸状菌症	0	1 (0.7)	1 (0.4)
Mild	0	1 (0.7)	1 (0.4)
感染性腸炎	0	1 (0.7)	1 (0.4)
Moderate	0	1 (0.7)	1 (0.4)
丹毒	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Moderate	1 (0.8)	0	1 (0.4)
毛包炎	5 (3.8)	4 (2.9)	9 (3.3)
Mild	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (0.7)
Moderate	4 (3.0)	3 (2.2)	7 (2.6)
せつ	5 (3.8)	2 (1.5)	7 (2.6)
Mild	2 (1.5)	1 (0.7)	3 (1.1)

Note: TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Active UPA 15 mg QD (N=133) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=136) n (%)	Active UPA Total (N=269) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)			
Moderate	3 (2.3)	1 (0.7)	4 (1.5)
胃腸炎	0	1 (0.7)	1 (0.4)
Mild	0	1 (0.7)	1 (0.4)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.7)	1 (0.4)
Mild	0	1 (0.7)	1 (0.4)
陰部ヘルペス	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Moderate	1 (0.8)	0	1 (0.4)
歯肉炎	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (0.7)
Mild	0	1 (0.7)	1 (0.4)
Moderate	1 (0.8)	0	1 (0.4)
手足口病	0	1 (0.7)	1 (0.4)
Moderate	0	1 (0.7)	1 (0.4)
単純ヘルペス	6 (4.5)	3 (2.2)	9 (3.3)
Mild	4 (3.0)	2 (1.5)	6 (2.2)

Note: TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Active UPA 15 mg QD (N=133) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=136) n (%)	Active UPA Total (N=269) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)			
Moderate	2 (1.5)	0	2 (0.7)
Severe	0	1 (0.7)	1 (0.4)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Moderate	1 (0.8)	0	1 (0.4)
帯状疱疹	5 (3.8)	11 (8.1)	16 (5.9)
Mild	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Moderate	3 (2.3)	9 (6.6)	12 (4.5)
Severe	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (1.1)
播種性帯状疱疹	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Moderate	1 (0.8)	0	1 (0.4)
麦粒腫	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (1.1)
Mild	0	1 (0.7)	1 (0.4)
Moderate	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (0.7)

Note: TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Active UPA 15 mg QD (N=133) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=136) n (%)	Active UPA Total (N=269) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)			
膿痂疹	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Moderate	1 (0.8)	0	1 (0.4)
感染	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (0.7)
Moderate	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (0.7)
インフルエンザ	1 (0.8)	3 (2.2)	4 (1.5)
Moderate	1 (0.8)	3 (2.2)	4 (1.5)
カポジ水痘様発疹	4 (3.0)	2 (1.5)	6 (2.2)
Moderate	4 (3.0)	2 (1.5)	6 (2.2)
伝染性軟属腫	0	1 (0.7)	1 (0.4)
Mild	0	1 (0.7)	1 (0.4)
上咽頭炎	24 (18.0)	28 (20.6)	52 (19.3)
Mild	12 (9.0)	17 (12.5)	29 (10.8)
Moderate	12 (9.0)	11 (8.1)	23 (8.6)
口腔ヘルペス	2 (1.5)	4 (2.9)	6 (2.2)
Mild	0	3 (2.2)	3 (1.1)

Note: TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Active UPA 15 mg QD (N=133) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=136) n (%)	Active UPA Total (N=269) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)			
Moderate	2 (1.5)	1 (0.7)	3 (1.1)
外耳炎	0	2 (1.5)	2 (0.7)
Moderate	0	2 (1.5)	2 (0.7)
中耳炎	0	1 (0.7)	1 (0.4)
Severe	0	1 (0.7)	1 (0.4)
爪囲炎	0	1 (0.7)	1 (0.4)
Mild	0	1 (0.7)	1 (0.4)
咽頭炎	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (0.7)
Mild	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Moderate	0	1 (0.7)	1 (0.4)
細菌性咽頭炎	0	1 (0.7)	1 (0.4)
Moderate	0	1 (0.7)	1 (0.4)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Severe	1 (0.8)	0	1 (0.4)

Note: TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Active UPA 15 mg QD (N=133) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=136) n (%)	Active UPA Total (N=269) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)			
副鼻腔炎	0	1 (0.7)	1 (0.4)
Mild	0	1 (0.7)	1 (0.4)
皮膚感染	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Moderate	1 (0.8)	0	1 (0.4)
皮下組織膿瘍	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Moderate	1 (0.8)	0	1 (0.4)
股部白癬	0	1 (0.7)	1 (0.4)
Moderate	0	1 (0.7)	1 (0.4)
足部白癬	0	3 (2.2)	3 (1.1)
Mild	0	1 (0.7)	1 (0.4)
Moderate	0	2 (1.5)	2 (0.7)
癜風	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Mild	1 (0.8)	0	1 (0.4)

Note: TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Active UPA 15 mg QD (N=133) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=136) n (%)	Active UPA Total (N=269) n (%)
感染症および寄生虫症 (Cont.)			
扁桃炎	3 (2.3)	2 (1.5)	5 (1.9)
Mild	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Moderate	2 (1.5)	2 (1.5)	4 (1.5)
上気道感染	3 (2.3)	1 (0.7)	4 (1.5)
Mild	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Moderate	2 (1.5)	1 (0.7)	3 (1.1)
尿路感染	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Mild	1 (0.8)	0	1 (0.4)
ウイルス性上気道感染	0	1 (0.7)	1 (0.4)
Moderate	0	1 (0.7)	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	6 (4.5)	8 (5.9)	14 (5.2)
Mild	2 (1.5)	4 (2.9)	6 (2.2)
Moderate	4 (3.0)	4 (2.9)	8 (3.0)
節足動物咬傷	0	3 (2.2)	3 (1.1)
Mild	0	3 (2.2)	3 (1.1)

Note: TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

MedDRA 22.1 System Organ Class Preferred Term Severity	Active UPA 15 mg QD (N=133) n (%)	Active UPA 30 mg QD (N=136) n (%)	Active UPA Total (N=269) n (%)
傷害、中毒および処置合併症 (Cont.)			
節足動物刺傷	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Mild	1 (0.8)	0	1 (0.4)
剥離骨折	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Moderate	1 (0.8)	0	1 (0.4)
骨挫傷	0	1 (0.7)	1 (0.4)
Mild	0	1 (0.7)	1 (0.4)
大腿骨骨折	0	1 (0.7)	1 (0.4)
Moderate	0	1 (0.7)	1 (0.4)
足骨折	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Moderate	1 (0.8)	0	1 (0.4)
手骨折	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Moderate	1 (0.8)	0	1 (0.4)
熱射病	0	1 (0.7)	1 (0.4)
Moderate	0	1 (0.7)	1 (0.4)

Note: TEAEs are defined as any event with an onset or worsening date on or after the first dose of upadacitinib and no more than 30 days after the last dose of upadacitinib in the study.
Table depicts the most severe adverse event for each preferred term as assessed for each subject.
Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.